ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

Смоленской государственной медицинской академии

Том 20, №3

2021

ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2021, Т.20, №3

Рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 2002 году

Учредитель
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-67864 от 06 декабря 2016 г.
ISSN 2225-6016

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых изданий,
в которых должны быть опубликованы основные результаты
диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук,
на соискание учёной степени доктора наук.
(Распоряжение Минобрнауки России от 28.12.2018 г. №90)

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Подписка на печатную версию – индекс издания по каталогу агентства «Пресса России» 43 864э

Подписка на электронную версию – http://elibrary.ru

Официальный сайт журнала – http://sgma.info

Адрес редакции и издателя
Россия, 214019, Смоленская область, Смоленск, ул. Крупской, 28
Смоленский государственный медицинский университет

Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51
E-mail: hypoxia@yandex.ru, normaSGMA@yandex.ru

16+

Дата выхода 30.09.2021 г.
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»
Тираж 900 экз.

Цена свободная (отпускается по подписке)

Отпечатано:
в ООО «СГТ»
Россия, 214000, Смоленская область, г. Смоленск, ул. Маршала Жукова, 16
Тел.: (4812) 38-28-65, (4812) 38-14-53

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сташина Е.В., Ганзенко М.А., Лисовский А.Д., Маградзе Р.Н., Козар Я.В., Фисенко Д.Е., Байрамов А.А., Шабанов П.Д. Моноаминергическая система головного мозга крыс после пренатальной модуляции холинотропными препаратами — 5

Лис Р.Е., Аладьева Т.Л., Шимчук Е.И. Активность ферментов в цитоплазме гепатоцитов плодов, полученных от самок белых крыс, с изменённым Т-клеточным иммунитетом во время беременности — 12

ОБЗОРЫ

Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Малыхина А.В. Нейроглия и ее роль в патогенезе ишемического повреждения головного мозга, иммуногистохимические маркеры нейроглии — 18

Новиков В.Е., Понамарева Н.С., Яснецов В.В., Кулагин К.Н. Фармакотерапия отека головного мозга: современное состояние проблемы — 25

Яковлева Е.Е., Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Сардарян И.С. Проблема Off-label назначений в терапии неонатальных судорог — 43

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Блажко А.С., Переверзев В.А., Сикорский А.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Юреня Е.В., Переверзева Е.В. Уровень гликемии натощак, его динамика после приёма 75 г глюкозы и распространённость нарушений её обмена у здоровых молодых женщин, употребляющих алкоголь — 51

Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Яковлева Е.Е. Синдром эйди (синдром миотонического зрачка) при мигрени с аурой у подростка (клиническое наблюдение) — 66

Алексеева В.А., Овсянкин А.В., Кузьминова Е.С., Крикова А.В., Крутикова Н.Ю., Зайцева В.М. Профилактика и лечение остеопений у детей и подростков в Российской Федерации — 72

Нежкина Н.Н., Тимофеева Л.Н. Психофизическая тренировка у подростков с высоким нормальным артериальным давлением — 80

Николаева Т.Н., Майден И.В., Климачев А.М. Системное кровообращение при различной динамике артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных — 85

Мамадалиев Д.М., Бибиков В.Н., Литвинов А.А., Ульбашев Д.С. Острый коронарный синдром у пациента, инфицированного SARS-COV-2 — 90

Мусаев А.И., Кулбаев У.А., Алиев М.Ж. Клинические результаты баллонной ангиопластики у больных с ишемической и нейроишемической формой синдрома диабетической стопы — 95

Ибраимов Д.С., Алиев М.Ж., Жусуп уулу Улан. Коррекция синдрома системной воспалительной реакции при остром панкреатите с использованием 5-фторурацила и ронколейкина — 101

Соловьев В.И., Зуй В.С., Бочкова М.А. Продолжительность безрецидивного течения между радикальной операцией и появлением метастазов у пациентов с меланомой кожи T1-T4NOMO и T1-T4NXM0 — 108

CONTENTS

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENSES

ORIGINAL ARTICLES

5 Stashina E.V., Ganzenko M.A., Lisovskiy A.D., Magradze R.N., Kozar Ya.V., Fisenko D.E., Bairamov A.A., Shabanov P.D. Monoaminergic system of the rat brain after prenatal modulation with cholinotropic drugs

12 Lis R.E., Aladyeva T.L. Shimchuk E.I. Activity of enzymes in the cytoplasm of hepatocytes of fetuses obtained from female white rats with altered T-cell immunity during pregnancy

REVIEWS

18 Bon E.I., Maksimovich N.E., Malykhina A.V. Neuroglia and its role in the pathogenesis of ischemic brain damage. immunohistochemical markers of neuroglia

25 Novikov V.E., Ponamareva N.S., Yasnetsov V.V., Kulagin K.N. Pharmacotherapy of brain edema: the current state of the problem

43 Iakovleva E.E., Tadtaeva Z.G., Galustyan A.N., Sardaryan I.S. The problem of Off-label prescriptions in the treatment of neonatal seizures

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

51 Blazhko A.S., Pereverzev V.A., Sikorsky A.V., Evseev A.V., Pravdivtsev V.A., Yurenya E.V., Pereverzeva E.V. Level of fasting glycemia, its dynamics after taking 75 g of glucose and the prevalence of metabolic disorders in healthy young women who drink alcohol

66 Tadtaeva Z.G., Galustyan A.N., Iakovleva E.E. Adie's syndrome (myotonic pupil syndrome) in migraine with aura in teenage patient (case report)

72 Alekseeva V.A., Ovsyankin A.V., Kuzminova E.S., Krikova A.V., Krutikova N.Y., Zaitseva V.M. Prevention and treatment of osteopenia in children and adolescents in Russia

80 Nezhkina N.N., Timofeeva L.N. Psychophysical training in adolescents with high normal blood pressure

85 Nikolaeva T.N., Maiden I.V., Klimachev A.M. Systemic blood circulation with different dynamics of the arterial duct in deeply premature newborns

90 Mamadaliev D.M., Bibikov V.N., Litvinov A.A., Ulbashev D.S. Acute coronary syndrome in patient with SARS-COV-2 infection

95 Musaev A.I., Kulbaev U.A., Aliev M.Zh. Clinical results of balloon angioplasty in patients with ischemic and neuroischemic form of diabetic foot syndrome

101 Ibraimov D.S., Aliev M.Zh., Zhusup U.U. Correction of the systemic inflammatory reaction syndrome in acute pancreatitis using 5-fluorouracil and roncoleukin

108 Solovyov V.I., Zuj V.S., Bochkova M.A. Duration of relapse-free course between radical surgery and the appearance of metastases in patients with skin melanoma T1-T4NOMO and T1-T4NXM0

Рындин А.А., Соловьев В.И., Зуй В.С. Маркер системного воспаления как фактор прогноза тяжелых осложнений после радикальной цистэктомии	116	Ryndin A.A., Solovyov V.I., Zuy V.S. Marker of systemic inflammation as a prognostic factor for severe complications after radical cystectomy
ОБЗОРЫ		*REVIEWS*
Рамазанов Г.Р., Файн А.М., Ахматханова Лх.Б, Клычникова Е.В., Кузьмина И.М., Новиков Р.А., Петриков С.С. Возможность проведения экстренного хирургического вмешательства на фоне приема оральных антикоагулянтов	125	Ramazanov G.R., Fayn A.M., Akhmatkhanova L.B., Klychnikova E.V., Kuzmina I.M., Novikov R.A., Petrikov S.S. Possibility of emergency surgical intervention against the background of oral anticoagulants
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ		**PHARMACEUTICAL SCIENCE**
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ		*ORIGINAL ARTICLES*
Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Никитина Т.Н., Пономарева Н.И. Способ ингибирования полифенолоксидазы в яблочных выжимках при получении сорбентов	132	Ryabinina E.I., Zotova E.E., Nikitina T.N., Ponomareva N.I. Method of polyphenol oxidase inhibition in pomace during sorbents preparation
Дьякова Н.А., Великанова Л.А. Регрессионный анализ в разработке методики выделения и количественного определения водорастворимых полисахаридов корневищ и корней девясила	139	Dyakova N.A., Velikanova L.A. Regression analysis in development of procedure for isolation and quantitative determination of water-soluble polysaccharides of rhizomes and roots of devyasil
Привалова Е.Г., Цыренжапов А.В., Мирович В.М. Разработка компонентного состава растительной композиции гинекологической противовоспалительного действия	150	Privalova E.G., Tsyrenzhapov A.V., Mirovich V.M. Development of the component composition of the plant collection with gynecological anti-inflammatory action
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ		**PUBLIC HEALTH AND HEALTHCARE**
Курмангулов А.А, Крошка Д.В, Кононыхин А.А. Содержательные решения систем информирования медицинских организаций Российской Федерации	156	Kurmangulov A.A., Kroshka D.V., Kononykhin A.A. Content solutions of information systems of medical organizations of the Russian Federation
Гурьянов П.С. Изучение подходов к совершенствованию фармацевтического образования граждан Марокко, Обучающихся в России	163	Guryanov P.S. Study of approaches to improving the pharmaceutical education of moroccan citizens studying in Russia
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ		**HYSTORY OF MEDICINE**
Атрощенко А.М., Соколова М.Г., Моисеенкова Л.Г., Мазур А.С. Обоснование экономической и социальной целесообразности внедрения мобильных клинических биохимических лабораторий (на примере Смоленской области)	170	Atroshchenko A.M., Sokolova M.G., Moiseenkova L.G. Mazur A.S. Justification of economic and social necessity of mobile clinical laboratory introduction (using the example of Smolensk region)
ПЕДАГОГИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ		**PEDAGOGICAL EDUCATION**
Дмитриев М.В., Андреев В.А., Дмитриева Е.В., Крикова А.В., Кожурина А.А., Козлов Р.С. Федеральная инновационная площадка: изучение склонности обучающихся в медицинском университете к аддиктивному поведению	179	Dmitriev M.V., Andreev V.A., Dmitrieva E.V., Krikova A.V., Kozhurina A.A., Kozlov R.S. Federal innovation platform: examination of the medical university students tendency to addictive behavior

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.6, 616-092 3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.1

МОНОАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПОСЛЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ МОДУЛЯЦИИ ХОЛИНОТРОПНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

© Сташина Е.В., Ганзенко М.А., Лисовский А.Д., Маградзе Р.Н., Козар Я.В., Фисенко Д.Е., Байрамов А.А., Шабанов П.Д.

Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12

Резюме

Цель. Оценить эффекты пренатального введения центральных холинолитиков метамизила и ганглерона в различные сроки гестации на содержании нейромедиаторов дофамина и серотонина, а также их метаболитов в головном мозге эмбрионов к 20-му дню пренатального развития.

Методика. Беременным самкам крыс на разных сроках гестации (9-11, 12-14 и 17-19 сут. беременности) производили трёхразовые внутримышечные инъекции Н-холиноблокатора ганглерона в дозе 10 мг/кг или М-холиноблокатора метамизила в дозе 2 мг/кг (дозы препаратов определялись селективностью их холинолитического действия). Исследование содержания медиаторов и метаболитов у плодов крыс проводили на 20-суточных зародышах крыс. В криостате при -20°С выделяли головной мозг без мозжечка. Концентрацию нейромедиаторов дофамина и серотонина, и их метаболитов в гомогенате головного мозга определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления.

Результаты. В гестационном периоде введение беременным самкам крыс препаратов М- и Н-холинолитиков в течение 3 дней вызывало значительное изменение активности моноаминергической системы головного мозга у 20-дневных плодов крыс. Сравнительный анализ показывает, что в пренатальном периоде к воздействию холинолитиков более чувствительна серотонинергическая, по сравнению с дофаминергической системой мозга. Снижение концентрации серотонина и его оборота отмечается во всех «критических сроках» второй половины беременности при воздействии как метамизила, так и ганглерона. Дофаминергическая система головного мозга у генотипических самцов и самок эмбрионов более чувствительна к воздействию Н-холинолитика ганглерона. Пренатальная экспозиция ганглерона способствует сглаживанию полового диморфизма по содержанию дофамина в тканях головного мозга и к усилению этого различия по содержанию серотонина.

Заключение. Пренатальное воздействие холинолитиков беременным самкам приводит к зависимым от пола нарушениям дофаминергических и серотонинергических систем мозга у 20-дневных плодов крыс, что определяет характер будущих поведенческих дисфункций у потомства крыс в половозрелом возрасте.
Ключевые слова: гестационный период, серотонин, дофамин, центральные холинолитики, метамизил, ганглерон, головной мозг, эмбрионы крыс

MONOAMINERGIC SYSTEM OF THE RAT BRAIN AFTER PRENATAL MODULATION WITH CHOLINOTROPIC DRUGS

Stashina E.V., Ganzenko M.A., Lisovskiy A.D., Magradze R.N., Kozar Ya.V., Fisenko D.E., Bairamov A.A., Shabanov P.D.

Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the effects of prenatal administration of the central cholinolytics metamisil and gangleron at different gestation periods on the content of the neurotransmitters dopamine and serotonin, as well as their metabolites in the brain of embryos by the 20th day of prenatal development.

Methods. Pregnant female rats at different gestation periods were given three-time intramuscular injections of N-cholinoblocker gangleron at the dose of 10 mg/kg or M-cholinoblocker metamizil at the dose of 2 mg/kg (the drugs doses were determined by the selectivity of their cholinolytic action). The study of the content of mediators and metabolites in rat fetuses was carried out on 20-day-old rats embryos. The brain without the cerebellum was isolated in the cryostat at -20 °C. The concentration of dopamine and serotonin neurotransmitters and their metabolites in the brain homogenate was determined by high-efficiency liquid chromatography.

Results. In the gestational period, the administration of M- and N-cholinolytic drugs to pregnant female rats for 3 days caused a significant change in the activity of brain monoaminergic system in the 20-day-old rats fetuses. Comparative analysis shows that in the prenatal period, the serotoninergic system is more sensitive to the effects of cholinolytics, compared with the brain dopaminergic system. A decrease in the concentration of serotonin and its turnover is observed in all "critical periods" of the second half of pregnancy when exposed to both metamizil and gangleron. The brain dopaminergic system on genotypic male and female embryos is more sensitive to the effects of the N-cholinolytic gangleron. Prenatal exposure of the gangleron helps to smooth out sexual dimorphism in the content of dopamine in brain tissues and to strengthen this difference in the serotonin content.

Conclusion. Prenatal exposure to cholinolytics to pregnant females leads to sex-dependent disorders of the brain dopaminergic and serotonergic systems in 20-day-old rat fetuses, which determines the nature of future behavioral dysfunctions in puberty rat offspring.

Keywords: gestational period, serotonin, dopamine, central cholinolytics, metamizil, gangleron, brain, rat embryos

Введение

В развитии головного мозга эмбриональный период и генетические факторы играют значительную роль. Нормальное течение данного процесса может быть нарушено под влиянием различных факторов внешней среды, воздействующих на дифференцировку нейронов и на созревание в них нейромедиаторных систем для связи с другими нейронами. [1, 11]. Факторы, воздействующие на развивающийся мозг в этот период, нарушают нормальный онтогенез нейромедиаторных систем норадреналина, серотонина, дофамина и ацетилхолина [1, 16] показывают высокую чувствительность в критические периоды развития. Перинатальные манипуляции активностью холинергической системы, приводят к различным структурно-функциональным изменениям в развивающемся головном мозге [3, 4, 13, 17].

Холинергические афференты играют важную роль в дифференцировке коры мозга (холинергическая иннервация коры мозга появляется позже, чем моноаминергическая). В продолговатом мозге холинергические маркеры появляются рано, вероятно, из-за раннего развития нервной клетки в филогенетически древней части мозга [2, 4, 8]. При значительном сокращении холинергической иннервации происходит задержка клеточной дифференцировки коры мозга [3]. Эти изменения могут коррелировать с когнитивным и поведенческим дефицитом в постнатальном периоде [2, 5, 6, 7].

Для корковой активации, памяти и обучения ацетилхолин является одним из главных нейромедиаторов мозга. Пренатальное воздействие неблагоприятных химических факторов на мозг опосредованы изменением активности холинергической системы, что обусловливает отдаленные поведенческие нарушения у взрослых индивидов. Холинергическая система мозга в период нейронального развития представляют собой главную мишень для воздействия хлорорганических соединений через системное торможение активности фермента ацетилхолинэстеразы и последующую холинергическую гиперстимуляцию [2, 12, 14].

Хлорорганические соединения повреждают и проводящие пути холинергической системы [13]. Тератогенное действие фенобарбитала в период беременности также связано нарушением холинергической синаптической передачи [4]. Эмбриональная экспозиция никотина приводит к гибели нервных клеток, к нарушениям их пролиферации и дифференцирования [1, 10, 17]. Никотин, фенобарбитал и др. экологические токсиканты, проявляющие холинотропные свойства, оказывают влияние на все медиаторные системы, однако они в значительной мере опосредованы через изменение активности холинергической системы [2, 4, 9, 12]. В литературе отсутствуют сведения о нейрохимических эффектах пренатального применения холинолитиков избирательного М- и Н-типа действия.

Целью исследования явилось изучение воздействия М- и Н-холинергической системы на развития нейромедиаторных систем мозга эмбрионов крыс в разные сроки пренатального периода.

Методика

Работа выполнена на крысах линии Wistar, полученных из питомника «Рапполово» РАМН, Ленинградская область. Все животные содержались на одинаковой диете, включавшей брикетированный корм, овощи и воду. Эксперимент состоял из нескольких серий опытов.

Для получения самок крыс с известной датой беременности самок в стадии проэструс – эструс подсаживали к самцам. День обнаружения спермиев в вагинальных мазках считали первым днём беременности. Далее беременным самкам на разных сроках гестации (9-11, 12-14 и 17-19 сут. беременности) производили трёхразовые внутримышечные инъекции (1 раз в день) Н-холиноблокатора ганглерона (эфир γ-диэтиламино-1,2-диметилпропил пара-изобутоксибензойной кислоты гидрохлорид) в дозе 10 мг/кг или М-холиноблокатора метамизила (хлоргидрат 1,2-диэтиламиноизопропи-лового эфира бензоловой кислоты) в дозе 2 мг/кг (дозы препаратов определялись селективностью их холинолитического действия). Опытные группы формировали по срокам пренатального воздействия препаратов и по половому признаку. Плоды интактных крыс являлись группой контроля.

Исследование содержания медиаторов и метаболитов у плодов крыс проводили на 20-суточных зародышах крыс. Беременных самок на 20-х сут. беременности забивали путём дислокации шейных позвонков. Плоды извлекали из матки и отделяли от зародышевых оболочек. Потомство разделяли по половому признаку, декапитировали и голову сразу же замораживали в жидком азоте (хранение осуществляли также в жидком азоте). Далее в криостате при -20^{o}С мозг отделяли от черепной коробки, исключая мозжечок.

Концентрацию нейромедиаторов дофамина (ДА) и серотонина (5-ГТ) и их метаболитов в тканях головного мозга определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC-ED) в системе Beckman System Gold с электрохимическим детектором LC-4C. Для хроматографического анализа использовали ткани целого мозга, которые гомогенизировали в охлажденной 0,1Н хлорной кислоте, центрифугировали при 14 000 g в течение 7 мин. при +4^{o}С. Часть супернатанта в количестве 20 мкл (объем петли инжектора) вводили в систему HPLC-ED. Разделение пиков проходило в хроматографической колонке SphereClone 5μ ODS 2 (250×4,60 mm) с предколонкой SecurityGuard (ODS 4mm L × 3,0 mm ID) производства «Phenomenex». Идентификацию и чистоту хроматографических пиков, а также их количественную оценку осуществляли по отношению к пикам, полученным от внешних стандартов. Для оценки оборота ДА и 5-ГТ в структурах мозга были рассчитаны отношения 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) к дофамину (ДОФУК/ДА) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты к серотонину (5-ГИУК/5-ГТ) от измеренных концентраций этих нейрохимических веществ.

Результаты исследования сравнивали с данными контроля и статистически обрабатывали методом вариационного анализа ANOVA с помощью программы Origin 7.0. Различия признавались достоверными при $p<0,05$.

Результаты исследования

Анализ нейрохимических данных нейромедиаторного статуса головного мозга эмбрионов крыс различного генетического пола показал, что воздействие холинолитиками центрального действия метамизилом и ганглероном при ведении на 9-19 сут. гестации вызывает дисбаланс в содержании ДА, 5-ГТ и их метаболитов в головном мозге эмбрионов опытных групп к 20-м сут. пренатального развития по сравнению с контролем. У эмбрионов самцов при пренатальной экспозиции ганглерона на 9-11 сут. пренатального развития (группа Г10) отмечено достоверное снижение концентрации ДА (рис. 1).

Уровень ДОФУК, метаболита ДА, в эти же сроки не изменялся (табл.). В группе Г10 снижение содержания ДА сопровождалось увеличением его оборота (рис. 2). При введение ганглерона на 12-14 сут. гестации отмечали значительное увеличение уровня ДА (на 29,9%, $p<0,01$), которое не сопровождалось изменением его оборота, что свидетельствует об увеличении интенсивности синтеза медиатора.

У эмбрионов самок в группах с пренатальным воздействием ганглерона на 9-11 сут. пренатального развития отмечали снижение концентрации ДА и его значительное увеличение (на 18,4%, $p\leq0,01$) при введении препарата на 12-14 сут. гестации. По содержанию ДОФУК у самок наблюдали более значительное изменение и в отличие от самцов, изменение уровня ДА сопровождалось более значительным снижением оборота ДА.

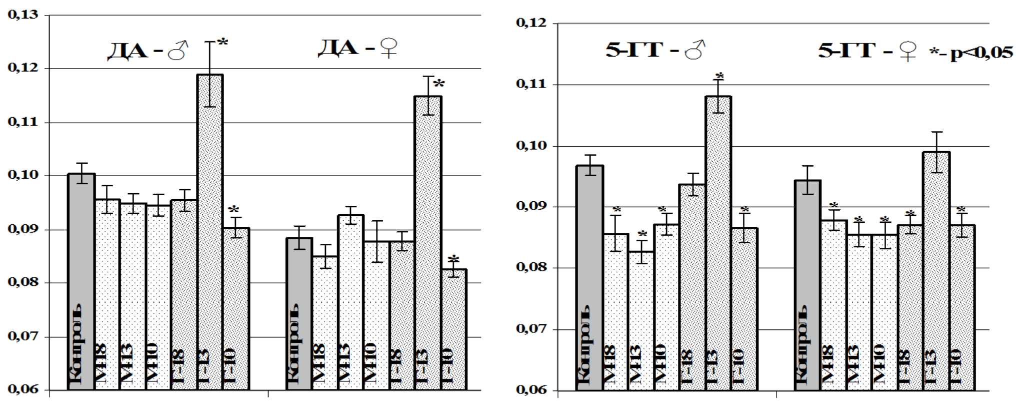

Рис. 1. Содержание дофамина (ДА – слева) и серотонина (5-ГТ – справа) в головном мозге 20-дневных эмбрионов крыс. По оси ординат – содержание медиатора в головном мозге в нг/мг сырой ткани. ♂-♀ – знаки генетического пола эмбрионов, соответственно самцы и самки, Г10-Г13 и Г18– группы с воздействием ганглерона на 9-11, 12-14 и 17-19 сут. гестации соответственно, М10-М13 и М18– группы с воздействием метамизила на 9-11, 12-14 и 17-19 сут. гестации соответственно. *p<0,05 по отношению к контрольной группе

Таблица. Содержание 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) и 5-гидроксииндол-уксусной кислоты (ГИУК) в головном мозге 20-дневных эмбрионов крыс

Группы	N	ДОФУК – ♂	ГИУК – ♂	ДОФУК – ♀	ГИУК – ♀
Контроль	63	0,0121±0,0008	0,1262±0,0030	0,0150±0,0011	0,1292±0,0031
М18	32	0,0090±0,0009*	0,1061±0,0032	0,0051±0,0003*	0,1074±0,0025*
М13	47	0,0119±0,0004	0,1000±0,0025*	0,0097±0,0005*	0,1034±0,0030*
М10	41	0,0085±0,0008*	0,1156±0,0028	0,0115±0,0008*	0,1116±0,0030
Г18	36	0,0054±0,0004*	0,1278±0,0026	0,0102±0,0006*	0,1112±0,0019
Г13	16	0,0110±0,0013	0,1390±0,0042	0,0090±0,0009*	0,1280±0,0045
Г10	33	0,0132±0,0030	0,1139±0,0032	0,0054±0,0006*	0,1049±0,0034*

Примечание: n – число эмбрионов в группе; * – различия достоверны при p<0,05 по сравнению с контрольной группой

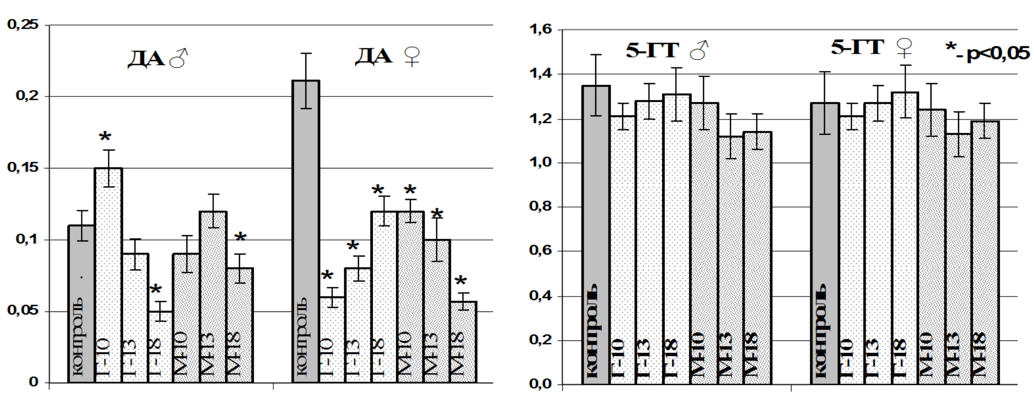

Рис. 2. Обмен дофамина (ДА – слева) и серотонина (5-ГТ – справа) в головном мозге у 20-дневных эмбрионов крыс. По оси ординат – содержание медиатора в головном мозге в нг/мг сырой ткани. ♂-♀ – знаки генетического пола эмбрионов, соответственно самцы и самки, Г10-Г13 и Г18 – группы с воздействием ганглерона на 9-11, 12-14 и 17-19 сут. гестации соответственно, М10-М13 и М18– группы с воздействием метамизила на 9-11, 12-14 и 17-19 сут. гестации соответственно. *p<0,05 по отношению к контрольной группе

Наиболее значительное снижение отношения ДА/ДОФУК выявлено в ранние сроки гестации при воздействии ганглерона и в более поздние сроки при воздействии метамизила.

Обмен серотонина. Изменение уровня 5-ГТ в эмбриональном мозге было более значительным по сравнению с ДА, как при воздействии метамизила, так и ганглерона во всех исследованных периодах гестации по сравнению с группой контроля. У эмбрионов самцов отмечено достоверное снижение концентрации 5-ГТ в мозге во всех периодах пренатального воздействия метамизила. В группах с ганглероном отмечено снижение концентрации 5-ГТ в мозге при введение препарата на 9-11 и 17-19 сут. пренатального развития. Динамика содержания ГИУК, метаболита 5-ГТ, была аналогичной с содержанием самого медиатора, при этом отмечали достоверное снижение в группах М10 и М13 (крысы, получавшие метамизил) и Г10 (крысы, получавшие ганглерон).

У эмбрионов самок пренатальное воздействие метамизила приводило к таким же результатам, что и у самцов, а именно, к снижению уровня 5-ГТ во всех исследуемых группах. Наиболее значительное падение содержания 5-ГТ (14,7%, $p<0,05$) отмечали в группе М13. В эти же сроки воздействие Н-холинолитика ганглерона, как и в случае с ДА, приводило к достоверному увеличению концентрации 5-ГТ в тканях мозга (на 11,7%, $p<0,05$). Содержание ГИУК было достоверно снижено во всех исследуемых группах (за исключением группы Г13). В отличие от ДА, оборот 5-ГТ как у эмбрионов самцов, так и у эмбрионов самок оставался стабильным во всех исследуемых группах.

Обсуждение результатов исследования

Результаты исследований доказали, что модуляция М-холинергической, как и Н-холинергической системы развивающегося мозга плода может привести к значительным изменениям в активности основных медиаторных систем мозга. Сравнительный анализ данных показывает, что в пренатальном периоде к воздействию холинолитиков более чувствительна 5-ГТ-ергическая медиаторная система, чем ДА-ергическая система. Отмечается снижение концентрации 5-ГТ и его оборота на всем протяжении второй половины периода беременности при воздействии метамизилом и ганглероном. Однако, ДА-ергическая система головного мозга у генотипических самцов и самок эмбрионов более чувствительна к воздействию Н-холинотропного препарата ганглерона.

Исследования обмена ДА показали, что пренатальная экспозиция метамизила не оказала существенного влияния на содержание ДА в головном мозге эмбрионов. В то же время прослеживается определенная тенденция к снижению уровня ДА в исследуемых группах, за исключением группы М13 у самцов. В ранние сроки гестационного периода (9-11 и 12-14 сут.) у плодов различного генетического пола развитие ДА-ергической системы в тканях мозга оказалось более чувствительной к воздействию Н-холинолитика ганглерона и менее чувствительной к воздействию М-холинолитика метамизила.

Ряд исследований доказывают чувствительность нейромедиаторной системы развивающегося мозга к воздействию различных препаратов и экологических токсикантов, обладающих холинотропной активностью. Например, никотин повреждает развитие центральных механизмов норадренергической, ДА-ергической, 5-ГТ-ергической и холинергической системы в мозге крыс [15].

Существуют данные, что различные реакции на пренатальное воздействие никотина связаны с генетическим полом эмбрионов [10]. Результаты наших исследований показали: введение метамизила и ганглерона вызывают не только изменение обмена нейромедиаторов в головном мозге, но и изменение полового диморфизма по этим показателям. По содержанию ДА в тканях мозга имеющееся достоверное межполовое различие ($p<0,01$) в контрольной группе после пренатального воздействия холинолитиков нивелировалось в группах М13 и Г13. В остальных группах половые различия сохранялись. По содержанию 5-ГТ – противоположная ситуация: появляется достоверное различие ($p<0,05$) по уровню 5-ГТ между самцами и самками эмбрионов в Г18 и Г13. Экспозиция метамизила не приводила к значимым изменениям.

Пренатальное введение ганглерона способствует к проявлению полового диморфизма по содержанию ДА в тканях головного мозга и к появлению различия – 5-НТ.

Выводы

1. Пренатальное воздействие холинолитиков центрального действия метамизила и ганглерона вызывает дисбаланс в содержании нейромедиаторов ДА, 5-ГТ, а также их метаболитов в головном мозге эмбрионов к 20-му дню пренатального развития.
2. Серотонинергическая медиаторная система более чувствительна к воздействию холинолитиков (как метамизила, так и ганглерона). Дофаминергическая система головного мозга у генотипических самцов и самок эмбрионов более чувствительна к воздействию Н-холинотропного препарата ганглерона.
3. Пренатальная экспозиция ганглерона способствует сглаживанию полового диморфизма по содержанию ДА в тканях головного мозга и к усилению этого различия по содержанию 5-НТ.

Литература (references)

1. Байрамов А.А. Сапронов Н.С. Влияние М- и Н-холинолитиков на пренатальное развитие моноаминергической системы головного мозга // Медицинский академический журнал. – 2007. – Т.7, №4. – С. 52-58. [Bairamov A.A. Sapronov N.S. *Medicinskij akademicheskij zhurnal.* Medical Academic Journal. – 2007. – V.7, N4. – P. 52-58. (in Russian)]
2. Байрамов А.А., Новикова Е.Н., Прошин С.Н Влияние пренатального стресса на половое поведение // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2008. – №2. – С. 53-61 [Bairamov A.A., Novikova E.N., Proshin S.N. *Mediko-biologicheskiye i sotsialno-psikhologicheskiye problemy bezopasnosti v chrezvychaynykh situatsiyakh.* Journal of Medical Biology and socio-psychol. security issues in emergency situations. –2008. – N2. – P. 53-61. (in Russian)]
3. Байрамов А.А., Прошин С.Н., Гаврилов Н.А. и др. Нейрохимические эффекты пренатального введения холинергических средств на постнатальное развитие моноаминергической системы головного мозга // Медицинский академический журнал. – 2010. – Т.10, №1. – С. 31-40. [Bairamov A.A., Proshin S.N., Gavrilov N.A. i dr. *Medicinskij akademicheskij zhurnal.* Medical Academic Journal. – 2010. – T.10, N1. – P. 31-40. (in Russian)]
4. Байрамов А.А., Полетаева А.О., Юкина Г.Ю., Богданова Л.А. Отдаленные нейрохимические эффекты пренатального воздействия селективных М- и Н-холинолитиков // Российский биомедицинский журнал. – 2008. – Т.9. – С. 90-100. [Bairamov A.A., Poletaeva A.O., Jukina G.Ju., Bogdanova L.A. *Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal.* Russian Biomedical Journal. – 2008. – T.9. – P. 90-100. (in Russian)]
5. Кузнецова Н.Н., Лосев Н.А. Влияние холинергических препаратов на электроэнцефалографию головного мозга кастрированных кроликов-самцов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т.16, №3. – С. 19-24. [Kuznecova N.N., Losev N.A. *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii.* Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2018. – T.16, N3. – P. 19-24. (in Russian)]
6. Сташина Е.В., Зеленер А.О., Байрамов А.А., Шабанов П.Д. Изменение мотивационного компонента половой функции у потомств крыс после пренатального воздействия холинотропных препаратов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2020. – Т.18, №1. – С. 29-36. [Stashina E.V., Zelener A.O., Bairamov A.A., Shabanov P. D. *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii.* Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2020. – T.18, №1. – P. 29-36. (in Russian)]
7. Торкунова О.В., Байрамов А.А., Шабанов П.Д. Холинергическая модуляция и нейрохимические аспекты врожденного поведения крыс при действии низкочастотных акустических колебаний // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т.13, №1. – С. 32-40. [Torkunova O.V., Bairamov A.A., Shabanov P. D. *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii.* Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2015. – T.13, №1. – P. 32-40. (in Russian)]
8. Abreu-Villaca Y., Seidler F.J., Tate C.A. et al. Prenatal nicotine exposure alters the response to nicotine administration in adolescence: effects on cholinergic systems during exposure and withdrawal // Neuropsychopharmacology. – 2004. – V.29, N5. – P. 879-890.
9. Barone S., Das K.P., Lassiter T.L., White L.D. Vulnerable processes of nervous system development: a review of markers and methods // Neurotoxicology. – 2000. – V.21. – P. 15-36.
10. Beer A., Slotkin T.A., Seidler F.J. et al. Nicotine Therapy in Adulthood Reverses the Synaptic and Behavioral Deficits Elicited by Prenatal Exposure to Phenobarbital // Neuropsychopharmacology. – 2005. – V.30. – P. 156-165.
11. Berger-Sweeney J., Hohmann C.F. Behavioral consequences of abnormal cortical development: insights into developmental disabilities // Behavioural Brain Research. – 1997. – V.86, N2. – P. 121-142.

12. Johnston M.V., Silverstein F.S. Development of neurotransmitters // Polin RA, Fox WW, editors. Fetal and Neonatal Physiology. – Philadelphia: Saunders, 1998. – P. 2116-2117.
13. Pendleton R.G., Rasheed A., Roychowdhury R., Hillman R.A. New role for catecholamines: ontogenesis // Trends Pharmacol. Sci. – 1998. – V.19. – P. 248-251.
14. Raines K.W., Seidler F.J., Slotkin T.A. Alterations in serotonin transporter expression in brain regions of rats exposed neonatally to chlorpyrifos // Developmental Brain Research. – 2001. – V.130. – P. 65-72.
15. Ray D.E., Richards P.G. The potential for toxic effects of chronic, low-dose exposure to organophosphates // Toxicology Letters. – 2001. – V.120. – P. 343-351.
16. Richardson J.R., Chambers J.E. Neurochemical effects of repeated gestational exposure to chlorpyrifos in developing rats // Toxicological Sciences. – 2004. – V.77, N1. – P. 83-90.
17. Slotkin T.A. Cholinergic systems in brain development and disruption by neurotoxicants: nicotine, environmental tobacco smoke, organophosphates // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2004. – V.198. – P. 132-151.

Информация об авторах

Сташина Елена Владимировна – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: lena-stashina@mail.ru

Ганзенко Мария Анатольевна – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: maga_85@mail.ru

Лисовский Анатолий Дмитриевич – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: lisovskiy.t@mail.ru

Маградзе Роман Нодарович – врач-гинеколог центральной районной больницы г. Тосно, соискатель отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: lisovskiy.t@mail.ru

Козар Ярослав Викторович – лаборант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: kozar_ya@mail.ru

Фисенко Дмитрий Евгеньевич – лаборант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: dmitfis@gmail.com

Байрамов Алекбер Азизович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С. В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E -mail: alekber@mail.ru

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», заведующий кафедрой фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России. E -mail: pdshabanov@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-092.12:612.6 3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.2

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ В ЦИТОПЛАЗМЕ ГЕПАТОЦИТОВ ПЛОДОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ САМОК БЕЛЫХ КРЫС, С ИЗМЕНЁННЫМ Т-КЛЕТОЧНЫМ ИММУНИТЕТОМ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

© Лис Р.Е., Аладьева Т.Л., Шимчук Е.И.

Гродненский государственный медицинский университет, 230009, Беларусь Гродно, ул. Горького, 80

Резюме

Цель. Определить возможные изменения метаболизма гепатоцитов плодов белых крыс при раздельном действии конканавалина А и циклофосфамида и сочетанного действия конканавалина А и циклофосфамида при введении их самкам белых крыс во время беременности до и после имплантации.

Методика. Исследование проведено на 43 беременных самках белых крыс и полученных от них плодах. Конканавалина А и циклофосфамид вводились беременным самкам белых крыс как раздельно, так и сочетано в первую или во вторую половину беременности. На 20-й день беременности определяли активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАДН$_2$-дегидрогеназы (НАДН$_2$ДГ) и НАДФН$_2$-дегидрогеназы (НАДФН$_2$ДГ) в цитоплазме гепатоцитов плодов, полученных от подопытных самок.

Результаты. Сочетанное действие конканавалина А и циклофосфамида до и после имплантации не приводит к достоверному изменению уровней активности исследуемых ферментов. При раздельном введении препаратов уровень активности ЛДГ достоверно повышен при введении циклофосфамида на 5-й день беременности и конканавалина А на 13-й день беременности; уровень активности НАДФН$_2$ДГ достоверно понижен при введении конканавалина А на 13-й день беременности и циклофосфамида на 15-й день беременности. Уровни активности СДГ и НАДН$_2$ ДГ изменяются недостоверно независимо от сроков и вида воздействия.

Заключение. Моделирование Т-клеточного иммунодефицита во время беременности у матери не приводит к достоверному изменению уровней активности СДГ, ЛДГ, НАДН$_2$ДГ и НАДФН$_2$ДГ в цитоплазме гепатоцитов плода.

Ключевые слова: конканавалин А, циклофосфамид, крысы, антенатальное развитие, гепатоциты плода, СДГ, ЛДГ, НАДН$_2$ДГ и НАДФН$_2$ДГ

ACTIVITY OF ENZYMES IN THE CYTOPLASM OF HEPATOCYTES OF FETUSES OBTAINED FROM FEMALE WHITE RATS WITH ALTERED T-CELL IMMUNITY DURING PREGNANCY

Lis R.E., Aladyeva T.L. Shimchuk E.I.

Grodno State Medical University, 80, Gorky St., 230009, Grodno, Belarus

Abstract

Objective. To determine possible changes in the metabolism of hepatocytes of white rat fetuses under the separate action of concanavalin A and cyclophosphamide and the combined action of concanavalin A and cyclophosphamide when administered to female white rats during pregnancy before and after implantation.

Methods. The study was conducted on 43 pregnant female white rats and their fetuses. Concanavalin A and cyclophosphamide were administered to pregnant female white rats either separately or in combination during the first or second half of pregnancy. On the 20th day of pregnancy, the activity of succinate dehydrogenase (SDH), lactate dehydrogenase (LDH), NADH$_2$ dehydrogenase (NADH$_2$DH) and NADPH$_2$ dehydrogenase (NADPH$_2$DH) in the cytoplasm of hepatocytes of fetuses obtained from experimental females was determined.

Results. The combined action of concanavalin A and cyclophosphamide before and after implantation does not lead to a significant change in the activity levels of the studied enzymes. With separate administration of drugs, the level of LDH activity was significantly increased with the introduction of cyclophosphamide on the 5th day of pregnancy and concanavalin A on the 13th day of pregnancy; the level of $NADPH_2DH$ activity was significantly reduced with the introduction of concanavalin A on the 13th day of pregnancy and cyclophosphamide on the 15th day of pregnancy. The activity levels of SDH and $NADH_2DH$ vary unreliably regardless of the duration and type of exposure.

Conclusion. Modeling of T-cell immunodeficiency during pregnancy in the mother does not lead to a significant change in the levels of activity of SDH, LDH, $NADH_2DH$ and $NADPH_2DH$ in the cytoplasm of fetal hepatocytes.

Keywords: concanavalin A, cyclophosphamide, rats, antenatal development, fetal hepatocytes, SDH, LDH, $NADH_2DH$ and $NADPH_2DH$

Введение

Развитие зародыша и плода регулируется совокупностью факторов: алиментарных, гормональных, генетических, экологических. Также важную роль в развитии органов и систем органов играют интегрирующие системы – нервная, иммунная, эндокринная. Изменения функционирования этих систем во время беременности создают риск нарушений развития как отдельных органов, так и организма в целом. Особенно это относится к иммунной системе. Известно, что развивающийся зародыш и плод является генетически чуждым для организма матери. Обычно генетически чуждый материал отторгается за счет иммунологических реакций в течение примерно двух недель, но плод естественным образом продолжает оставаться привилегированным участком, не подлежащим отторжению, хотя эмбриональные и материнские клетки взаимодействуют на протяжении всей беременности. Поэтому нормально протекающая беременность выглядит парадоксально.

По литературным данным во многих случаях изменение гомеостаза материнской иммунной системы во время беременности приводит к нарушениям в развитии плода [4, 12, 14, 15]. Согласно нашим исследованиям, модификация иммунной системы матери во время беременности (до и после имплантации) с помощью конканавалина А (Кон А) и циклофосфамида (ЦФ) приводит к разным последствиям для зародыша и плода в виде гибели зародыша до имплантации и нарушении формирования костного скелета у плодов [5].

Целью исследования явилось определение возможных изменений метаболизма гепатоцитов плодов белых крыс при раздельном действии КонА и ЦФ и сочетанного действия Кон А и ЦФ при введении их самкам белых крыс во время беременности до и после имплантации.

Методика

В эксперименте было использовано 43 беременных самки белых крыс и плоды от них. Масса самок составляла 200-250 г. Животные подопытных и интактной групп содержались в стандартных условиях вивария. Для моделирования Т-клеточного иммунодефицита беременным самкам белых крыс вводился Кон А в дозе 100 мкг/кг и через двое суток ЦФ в дозе 10 мг/кг. Кон А вызывает неспецифическую пролиферацию Т-лимфоцитов, а ЦФ, как цитостатик, останавливает пролиферативные процессы, вызывая угнетение Т-клеточного иммунитета [2, 3, 10].

В первую половину беременности раздельное введение препаратов животным подопытных групп осуществлялось следующим образом: Кон А вводился на 3-й день беременности (ДБ), а ЦФ - на 5-й ДБ (Первым днём беременности считался день обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке). При сочетанном воздействии эти препараты вводились животным одной и той же подопытной группы по вышеприведённой схеме: Кон А вводился на 3-й ДБ, а ЦФ – на 5-й ДБ.

Во вторую половину беременности раздельное введение препаратов животным подопытных групп осуществлялось следующим образом: Кон А вводился на 13-й ДБ, а ЦФ – на 15-й ДБ При сочетанном воздействии эти препараты вводились животным одной той же подопытной группы по вышеприведённой схеме: Кон А вводился на 13-й ДБ, а ЦФ – на 15-й ДБ.

Так как предварительные исследования показали, что введение физиологического раствора (изотонического раствора NaCl) не изменяет уровня исследуемых показателей, контролем служили интактные животные. Интактные животные не подвергались никаким воздействиям.

Для определения влияния Кон А, ЦФ и сочетанного действия Кон А и ЦФ на метаболизм гепатоцитов плодов беременных самок подопытных и интактной групп декапитировали на 20-й день беременности под эфирным наркозом и выделяли плоды. У одного плода из помёта выделяли печень и замораживали в жидком азоте. Из замороженных кусочков печени готовили криостатные срезы толщиной 10 мкм в микротоме-криостате Microm HM 525 при температуре -25°С. На криостатных срезах проводили гистохимические реакции по выявлению активности СДГ, ЛДГ, НАДН$_2$ДГ, НАДФН$_2$ДГ [6]. Все гистохимические исследования сопровождались безсубстратными контролями.

Уровень активности ферментов учитывался с помощью компьютерной системы анализа изображений BIOSCAN-NT по коэффициенту пропускания окрашенного среза в единицах оптической плотности. Полученные цифровые данные от каждого животного анализировали методами непараметрической статистики посредством программы Statistica 6.0 для Windows (StatSoft, Inc., США) в связи с небольшими объёмами выборок. В описательной статистике для каждого показателя определяли значения медианы (Me), границы процентилей (от 25 до 75). Количественные результаты представлены в виде Me – медиана, LQ – верхняя граница нижнего квартиля; UQ – нижняя граница верхнего квартиля. Достоверными считали различия между контрольной и опытной группами при значениях $p<0,05$ (Mann-Whitney U-test).

Результаты исследования и их обсуждение

Уровень активности СДГ в гепатоцитах печени плодов находится на низком уровне как у подопытных, так и интактных животных. Изменение уровня активности СДГ у подопытных животных относительно интактных показателей незначительны и недостоверны (табл. 1).

Таблица 1. Уровень активности СДГ в цитоплазме гепатоцитов (в ед. опт. плотности ×1000) плодов на 20-й день антенатального развития подопытных и контрольных животных при введении Кон А и ЦФ до и после имплантации (Me ($Q_1 \div Q_2$))

Воздействие	Медиана	% к интактным	25% персентиль	75% персентиль
Кон А 3 ДБ	50	83,3	50	70
ЦФ 5 ДБ	60	100	50	60
Кон А 3 ДБ+ЦФ 5ДБ	70	116,6	60	90
Кон А 13 ДБ	70	116,6	50	70
ЦФ 15 ДБ	60	100	50	80
Кон А 13 ДБ+ЦФ 15ДБ	65	108,3	60	70
Интактные	60		55	70

Уровень активности ЛДГ в гепатоцитах печени плодов статистически достоверно повышен по сравнению с интактными животными при введении ЦФ на 5-й ДБ и Кон А на 13-й ДБ на 28 и 36% соответственно (табл. 2). В остальных подопытных группах статистически достоверные различия с интактными показателями отсутствуют, хотя и наблюдается в основном тенденция к повышению активности данного фермента в ответ на воздействие.

Таблица 2. Уровень активности ЛДГ в цитоплазме гепатоцитов (в ед. опт. плотности ×1000) плодов на 20-й день антенатального развития подопытных и контрольных животных при введении Кон А и ЦФ до и после имплантации (Me ($Q_1 \div Q_2$))

Воздействие	Медиана	% к интактным	25% персентиль	75% персентиль
Кон А 3 ДБ	150	120	140	160
ЦФ 5 ДБ	160*	128	150	160
Кон А 3 ДБ+ЦФ 5ДБ	100	80	80	130
Кон А 13 ДБ	170*	136	140	180
ЦФ 15 ДБ	130	104	130	140
Кон А 13 ДБ+ЦФ 15ДБ	155	124	145	165
Интактные	125	-	110	145

Примечание: * – статистически достоверные различия с интактными показателями при $p<0,05$

Уровень активности НАДН$_2$ДГ у подопытных животных статистически достоверно от интактных показателей не отличается, хотя и наблюдаются повышение уровня активности при введении Кон А на 3-й ДБ – на 20,75%; при введении Кон А на 13-й ДБ – на 24,53%; и снижение уровня активности при введении ЦФ на 15-й ДБ на 24,53% (табл. 3).

Таблица 3. Уровень активности НАДН$_2$ДГ в цитоплазме гепатоцитов (в ед. опт. плотности ×1000) плодов на 20-й день антенатального развития подопытных и контрольных животных при введении Кон А и ЦФ до и после имплантации (Me ($Q_1 \div Q_2$))

Воздействие	Медиана	% к интактным	25% персентиль	75% персентиль
Кон А 3 ДБ	320	120,75	300	390
ЦФ 5 ДБ	260	98,11	240	340
Кон А 3 ДБ+ЦФ 5ДБ	260	98,11	250	280
Кон А 13 ДБ	330	124,53	280	350
ЦФ 15 ДБ	200	75,47	180	210
Кон А 13 ДБ+ЦФ 15ДБ	300	113,21	280	350
Интактные	265		250	290

Активность НАДФН$_2$ДГ также, как и активности других исследуемых ферментов, изменяется неоднозначно в зависимости от срока и вида воздействия. При введении ЦФ на 5-й ДБ уровень активности НАДФН$_2$ДГ повышен 30,77%, но недостоверно. При раздельном введении Кон А на 13-й ДБ и ЦФ на 15-й ДБ уровень активности понижен на 53,75% в обоих случаях, при достоверном различии с интактными показателями (табл. 4).

Таблица 4. Уровень активности НАДФН$_2$ДГ в цитоплазме гепатоцитов (в ед. опт. плотности ×1000) плодов на 20-й день антенатального развития подопытных и контрольных животных при введении Кон А и ЦФ до и после имплантации (Me ($Q_1 \div Q_2$))

Воздействие	Медиана	% к интактным	25% персентиль	75% персентиль
Кон А 3 ДБ	120	92,31	100	180
ЦФ 5 ДБ	170	130,77	120	200
Кон А 3 ДБ+ЦФ 5ДБ	140	107,69	100	160
Кон А 13 ДБ	60*	46,15	50	70
ЦФ 15 ДБ	60*	46,15	60	70
Кон А 13 ДБ+ЦФ 15ДБ	135	103,85	115	155
Интактные	130	-	80	130

Примечание: * – статистически достоверные различия с интактными показателями при $p<0,05$

При исследовании метаболизма печени плода явной зависимости изменения уровней активности исследуемых ферментов от функционального состояния иммунной системы матери не наблюдается, так как нет зависимости между сочетанным действием ЦФ и Кон А и достоверным изменением уровня активности исследуемых ферментов. Однако, раздельное воздействие Кон А и ЦФ приводит к достоверным изменениям уровней активности ЛДГ и НАДФН$_2$ДГ, но не СДГ и НАДН$_2$ДГ.

СДГ и НАДН$_2$ДГ являются маркёрными ферментами аэробных процессов [1], а аэробные процессы у плода не протекают интенсивно, что связано с перераспределением энергетического метаболизма в пренатальный период, так как плацентарное кровообращение, функционирующее во внутриутробном периоде, характеризуется относительно невысоким поступлением кислорода в организм плода. Вследствие этого в тканях развивающегося эмбриона и плода достаточно активно протекает анаэробный гликолиз [7]. Так как у плода не задействован в полной мере аэробный энергетический метаболизм, то внешнее воздействие не приводит к его значительным нарушениям. Напряженность анаэробного гликолиза, напротив, высока в связи с дефицитом кислорода у плода, поэтому повышение уровня активности ЛДГ может являться компенсаторным ответом на внешнее воздействие как в случае раздельного введения ЦФ на 5-й ДБ и Кон А на 13-й ДБ.

У зародышей крысы печень начинает закладываться в конце 10-х суток внутриутробного развития в виде «печёночного поля» – утолщения энтодермы кишечной трубки. На 14-е сутки эмбриогенеза увеличившаяся клеточная масса «печёночного поля» формирует печеночный дивертикул [8, 9]. Раздельное введении Кон А на 13-й ДБ и ЦФ на 15-й ДБ осуществлялось во время критического периода закладки печени. Известно, что Кон А и ЦФ активируют процессы выработки активных форм кислорода (АФК) [11, 13], для защиты от повреждающего действия которых, в организме используются антиоксиданты (глутатион аскорбиновая кислота, витамин Е). Для восстановления активности антиоксидантов используется НАДФН$_2$. По уровню активности НАДФН$_2$ДГ можно судить о выработке НАДФН$_2$. Следовательно, провокация выработки АФК в критический период закладки печени могла привести к срыву антиоксидантной защиты гепатоцитов, что видно по низкому уровню активности НАДФН$_2$ДГ в гепатоцитах плодов на 20-й ДБ.

Заключение

Моделирование Т-клеточного иммунодефицита у беременных крыс путём сочетанного действия Кон А и ЦФ, не приводит к достоверным изменениям уровней активности СДГ, НАДН$_2$ДГ, ЛДГ и НАДФН$_2$ДГ в цитоплазме гепатоцитов их плодов на 20-й ДБ. Раздельное введение Кон А и ЦФ вызывает достоверные изменения уровней активности только у ЛДГ и НАДФН$_2$ДГ при введении Кон А на 13-й ДБ и ЦФ на 5-й ДБ и 15-й ДБ.

Литература (references)

1. Ковальский Г.Б. Введение в количественную гистохимию ферментов / под ред. Т.В. Журавлевой, Р.А. Прочуханова. – М.: Медицина, 1978. – С. 58-114. [Koval'skij, G.B. *Vvedenie v kolichestvennuju gistohimiju fermentov*. Introduction to quantitative histochemistry of enzymes / pod red. T.V. Zhuravlevoj, R.A. Prochuhanova. – Moscow: Medicina, 1978. – P. 58-114. (in Russian)]
2. Кондратьева Т.К., Михеева Н.В., Фонталин Л.Н. Природа иммунодефицита, индуцированного инъекциями лектинов и циклофосфамида // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1988. – №8. – С. 195-198. [Kondrat'eva T.K., Miheeva N.V., Fontalin L.N. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1988. – N8. – P. 195-198. (in Russian)]
3. Леонтьева Т.И., Гладкова Н.Е., Утешев Б.С. Исследование иммунотропной активности циклофосфана // Фармакология и токсикология – 1988. – Т.51, №6. – С. 60-65. [Leont'eva T.I., Gladkova N.E., Uteshev B.S. *Farmakologija i toksikologija.* Pharmacology and Toxicology. – 1988. – V.51, N6. – P. 60-65. (in Russian)]
4. Лис Р.Е., Бандажевский Ю.И. Влияние бактериального липополисахарида продигиозана на антенатальный нейрогенез коры больших полушарий плодов белых крыс // Известия Академии Наук БССР. Серия биологических наук. – 1986. – №4. – С. 76-79. [Lis R.E., Bandazhevskij Ju.I. *Izvestija Akademii Nauk BSSR. Serija biologicheskih nauk.* News of the Academy of Sciences of the BSSR. A series of biological sciences. – 1986. – N4. – P. 76-79. (in Russian)]
5. Лис Р.Е., Аладьева Т.Л. Оценка влияния изменения Т-клеточного иммунитета белых крыс во время беременности на развитие плодов // Оренбургский медицинский вестник. Т.VII, №3(27). – С. 40-46. [Lis R.E., Alad'eva T.L. *Orenburgskij medicinskij vestnik*. Orenburg medical bulletin. – V.VII, N3(27). – P. 40-46. (in Russian)]
6. Лойда З., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы. – М.: Мир. – 1982. – 272 с. [Lojda Z., Gossrau R., Shibler T. *Gistohimija fermentov. Laboratornye metody*. Histochemistry of enzymes. Laboratory methods. – Moscow: Mir. – 1982. – 272 p. (in Russian)]
7. Масловская А.А. Особенности энергетического обмена у детей // Журнал ГрГМУ. – 2006. – №1. – С. 25-28. [Maslovskaja A.A., *Zhurnal GrGMU.* GrSMU Magazine. – 2006. – N1. – P. 25-28. (in Russian)]
8. Ноздрачев, А.Д. Поляков Е.Л. Анатомия крысы (Лабораторные животные). – СПб: Лань. – 2001. – 464 с. [Nozdrachev A.D., Poljakov E.L. *Anatomija krysy (Laboratornye zhivotnye).* Rat Anatomy (Laboratory animals). – Saint-Petersburg: Lan'. – 2001. – 464 p. (in Russian)]
9. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях / под ред. Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. – М.: Профиль-2С. – 2010. – 358 с. [*Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i al'ternativnym modeljam v biomedicinskih tehnologijah.* Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical technologies / pod red. N.N. Karkishhenko, S.V. Gracheva. – Moscow: Profil-2S. – 2010. – 358 p. (in Russian)]
10. Фонталин Л.Н., Кондратьева Т.К., Михеева Н.В. Т-клеточный иммунодефицит у мышей, получивших лектин и циклофосфамид // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1988. – №7. – С. 75-78. [Fontalin L.N., Kondrat'eva T.K., Miheeva N.V. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1988. – N7. – P. 75-78. (in Russian)]
11. Ghobadi E., Moloudizargari M., Asghar M.H., Abdollahi M. The mechanisms of cyclophosphamide-induced testicular toxicity and the protective agents // Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. – 2017. – V.13, N5. – P. 525-536.
12. Robbins J., Bakardjiev A. Pathogens and the placental fortress // Current Opinion in Microbiology. – 2012. – V.15, N1. – P. 36-43.
13. Schwabe R.F., Brenner D.A. Mechanisms of Liver Injury // American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2006. – V.290. – P. 583-589.

14. Soumiya H., Fukumitsu H., Furukawa S. Prenatal immune challenge compromises the normal course of neurogenesis during development of the mouse cerebral cortex // Journal of Neuroscience Research. – 2011. – V.89, N10. – P. 1575-1585.
15. Tang A., Quenby S. Recent thoughts on management and prevention of recurrent early pregnancy loss // Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. – 2010. – V.22, N6. – P. 446-451.

Информация об авторах

Лис Руслан Евгеньевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Беларуси. E-mail: r.lis@mail.ru

Аладьева Татьяна Леонидовна – ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Беларуси. E-mail: aladyevatl@mail.ru

Шимчук Елизавета Игоревна – студентка лечебного факультета УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Беларуси. E-mail: shimchuk.lisa@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОБЗОРЫ

УДК 616.831.31-005.4.- 092.913:618.33 3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.3

НЕЙРОГЛИЯ И ЕЕ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НЕЙРОГЛИИ

© Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Малыхина А.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, ул. Горького, 80

Резюме

Цель. Анализ и систематизация данных литературы о морфофункциональных особенностях нейроглии, иммуногистохимических маркерах глиоцитов и ее роли в патогенезе ишемического повреждения головного мозга.

Методика. Основой исследования стал обзор литературы по данной теме.

Результаты. При повреждениях головного мозга глиоциты, как и нейроны, подвергаются ряду изменений, однако являются более резистентными, что обусловлено устойчивостью процессов синтеза и транспорта РНК, происходящих в их ядре и цитоплазме. Иммуногистохимическими маркерами клеток глии являются: глиальный фибриллярный кислый белок, глутаминсинтетаза, дейодиназа 2-го типа (DIO-2), альдегиддегидрогеназа (астроциты), протеолипидный белок, основной белок миелина, основной белок олигодендроцитов, связанный с миелином, миелин-ассоциированный гликопротеин, миелиновый гликопротеин олигодендроцитов (олигодендроциты), Белок lba-1, Белок CD68, Белок CDllb (микроглиоцты). Маркеры используют для обнаружения клеток глии, что способствует углублению сведений об участии глиоцитов в патогенезе повреждений головного мозга.

Заключение. Нейроглия посредством синтеза нейротрофических факторов осуществляет нейропротекторный эффект и обеспечивает процесс реорганизации межнейронных связей при церебральной ишемии через контроль нейрональной активности на уровне генов. Нейроглия способствует выживанию нейронов при повреждениях и сохранении их жизнедеятельности.

Ключевые слова: нейроглия, ишемия головного мозга, иммуногистохимические маркеры

NEUROGLIA AND ITS ROLE IN THE PATHOGENESIS OF ISCHEMIC BRAIN DAMAGE. IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS OF NEUROGLIA

Bon E.I., Maksimovich N.E., Malykhina A.V.

Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus

Abstract

Objective. Analysis and systematization of literature data on morphofunctional features of neuroglia, immunohistochemical markers of gliocytes and its role in the pathogenesis of ischemic brain damage.

Methods. The study was based on a literature review on this topic.

Results. Glia cells have a number of important functions. With brain damage, gliocytes, like neurons, undergo a number of changes, but they are more resistant, which is due to the stability of the processes of RNA synthesis and transport occurring in their nucleus and cytoplasm. Immunohistochemical markers of glial cells are glial fibrillar acidic protein, glutamine synthetase, type 2 deiodinase (DIO-2), aldehyde dehydrogenase (astrocytes), proteolipid protein, myelin basic protein, oligodendrocyte basic protein associated with myelin-associated mylicopetin, myelin-associated gelin oligodendrocyte glycoprotein (oligodendrocytes), lba-1 protein, CD68 protein, CDllb protein (microgliocytes). Markers are used to detect glial cells, which contributes to the deepening of knowledge about the participation of gliocytes in the pathogenesis of brain damage.

Conclusion. Neuroglia, through the synthesis of neurotrophic factors, has a neuroprotective effect and ensures the process of reorganization of interneuronal connections in cerebral ischemia through the control of neuronal activity at the gene level. Neuroglia contributes to the survival of neurons in case of damage and the preservation of their vital activity.

Keywords: neuroglia, cerebral ischemia, immunohistochemical markers

Введение

Клетки глии делятся на 2 группы: макроглия и микроглия. Существует 3 типа макроглии: эпендимоциты, астроциты и олигодендроциты [15]. Эпендимоциты выстилают каналы и желудочки спинного и головного мозга, по которым циркулирует спинномозговая жидкость (ликвор). Они напоминают однослойный призматический эпителий. На апикальных концах эпендимоцитов расположены реснички, способствующие движению спинномозговой жидкости. Через апикальные концы эпендимоциты выделяют биологически активные вещества, которые с ликвором разносятся по всему мозгу. От их базального полюса отходят отростки, которые идут к капиллярам срединного возвышения гипоталамуса и передают нейронам информацию о составе ликвора. Отростки других эпиндимоцитов проходят через весь мозг, образуя на его поверхности глиальную мембрану. В желудочках мозга находятся сосудистые сплетения. Они покрыты специализированными эпендимоцитами, участвующими в образовании ликвора [11, 15].

Астроциты – нейроглиальные клетки, обеспечивающие оптимальные условия функционирования нервных клеток и их отростков. С ними нейроны взаимодействуют наиболее тесно. Различают протоплазматические и волокнистые астроциты. Протоплазматические астроциты имеют короткие толстые отростки, располагаются в сером веществе мозга и выполняют разграничительную и трофическую функции [8, 9, 14]. Волокнистые астроциты имеют многочисленные тонкие длинные отростки, которые, оплетая кровеносные сосуды мозга, образуют периваскулярные глиальные пограничные мембраны. Их отростки окружают синапсы. Таким образом астроциты изолируют нейроны и кровеносные сосуды, участвуют в образовании гематоэнцефалического барьера, обеспечивая обмен веществ между кровью и нейронами. Кроме того, астроциты экспрессируют ряд специфических белков, активно участвующих в регуляции трофики головного мозга. Волокнистые астроциты также участвуют в образовании оболочек мозга и выполняют опорную функцию, образуя глиальный каркас мозга [8, 9, 10, 27].

Олигодендроциты имеют небольшое количество отростков. Они окружают нейроны, выполняя трофическую и разграничительную функции [15].

Вокруг тел нейронов располагаются мантийные глиоциты. В периферической нервной системе находятся леммоциты (шванновские клетки), образующие оболочки вокруг отростков нейронов [5-7, 11].

Микроглия (глиальные макрофаги) образуются из костномозговых предшественников моноцитов. Неактивные микроглиоциты имеют короткие, ветвящиеся отростки. Под действием микроорганизмов и продуктов распада нервной ткани они активируются, теряют отростки, округляются и превращаются в «зернистые шары» (реактивная микроглия). При этом они как макрофаги уничтожают разрушенные нервные и глиальные клетки [11, 15, 18, 23].

Функции нейроглии

Клетки глии участвуют в поддержании внеклеточного ионного гомеостаза, регуляции энергетического обмена нейронов, процессов перекисного окисления липидов, обмена нейротрансмиттеров, дезинтоксикации аммиака, дифференцировке нейронов и стимуляции аксонального роста, в иммунном ответе головного мозга, формировании гематоэнцефалического барьера и миелиновой оболочки, фагоцитозе, а при повреждении – в образовании глиального рубца [11, 12, 15, 23].

Свойства рецепторов и ионных каналов глиальных мембран изменяются под влиянием нервной активности, что обусловлено наличием у глии электрофизиологической активности. Показано, что глиальные клетки имеют потенциалзависимые и потенциалнезависимые ионные каналы, которые модулируются активностью окружающих нейронов. Глиальные рецепторы ГАМК, возбуждающих аминокислот (аспартат, глутамат) сходны с аналогичными рецепторами нейронов. Также на поверхности астроцитов обнаружены рецепторы к пептидам, гормонам, различным лекарственным веществам. Как и в нейронах, опосредующими эффекторными системами передачи сигнала с поверхности глиальных клеток в глубь являются аденилат- и гуанилатциклазные, Ca^{2+}- и фосфолипаза С-зависимые системы [14, 15].

Особое значение в нейроглиальных взаимоотношениях отводится возбуждающим и тормозным аминокислотным медиаторам – глутамату и ГАМК. Это связано с тем, что посредством обменного цикла этих нейромедиаторов нейроны и глиальные клетки объединяются в единый метаболический комплекс [17].

Весь нейротрансмиттерный глутамат, а затем и ГАМК для нейронов синтезируется из глутамина астроцитов под действием нейрональной глутаминазы. Обмен нейротрансмиттерных аминокислот в системе «нейрон-астроцит» тесно связан с дезинтоксикацией аммиака. Нарушение утилизации аммиака в малом глутаматом пуле астроцитов (блок глутаминсинтетазы) приводит к избытку аммиака и, как следствие, к энергетическому и нейротрансмиттерному блоку, нарушениям проведения электрического импульса, деструкции белков, нарушению осморегуляции и проницаемости мембран [18, 25].

Наличие разнообразных рецепторов в глиальной мембране приводит к тому, что мишенью для различных нейротрансмиттерных систем мозга являются не только нейроны, но и глиальные клетки, посредством чего регулируются метаболические и трофические функции нейроглии. Следовательно, имеются основания предполагать участие глиальных клеток в обработке информации и передаче сигналов в нервной системе. Нейроглиальные клетки мозга участвуют в синтезе, транспорте и инактивации такого важного биологически активного соединения как монооксид азота (NO). В нейроглиальных клетках образуется именно та часть NO, которая наряду с NO сосудистых клеток, оказывает благоприятный сосудорасширяющий и нейропротекторный эффект [11, 23].

Отличительным свойством глиальных клеток является пассивное распространение изменений потенциала от одной клетки к другой на довольно большое расстояние. Это связано с тем, что глиальные клетки взаимосвязаны в единый ретикулум высокопроницаемыми для ионов и низкомолекулярных соединений (1200 кД) щелевыми контактами [15, 26].

Щелевые контакты (нексусы) объединяют астроциты и олигодендроциты в «клеточные сети». Они организованы симметрично и способны проводить возбуждение посредством межклеточных пор, образованных трансмембранным белком коннексином. Диаметр пор позволяет клеткам легко обмениваться не только неорганическими ионами (что определяет электрогенез этих контактов), но и достаточно крупными молекулами, в том числе белками и даже низкомолекулярными РНК [11, 13, 15, 19].

Регулирующие функции глиальных клеток реализуются через глиальную сеть и микроциркуляторное русло [11, 15, 27]. Характер и направленность изменений в нейронах и глиоцитах при различных патологических воздействиях имеют однотипные проявления. Однако их выраженность существенно выше в нейронах. Как в нейронах, более высокой реактивностью и меньшей степенью восстановления характеризуются структуры белоксинтезирующего аппарата. В глиоцитах, как в нейронах, митохондрии и внутренний сетчатый аппарат обладают большей устойчивостью, в сравнении с гранулярной эндоплазматической сеть, но реакция лизосом выражена слабее [14, 16, 18, 20-22, 24].

Роль глии в ишемических нарушениях головного мозга

При ишемии головного мозга происходят нарушения ионного гомеостаза как нейронов, так и глиальных клеток, которые проявляются на морфологическом уровне отеком перикарионов нейронов и астроцитов [2].

В основе развития отека нейронов и глиальных клеток мозга лежит перераспределение ионов Na^+, K^+ и Cl^-. Однако в глиоцитах содержится значительно больше активных ионных насосов, чем в нейронах, и преобладают потенциалнезависимые системы регуляции распределения ионов Na^+ и K^+. Поэтому глиоциты более активно участвуют в перераспределении этих ионов, что определяет специфику отечных явлений глии при ишемии [27]. Максимальное набухание астроцитов выявлено вокруг гиперхромных сморщенных нейронов при 6 часовой ишемии. Отечные явления в данных клетках более выражены, чем в олигодендроцитах. При этом в ядрах астроцитов появляются очаги конденсированного хроматина. В цитоплазме увеличивается количество лизосом, в отростках происходит накопление гранул гликогена [14]. В постаноксическом периоде большинство астроцитов переходят из протоплазматических в волокнистые [2].

Уровень активности микроглии при ишемии головного мозга определяется объемом поврежденных участков мозга [23]. При значительных повреждениях микроглиоциты пролиферируют, их популяция дополняется фагоцитами из крови. При взаимодействии микроглии с разрушающимися нейронами, продуктами их распада, патологическими включениями мозга посредством рецепторов RAGE (Receptor for Advanced Glycationand Products) и SR (Scavenger Receptor) стимулируется процесс адгезии микроглиоцитов. Микроглиоциты активируются, начинают вырабатывать низкомолекулярные пептиды (антигены, цитотоксины, иммуномодуляторы, цитокины и монооксид азота) [2, 3]. Микроглиальные цитокины (TNF-б, TGFb, bFGF) активируют астроциты и Т-лимфоциты, принимая тем самым активное участие в иммунном ответе [2, 3, 4, 14].

Ультраструктурные изменения клеток микроглии включают: расширение канальцев эндоплазматической сети и набухание митохондрий, увеличение количества первичных и вторичных лизосом, появление большого количества аутофагосом и миелиноподобных тел, в ядрах увеличивается доля конденсированного хроматина, что является признаком как активного функционирования микроглиоцитов, так и истощения функциональных возможностей [20, 25, 27].

В целом же, клетки глии более резистентны, в сравнении с нейронами, к ишемическому повреждению, что обусловлено устойчивостью процессов синтеза и транспорта РНК в их ядре и цитоплазме. Отмечено, что в цитоплазме астроцитов при ишемии активируются процессы синтеза белка. Также глия различных отделов головного мозга имеет неодинаковую чувствительность к недостатку кислорода. Более ранние деструктивные изменения наблюдаются в глиоцитах неокортекса и таламуса [27].

Роль глиальных клеток мозга в патогенезе ишемии головного мозга не ограничивается их участием только в деструктивных процессах [14, 15].

Нейроглия способна секретировать ряд нейротрофических, нейростимулирующих и глиомодулирующих факторов белковой природы, играющих важную роль в дифференцировке и поддержании метаболизма нейронов, росте нейропиля, оптимизации компенсаторно-восстановительных и приспособительных процессов при повреждении головного мозга. Эти процессы регулируются трофическими факторами посредством активации ряда нейрональных генов (например, c-fosпротоонкоген). Нейроглия посредством синтеза нейротрофических факторов осуществляет нейропротекторный эффект и обеспечивает процесс реорганизации межнейронных связей при церебральной ишемии через контроль нейрональной активности на уровне генов [11, 12, 14, 17-21].

При напряжении адаптационных механизмов астроцитах происходит увеличение синтеза белка вследствие активации протеинкиназ. Кроме того, астроциты поглощают возбуждающие (глутамат, аспартат) и тормозные аминокислотные нейромедиаторы (ГАМК, таурин) и снабжают нейроны предшественниками для биосинтеза глутамата и ГАМК, глутамином и цитратом. Этот процесс контролируется системой адренорецепторов и системами поддержания концентрации Na^{+}и K^{+}. Кроме того, астроциты играют важную роль в ремоделировании синаптических контактов при церебральной ишемии [2, 4, 25, 27].

При локальных некротических повреждениях мозга через 1 сутки ишемии отмечается активация микроглиальных макрофагов без увеличения их количества. Между 4-м и 15-м днями ишемии наблюдается увеличение количества макрофагов вследствие поступления моноцитов с кровью и митотического деления. Через 1 месяц начинается прогрессирующее уменьшение реакции микроглиальных макрофагов. Вплоть до 1 года после ишемического повреждения наблюдаются повышенная активность микроглиальных макрофагов и очаги глиальных клеток вокруг вторично поврежденных нейронов [2, 22, 26].

Иммуногистохимические маркеры клеток глии

Иммуногистохимические методы являются одними из самых высокоинформативных при установлении морфофункциональных характеристик нервной системы. Их используют для обнаружения клеток глии, что позволяет оценить степень их дифференцировки и функциональной активности, что способствует углублению сведений об участии глиоцитов в патогенезе повреждений головного мозга [1].

Иммуногистохимические маркеры астроцитов

Наиболее информативными маркерами астроцитов являются ферменты, цитоплазматические и транспортные белки. Они локализуются преимущественно в перинуклеарной цитоплазме и отростках [8-10].

Глиальный фибриллярный кислый белок – относится к промежуточным филаментам. Уровень его экспрессии коррелирует с морфологической дифференцировкой астроцитов. Белок обнаруживается при патологических состояниях ЦНС, сопровождающихся пролиферацией и активацией астроцитов [8].

Глутаминсинтетаза – фермент высокоспецифичен для астроцитов. Астроциты захватывают 80% глутамата, высвобождаемого в процессе синаптической передачи, под воздействием глутаминсинтетазы глутамат превращают в глутамин и вновь выделяют в межклеточное пространство, где он используется глутаматергическими нейронами для синтеза глутамата [9].

Дейодиназа 2-го типа (DIO-2) – фермент, катализирующий превращение тироксина в трийодтиронин, а также обеспечивающий преобразование трийодтиронина в дийодтиронин в ЦНС. К синтезу DIO-2способны только клетки протоплазматической астроглии [14].

Альдегиддегидрогеназа – иммунореактивность данного фермента определяется в перикарионах и отростках астроглии [8-10, 16, 27].

При ишемии головного мозга значительно увеличивается экспрессия всех вышеперечисленных белков [1, 10, 14].

Иммуногистохимические маркеры олигодендроцитов

Чаще всего в качестве маркеров олигодендроцитов используют компоненты миелина: протеолипидный белок, основной белок миелина, миелин-ассоциированный гликопротеин, 2,3-циклический нуклеотид-3-фосфодиэстераза, основной белок олигодендроцитов, связанный с миелином, миелиновый гликопротеин олигодендроцитов [1, 5, 6, 7].

Протеолипидный белок – является интегральным белком плазматической мембраны, его экспрессия определяется в перикарионах олигодендроцитов, их отростках и миелиновых оболочках [5]. Основной белок миелина – участвует в формировании многослойных мембранных структур, их стабилизации и межклеточной сигнализации. Он локализуется в мембране олигодендроцитов, их отростках и миелине [7]. Основной белок олигодендроцитов, связанный с миелином – способствует уплотнению и стабилизации миелина. Определяется в миелиновых оболочках [1]. Миелин-ассоциированный гликопротеин – является интегральным белком плазматической мембраны олигодендроцитов, участвует в процессах миелинизации и межклеточной сигнализации. Присутствует в периаксональной мембране [6]. Миелиновый гликопротеин олигодендроцитов – стабилизатор миелина. Антитела к нему позволяют маркировать олигодендроциты и миелиновые оболочки [1, 5, 6].

Иммуногистохимические маркеры микроглиоцитов. Белок lba-1 – кальций-связывающий белок, участвующий в реорганизации цитоскелета и цитоплазматической мембраны, необходимых для фагоцитоза. Определяется в цитоплазме и отростках микроглии [23]. Белок CD68 – трансмембранный белок, участвующий в активации микроглии и модуляции иммунных реакций [18]. Белок CDllb – альфа-субъединица интегрина рецептора комплемента третьего типа (CR3). Он используется для маркирования активированной микроглии [1].

Для маркирования микроглии также используются белки гистосовместимости II класса, уровень их экспрессии значительно увеличивается при ишемических повреждениях головного мозга [1, 12].

Заключение

Таким образом, клетки нейроглии играют важную роль в поддержании нормальной жизнедеятельности нейронов и обеспечении функционирования головного мозга в целом. При ишемии головного мозга глиоциты, как и нейроны, подвергаются ряду структурных изменений, включающих расширение канальцев эндоплазматической сети, набухание митохондрий, увеличение количества лизосом, что является признаком как активного функционирования микроглиоцитов, так и истощения функциональных возможностей, однако обладают большей резистентностью к условиям гипоксии. Нейроглия активно участвует в реализации адаптационных механизмов, что выражается в гиперплазии клеток и повышении их функциональной активности, что способствует выживанию и поддержанию жизнедеятельности сохранившихся нейронов. Использование ряда иммуногистохимических маркеров (глиальный фибриллярный кислый белок, глутаминсинтетаза, протеолипидный белок, основной белок миелина, миелин-ассоциированный гликопротеин, 2,3-циклический нуклеотид-3-фосфодиэстераза, основной белок олигодендроцитов, связанный с миелином, миелиновый гликопротеин олигодендроцитов, белок lba-1, белок CD68 и другие) позволяет как локализовать глиоциты, так и оценить степень их дифференцировки и функциональной активности.

Литература (references)

1. Коржевский Д.Э., Гилерович Е.Г., Кирик О.В. Иммуногистохимическое исследование головного мозга. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016. – 143 с. [Korzhevsky D.E., Guillerovich E.G., Kirik O.V. *Immunogistohimicheskoe issledovanie golovnogo mozga.* Immunohistochemical study of the brain. St. Petersburg: SpetsLit, 2016. – 143 p. (In Russian)]
2. Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В. Постаноксическая энцефалопатия. – Омск, 1999. – 448 с. [Semchenko V.V., Stepanov S.S., Alekseeva G.V. *Postanoksicheskaja jencefalopatija.* Postanoxic encephalopathy. – Omsk, 1999. – 448 p. (in Russian)]
3. Ярыгин Н.Е., Ярыгин Н.Н. Патологические и приспособительные изменения нейрона. – Москва «Медицина», 1973. – 190 с. [Jarygin N.E., Jarygin N.N. *Patologicheskie i prisposobitel'nye izmenenija nejrona.* Pathological and adaptive changes in the neuron. – Moskow «Medicine», 1973. – 190 p. (in Russian)]
4. Anuncibay-Soto B., Pйrez-Rodrguez D., Santos-Galdiano M. et al. Post-ischemic salubrinal treatment results in a neuroprotective role in global cerebral ischemia // Journal Neurochemistry. – 2016. – N2. – P. 295-306.
5. Baumann N., Pham-Dinh D. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system // Physiological Reviews. – 2001. – N81. – P. 871-927.
6. Boyle L., Traherne J.A., Plotnek G. Splice variation in the cytoplasmic domains of myelin oligodendrocyte glycoprotein affects its cellular localisation and transport // Journal Neurochemistry. – 2007. – N6. – P. 1853-1862.
7. Bradl M., Lassmann H. Oligodendrocytes: biology and pathology // Acta Neuropathologica. – 2010. – N119. – P. 37-53.
8. Cho W., Messing A. Properties of astrocytes cultured from GFAP over-expressing and -GFAP mutant mice // Experimental Cell Research. – 2009. – N7. – P. 1260-1272.
9. Colombo J., Reisin H. Interlaminar astroglia of the cerebral cortex: a marker of the primate brain // Brain Research. – 2004. – N1006. – P. 126-131.
10. Davidoff M.S., Middendorff R., Koftincii E. Leydig cells of the human testis possess astrocyte and oligodendrocyte marker molecules // Acta Histochemica. – 2002. – N104. – P. 39-49.
11. Delaunay K., Khamsy L., Kowalczuk L. et al. Glial cells of the human fovea // Molecules. – 2020. – N26. – P. 235-245.
12. Graeber M., Streit W.J. Microglia: biology and pathology // Acta Neuropathologica. – 2010. – N119. – P. 89-105.
13. Greter M., Merad M. Regulation of microglia development and homeostasis. // Glia. – 2013. – N61. – P. 121-127.
14. Han B., Zhang Y., Zhang Y. et al. Novel insight into circular RNA HECTD1 in astrocyte activation via autophagy by targeting MIR142-TIPARP: implications for cerebral ischemic stroke // Autophagy. – 2018. – N7. – P.1164-1184.
15. Jessen K.R. Glial cells // Biochemical Cell Biology. – 2004. – N36(10). – P. 1861-1867.
16. Jin W.N., Shi S.X., Li Z. et al. Depletion of microglia exacerbates postischemic inflammation and brain injury // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2017. –N6. – P. 2224-2236.
17. Koizumi S., Hirayama Y., Morizawa Y.M. New roles of reactive astrocytes in the brain; an organizer of cerebral ischemia // Neurochemistry International. – 2018. – N119. – P. 107-114.
18. Ma Y., Wang J., Wang Y., Yang G.Y. The biphasic function of microglia in ischemic stroke // Progress in Neurobiology. – 2017. – N157. – P. 247-272.
19. Mifsud G., Zammit C., Muscat R. et al. Oligodendrocyte pathophysiology and treatment strategies in cerebral ischemia // CNS Neuroscience & Therapeutics. – 2014. – N7. – P. 603-612.
20. Qin C., Zhou L.Q., Ma X.T. et al. Dual Functions of Microglia in Ischemic Stroke // Neuroscience Bulletin. – 2019. – N5. – P. 921-933.
21. Rajan W.D., Wojtas B., Gielniewski B. et al. Dissecting functional phenotypes of microglia and macrophages in the rat brain after transient cerebral ischemia // Glia. – 2019. – N2. – P. 232-245.
22. Strecker J.K., Schmidt A., Minnerup J. Neutrophil granulocytes in cerebral ischemia - Evolution from killers to key players // Neurochemistry International. – 2017. – N107. – P. 117-126.
23. Surinkaew P., Sawaddiruk P., Apaijai N. et al. Role of microglia under cardiac and cerebral ischemia/reperfusion (I/R) injury // Metabolic Brain Disease. – 2018. – N4. – P. 1019-1030.
24. Wang X., Chen S., Ni J. et al. miRNA-3473b contributes to neuroinflammation following cerebral ischemia // Cell Death & Disease. – 2018. – N1. – P. 11.
25. Ye J., Sun Z., Hu W. Roles of astrocytes in cerebral infarction and related therapeutic strategies // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2018. – N5. – P. 493-498.
26. Zarruk J.G., Greenhalgh A.D., David S. Microglia and macrophages differ in their inflammatory profile after permanent brain ischemia // Experimental Neurology. – 2018. – N301. – P. 120-132.

27. Zhong K., Wang R.X., Qian X.D. et al. Neuroprotective effects of saffron on the late cerebral ischemia injury through inhibiting astrogliosis and glial scar formation in rats // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2020. – V.126. – P. 11-21.

Информация об авторах

Бонь Елизавета Игоревна – кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь. E-mail: asphodela@list.ru

Максимович Наталия Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь. E-mail: mne@grsmu.by

Малыхина Алина Витальевна – студентка лечебного факультета УО «Гродненский государственный университет», Республика Беларусь. E-mail: alinamalyhina2002@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-08-035 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.4

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОТЕКА ГОЛОВНОГО МОЗГА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© Новиков В.Е.[1], Понамарева Н.С.[1], Яснецов В.В.[2], Кулагин К.Н.[1]

[1]*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

[2]*ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Россия, 123007, Москва, Хорошёвское шоссе, 76А*

Резюме

Цель. Оценить эффективность и перспективы современных фармакотерапевтических подходов к коррекции отека головного мозга на основе анализа научной литературы и результатов собственных исследований.

Методика. Сбор и анализ результатов современных экспериментальных и клинических научных исследований по данной проблеме.

Результаты. Фармакотерапия отека-набухания головного мозга (ОНГМ) до настоящего времени остается в значительной степени эмпирической, используется комбинированная терапию с учетом этиотропных и других факторов. По-прежнему широко применяются диуретики, в тяжелых случаях назначают кортикостероиды и барбитураты. По показаниям в комплексную фармакотерапию ОНГМ включают ингибиторы каллекреин-кининовой системы, низкомолекулярные гепарины. Из психоседативных средств чаще других применяют пропофол и бензодиазепины (в основном мидазолам). Эффективность применения опиоидных анальгетиков (морфин, фентанил, суфентанил и др.) при ЧМТ и их влияние на формирование ОНГМ носит противоречивый характер. При сосудистых и травматических повреждениях головного мозга обосновано применение блокаторов кальциевых каналов (нимодипин). В лечении ОНГМ различного генеза часто используют ноотропы (пирацетам, ноглютил и др.). Они положительно влияют на метаболические процессы и основные нейромедиаторные системы. Обоснованно используются в лечении ОНГМ антиоксиданты и антигипоксанты. Одним из наиболее эффективных и назначаемых в клинической практике с этой целью является оригинальный отечественный препарат мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат). Препарат является эффективным энергокорректором при ишемии головного мозга и других патологиях, патофизиология которых связана с гипоксическим состоянием. Ноотропы, антиоксиданты и антигипоксанты имеют высокие перспективы к дальнейшему использованию при травматических и сосудистых поражениях головного мозга, включая ОНГМ. Новыми потенциальными терапевтическими мишенями для фармакологической коррекции ОНГМ могут стать водные каналы клеток мозга (аквапорины, их блокада уменьшает развитие цитотоксического отека), Na^+-K^+-$2Cl^-$котранспортер (его блокада буметанидом снижает проницаемость ГЭБ и набухание клеток мозга при ЧМТ), матриксные металлопротезы, канал рецептора сульфонилмочевины-1. Способность блокировать рецептор сульфонилмочевины-1 и матриксную металлопротезу-9 проявляет глибенкламид.

Заключение. В настоящее время для фармакотерапии ОНГМ наряду с традиционными средствами (диуретики, психоседативные средства, анальгетики, глюкокортикоиды, блокаторы кальциевых каналов), все шире применяют препараты с ноотропной, антиоксидантной и антигипоксантной активностью. Разрабатываются новые направления в фармакотерапии травматических и сосудистых поражений мозга, включая развитие ОНГМ, связанные с воздействием на молекулярные мишени (водные каналы, ионные транспортеры, матриксные металлопротезы и др.). Однако новые подходы к фармакотерапии ОНГМ требуют глубокого экспериментального и клинического обоснования их терапевтической эффективности.

Ключевые слова: отек-набухание головного мозга, черепно-мозговая травма, противоотечные средства, ноотропы, антиоксиданты, антигипоксанты

PHARMACOTHERAPY OF BRAIN EDEMA: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Novikov V.E.[1], Ponamareva N.S.[1], Yasnetsov V.V.[2], Kulagin K.N.[1]

[1]*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*

[2]*Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, 76A, Khoroshevskoe Shosse, 123007, Moscow, Russia*

Abstract

Objective. To evaluate the effectiveness and prospects of modern pharmacotherapeutic approaches to the correction of brain edema based on the analysis of scientific literature and the results of our own research.

Methods. Collection and analysis of the results of modern experimental and clinical scientific research on this problem.

Results. The pharmacotherapy of edema-swelling of the brain remains largely empirical. Combined therapy is used taking into account etiotropic and other factors. Diuretics are still widely used; in severe cases corticosteroids and barbiturates are prescribed. According to the indications, the complex pharmacotherapy of edema-swelling of the brain includes inhibitors of the kallekrein-kinin system, low-molecular-weight heparins. Of the psychosedative drugs, propofol and benzodiazepines (mainly midazolam) are used more often than others. The effectiveness of the use of opioid analgesics (morphine, fentanyl, sufentanil, etc.) in TBI and their effect on the formation of edema-swelling of the brain is contradictory. In vascular and traumatic brain injuries, the use of calcium channel blockers (nimodipine) is justified. Nootropics (piracetam, nooglutyl, etc.) are often used in the treatment of edema-swelling of the brain of various origins. They have a positive effect on metabolic processes and the main neurotransmitter systems. Antioxidants and antihypoxants are reasonably used in the treatment of edema-swelling of the brain. One of the most effective and prescribed in clinical practice for this purpose is the original domestic drug mexidol (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate). The drug is an effective energy corrector for cerebral ischemia and other pathologies, the pathophysiology of which is associated with a hypoxic state. Nootropics, antioxidants and antihypoxants have high prospects for further use in traumatic and vascular lesions of the brain, including edema-swelling of the brain. Water channels of brain cells (aquaporins, their blockade reduces the development of cytotoxic edema), Na+-K+-2Cl− cotransporter (its blockade with bumetanide reduces the permeability of the BBB and swelling of brain cells during TBI), matrix metal prostheses, the channel of the sulfonylurea receptor-1 can become new potential therapeutic targets for the pharmacological correction of edema-swelling of the brain. The ability to block the sulfonylurea-1 receptor and matrix metalloprosthesis-9 is shown by glibenclamide.

Conclusions. Currently, along with traditional drugs (diuretics, psychosedatives, analgesics, glucocorticoids, calcium channel blockers), drugs with nootropic, antioxidant and antihypoxant activity are increasingly used for the pharmacotherapy of edema-swelling of the brain. New directions are being developed in the pharmacotherapy of traumatic and vascular brain lesions, including the development of edema-swelling of the brain associated with the exposure to molecular targets (water channels, ion transporters, matrix metal prostheses, etc.). However, new approaches to the pharmacotherapy of edema-swelling of the brain require a deep experimental and clinical justification of their therapeutic effectiveness.

Keywords: edema-swelling of the brain, traumatic brain injury, decongestants, nootropics, antioxidants, antihypoxants

Введение

Отек и набухание головного мозга (ОНГМ) – одна из основных причин смертности при черепно-мозговой травме [48], нейроинфекциях, печеночной недостаточности [2, 17]. Также отек головного мозга наблюдается при опухолях центральной нервной системы, расстройствах мозгового кровообращения, интоксикациях, осложняет некоторые психические и инфекционные болезни, почечную недостаточность, гипоксические состояния [60, 61, 73, 89]. Например, летальность при тяжелой черепно-мозговой травме (ЧМТ) достигает 70% [55], при этом, по данным различных авторов, отёк и дислокация мозга являются основной причиной летального исхода (около 40% случаев) [48, 55]. Поэтому ОНГМ остается одной из основных проблем интенсивной терапии. Еще Н.Н. Бурденко писал о том, что тот, кто овладеет искусством лечить и предупреждать отек головного мозга, будет владеть ключом к жизни больного [61].

Несмотря на многолетнее изучение и внедрение в клиническую практику широкого арсенала противоотечных средств различного механизма действия, профилактика и фармакотерапия ОНГМ далеко не всегда бывает успешной [27, 37]. В фармакотерапии ОНГМ до сих пор нередко преобладает эмпирическо-симптоматический подход с ориентацией на дегидратацию, а такой подход часто приводит к развитию серьезных осложнений [61]. В последние десятилетия изучена роль ряда нейромедиаторных систем в развитии ОНГМ [57, 61], выявлены значимые изменения в биохимических процессах клетки и ее структурных компонентах [28, 31, 42, 45]. Так, установлены морфофункциональные изменения в митохондриях клеток мозга, что сопровождается нарушением процессов окисления и фосфорилирования в дыхательной цепи [38]. Митохондриальная дисфункция приводит к энергодифициту, что в свою очередь ведет к нарушению работы энергозависимых ионных каналов и способствует формированию цитотоксического отека. Метаболические изменения в клетке в динамике ОНГМ проявляются также активацией свободно-радикальных реакций, нарушением равновесия прооксидантных/антиоксидантных систем [44].

С учетом выявленных новых патогенетических аспектов развития ОНГМ и возможных потенциальных мишеней для его фармакологической коррекции в последние годы проводятся экспериментальные и клинические исследования по изучению эффективности лекарственных средств с антигипоксантной, антиоксидантной, ноотропной и другими видами активности в профилактике и терапии ОНГМ, рассматриваются различные варианты комбинированной фармакотерапии.

Цель работы: оценить эффективность и перспективы современных фармакотерапевтических подходов к коррекции отека головного мозга на основе анализа научной литературы и результатов собственных исследований.

Патофизиологические особенности отека и набухания головного мозга

Несмотря на многообразие этиологических факторов, приводящих к отеку головного мозга, патофизиологические аспекты его формирования схожи независимо от причин возникновения. Отек мозга – это патологическое состояние, при котором объем мозга увеличивается в результате избыточного накопления жидкости в паренхиме головного мозга [8, 48, 60]. При этом гипергидратация может быть преимущественно внеклеточной или внутриклеточной. Отеком мозга принято называть интерструктуральную гипергидратацию, то есть фиксацию жидкости в межклеточном пространстве, а интраструктуральное накопление избыточной жидкости называют набуханием мозга. Однако, так как отек и набухание головного мозга проявляются обычно совместно, но с разной степенью выраженности, большинство отечественных авторов ориентируются на понятие «отек-набухание» как единый родственный неспецифический реактивный процесс, развивающийся в ответ на любое повреждение головного мозга [19, 48, 61].

В зарубежной и отечественной литературе нередко выделяют два основных типа отека мозга: вазогенный и цитотоксический [49, 76, 82]. Такое разделение отека мозга, по сути, соответствует данным выше определениям отека и набухания мозга. Вазогенный отек обусловлен нарушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что приводит к экстравазации жидкости и внеклеточных белков в паренхиму головного мозга. Отечная жидкость накапливается вне клеток, так как белки гидрофильны и задерживают воду, а чрезмерное внеклеточное накопление жидкости вызывает увеличение объема мозга и внутричерепного давления (ВЧД). Цитотоксический (внутриклеточный) тип отека мозга связан с нарушением работы ионного насоса (мембранной Na^{+}/K^{+}-АТФ-азы), в результате чего в клетке начинают накапливаться ионы натрия и вода. Для работы натриевого насоса постоянно нужна энергия, которая обеспечивается процессом превращения АТФ в АДФ. Поэтому основная причина цитотоксического отёка – это дефицит энергии, связанный с гипоксией или с ишемией клеток мозга [89, 100]. Цитотоксический отёк локализуется в сером веществе головного мозга, в месте расположения тел нейронов – самых энергозависимых клеток [82, 100]. Напомним, что метаболические процессы в мозговой ткани отличаются высокой интенсивностью, а способность переживать гипоксию крайне низка.

На примере ОНГМ при ЧМТ можно проследить взаимосвязь обоих типов отека головного мозга. Установлено, уже через 1 ч. после ЧМТ нарушается функциональная активность отдельных ионных каналов, что приводит к потере гомеостатических ионных градиентов и перемещению воды во внутриклеточное пространство [76, 100]. Это цитотоксический отек (набухание), который возникает, прежде всего, в астроцитах, но может возникать во всех типах клеток, включая эндотелиальные клетки и нейроны [101]. Когда цитотоксический отек в эндотелиальных клетках приводит к их повреждению и способствует потере целостности ГЭБ, начинает формироваться вазогенный отек. Вазогенный отек также возникает в результате воздействия различных дополнительных факторов, включая механическое повреждение, воспаление, ангиогенные факторы, перестройки цитоскелета и другие [69, 74, 82, 100]. В крайней форме вазогенного отека может происходить прогрессирующее вторичное кровоизлияние.

Таким образом, несмотря на то, что за формирование цитотоксического (набухание) и вазогенного отека головного мозга ответственны различные патофизиологические механизмы, эти два типа отеков часто сосуществуют, и их лечение совершенно обоснованно имеет тенденцию совпадать. Однако для оптимизации фармакотерапии ОНГМ и повышения ее эффективности следует знать и учитывать патофизиологические особенности формирования основных типов отека головного мозга.

Фармакотерапия отека головного мозга и её перспективы

Традиционно в лечении ОНГМ применяют диуретики и гипертонические растворы. Осмотический диуретик маннит (маннитол) и гипертонический раствор натрия хлорида до сих пор используют в качестве препаратов первой линии для лечения острого отека головного мозга. Эти препараты способствуют мобилизации воды из ткани мозга в сосудистое русло. Маннитол обладает самым выраженным дегидратирующим свойством из всех осмодиуретиков и используется наиболее часто [50, 53, 70, 83]. Диапазон вводимых доз маннитола колеблется от 0,25 г/кг до 2 г/кг, причем в последних исследованиях показано, что высокие дозы (1,4 г/кг) более эффективны, чем стандартные (0,7 г/кг) в случае острого отека головного мозга при ЧМТ. Рекомендуется болюсное введение вместо продолжительной инфузии [19, 53, 89]. Для предотвращения острого повреждения почек маннитол рекомендуется вводить при осмолярности плазмы не выше 320 мОсм/л [19, 53, 83]. Маннитол может вызывать феномен «отдачи», проникать через ГЭБ и вызывать обратный ток жидкости из сосудов в мозг. Предотвратить это можно последующим введением салуретика или повторным введением маннитола. При выраженной сердечной, почечной, печеночной недостаточности применение маннитола не рекомендуется или резко ограничено [7, 20]. Из осмотических диуретиков также можно применять (внутривенно и перорально) глицерин и мочевину. Мочевина действует быстро и продолжительно (до 10 ч). Однако она вызывает еще более выраженный феномен «отдачи» и нагрузку на сердце, печень и почки [48, 53].

К назначению гипертонического раствора натрия хлорида при ОНГМ отношение не однозначное. Некоторые авторы считают его применение нецелесообразным из-за отсутствия доказательной базы и негативного воздействия на ряд клеточных систем (иммунная система, микроциркуляция). Однако в последних исследованиях выявлена его наибольшая эффективность в сравнении с маннитолом для снижения внутричерепного давления при тяжелой ЧМТ [83]. Кроме того, гипертонический раствор натрия хлорида улучшает церебральную оксигенацию, что позволяет его использовать при ЧМТ [41].

Салуретики (прежде всего фуросемид) применяют при ОНГМ в случае, если противопоказаны осмотические диуретики, или для усиления их эффекта. Доказано, что фуросемид снижает объем внутричерепной жидкости пропорционально снижаемому объему жидкости в организме, но это снижение внутричерепного давления непродолжительное и слабовыраженное. При комбинированном применении маннитола и фуросемида диурез значительно увеличивается, так как препараты потенцируют действие друг друга, однако, оптимальная продолжительность и эффективность этого варианта назначения препаратов до сих пор обсуждается [2, 19, 55]. Как обсуждается и влияние самих салуретиков на функциональную активность нейронов. Так, американские ученые провели в 2020 году исследование, в котором изучали возбудимость нейронов головного мозга и повышенную судорожную активность после ЧМТ у мышей. Введение буметанида (диуретик, угнетающий транспорт хлора и реабсорбцию натрия) уменьшало отек головного мозга у животных, однако способствовало повышению возбудимости нейронов. Таким образом, ученые подчеркивают необходимость дальнейшего изучения влияния салуретиков на функцию нейронов при ЧМТ и отеке мозга [95].

Важное место в терапии ОНГМ отводится кортикостероидам. Стабилизируя мембраны клеток мозга, эти вещества уменьшают проницаемость клеточных мембран для воды, а также снижают секрецию спинномозговой жидкости, что нормализует функцию ГЭБ. Вместе с тем, кортикостероиды способны дезактивировать воспалительный цитокиновый каскад, возникающий как результат некроза клеток мозга [54, 82, 100], и к их назначению следует относиться осторожно. Такие представители кортикостероидов как преднизолон, дексаметазон являются сильнодействующими препаратами, они выраженно угнетают кору надпочечников, поэтому применяются только в исключительных случаях. Например, прямыми показаниями к их назначению могут стать терминальные состояния, недостаточность коры надпочечников, тяжелый шок, гипотония, не поддающаяся коррекции [47, 54].

Современные стратегии нейропротекции при травматическом ОНГМ рассматривают применение другого гормонального препарата – прогестерона. В проспективных плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с тяжелой ЧМТ и отеком мозга применение прогестерона улучшало исходы и снижало летальность. Объясняется это тем, что прогестерон уменьшает и вазогенный, и цитотоксический отек головного мозга. Помимо этого, под влиянием препарата снижается воспалительный цитокиновый каскад, уменьшается свободно-радикальное и липидное окисление, стабилизируется ауторегуляция воды в клетках мозга (аквапориновые каналы) и снижается апоптоз [54].

Некоторые авторы называют L-лизина эсцинат достойной альтернативой кортикостероидам в отношении противоотечного действия при ЧМТ [21]. Действующим веществом препарата является водорастворимая соль сапонина конского каштана - эсцина и аминокислоты L-лизина. Препарат угнетает экссудативную стадию воспаления и повышает резистентность сосудов. Эффективность L-лизина эсцината изучена на догоспитальном и госпитальном этапах лечения ЧМТ. По данным МРТ уже на 3-5-е сутки терапии отмечено значительное уменьшение зоны отека вокруг геморрагических очагов. L-лизина эсцинат уменьшал, а в некоторых ситуациях предотвращал отек оболочек головного мозга, что проявлялось нормализацией давления спинномозговой жидкости и уменьшением застойных изменений на глазном дне. Исследователи отмечают эффективность L-лизина эсцината в остром периоде ЧМТ и считают целесообразным широкое практическое применение препарата [21].

Упомянутый выше цитокиновый каскад тесно связан с каллекреин-кининовой системой. Увеличение ее плазменных компонентов, в том числе брадикинина, способствует вторичному повреждению головного мозга, увеличивая степень ОНГМ и воспаления. Поэтому при тяжелой ЧМТ рекомендуют вводить естественный каллекреин-протеазный ингибитор апротинин (контрикал) внутривенно в дозе 60 тыс ЕД/сут [5, 55, 82]. В современных исследованиях установлено, что активация фактора XIIa свертывания крови стимулирует высвобождение брадикинина, что способствует отеку мозга. Фармакологическое блокирование активированного фактора XIIa веществом rHA-Infestin-4 (Германия) снижало посттравматическое воспаление и формирование отека мозга [84].

При ЧМТ, а также при нарушениях мозгового кровообращения вызванных другими причинами, есть высокий риск развития тромбоэмболических осложнений. Поэтому нередко применяют прямые антикоагулянты, особенно низкомолекулярные гепарины (клексан, фраксипарин и др.) [47]. Их назначение способствует улучшению микроциркуляции, однако оно может способствовать развитию или прогрессированию отека мозга, поэтому некоторые авторы рекомендуют вместо такой терапии применять эритроцитоферез. В то же время последние клинические исследования показали, что гепарин и его низкомолекулярное производное эноксапарин снижают частоту клинического спазма сосудов и отсроченного инфаркта головного мозга после субарахноидального кровоизлияния. Помимо спазма сосудов гепарин предотвращает воспаление и восстанавливает целостность ГЭБ, тем самым снижая отек. Это более важный аспект его терапевтической эффективности, чем профилактика спазма сосудов [47, 75, 86]. В опытах на мышах на модели ЧМТ доказана способность эноксапарина уменьшать проницаемость сосудов головного мозга и развитие отека [75].

Антигистаминные средства (хлоропирамин, дифенгидрамин и др.) нередко применяются для лечения различных заболеваний ЦНС, в том числе и ОНГМ. Однако данные, подтверждающие их эффективность при отеке головного мозга в клинических исследованиях, не получены и ограничены отдельными клиническими наблюдениями [6]. В то же время в экспериментальных исследованиях зарубежными авторами выявлена высокая эффективность дифенгидрамина в купировании отека головного мозга крыс на модели ЧМТ, а также его способность ослаблять окислительный стресс и воспалительные реакции [90].

С 60-х годов прошлого века в лечении ОНГМ применяются барбитураты. В настоящее время на основании результатов многочисленных клинических исследований появились рекомендации использовать барбитураты в лечении повышенного ВЧД только в том случае, если такие методы лечения, как подъем головы, выпрямление шеи, обезболивание, седация, дренаж спинномозговой жидкости (ликвора), введение маннита и/или гипертонического раствора не эффективны. Другими словами, если складывается ситуация с возникновением рефрактерной внутричерепной гипертензии (>20 мм рт.ст.). В этом случае линия медикаментозной терапии включает в себя инициацию пентобарбитальной комы, которая способствует снижению ВЧД, уменьшению мозгового кровотока, изменению тонуса церебральных сосудов (вазоконстрикция в здоровых участках мозга, и как результат шунтирование крови через поврежденные области), снижению потребления кислорода мозгом, уменьшению метаболической активности головного мозга, уменьшению образования свободных радикалов, ингибированию поступления глюкозы через ГЭБ и снижению нейротоксичности за счет уменьшения высвобождения глутамата и аспартата в ткани мозга [64]. Однако применение пентобарбитала сопряжено с серьезными рисками, такими как тяжелая гипотензия, увеличение частоты пневмонии и сепсиса, снижение моторики желудочно-кишечного тракта [47, 50, 54, 56, 88]. Тяжелая гипотензия может привести к сердечным осложнениям, к снижению мозгового кровотока и церебрального перфузионного давления. По данным Bernstein J.E. и соавт. [64], 83% пациентов нуждались в вазопрессорной поддержке во время приема пентобарбитала для поддержания церебрального перфузионного давления (ЦПД) от 60 до 80 мм рт.ст. Подчеркивается, что профилактическое применение пентобарбитала не оказалось полезным, наоборот, его применение у пациентов, не требующих хирургического вмешательства, является опасным из-за возникновения гемодинамической нестабильности. Иногда комбинируют инфузию пентобарбитала с проведением гипотермии [64]. Использование гипотермии при ЧМТ и отеке мозга является спорным вопросом. В доклинических исследованиях было показано, что терапевтическая гипотермия снижает метаболические потребности головного мозга, уменьшает воспаление, перекисное окисление липидов и гибель клеток [60]. В другом исследовании было показано, что терапевтическая гипотермия приводит даже к ухудшению исходов и увеличению смертности у детей [62].

Применение анальгетиков и психоседативных средств при ЧМТ и ОНГМ имеет патофизиологическую основу и прямые клинические показания [12, 36, 39, 40] Снижение мозгового метаболизма и потребности мозга в кислороде, сведение к минимуму болевых стимулов из зон травматических повреждений делает аналгоседацию неотъемлемой частью интенсивной терапии острого периода ЧМТ. Уменьшая церебральный кровоток, объем церебральной крови, церебральный метаболизм, снижая ЦПД, седативные средства способны предупредить и снизить последствия первичного поражения мозга, связанного с отеком мозга и повышенным ВЧД. Эти средства сегодня при травматических поражениях мозга применяются наиболее часто. Они имеют разные побочные эффекты, из которых наиболее опасным можно назвать снижение системного артериального давления. До сих пор нет убедительных доказательств клинического преимущества какого-то седативного препарата [4]. Чаще всего для аналгоседации применяют пропофол, бензодиазепины и наркотические анальгетики. С 1986 г. пропофол используется как седативный препарат. Chauhan R. и соавт. в 2020 г. в проспективном рандомизированном исследовании, оценивающем церебральную оксигенацию и гемодинамические изменения у пациентов, перенесших ЧМТ, показали высокий нейропротекторный потенциал пропофола и севофлурана [66]. В литературе приводятся отдельные данные о том, что кетамин снижает ВЧД и является безопасным и эффективным седативным средством для пациентов с ЧМТ [63].

Из препаратов бензодиазепинового ряда в основном применяется мидазолам в связи с более быстрым началом действия и короткой продолжительностью действия по сравнению с лоразепамом или диазепамом. Бензодиазепины снижают ВЧД, уменьшают судорожную готовность, однако, болюсные инфузии могут значительно снижать системное артериальное давление и ВЧД. Другими недостатками бензодиазепинов являются угнетение дыхания и кашлевого рефлекса, развитие толерантности, а после прекращения введения – опасные симптомы отмены, требующие длительного приема бензодиазепинов [4, 47]. Существует несколько исследований, сравнивающих безопасность и эффективность, например, мидазолама и пропофола. В этих исследованиях не обнаружена разница в гемодинамических показателях и исходах при применении этих двух препаратов [65].

Результаты исследования применения опиоидных анальгетиков (морфин, фентанил, суфентанил и др.) при ЧМТ и их влияние на ВЧД и формирование ОНГМ носят противоречивый характер. С одной стороны, есть данные, что назначение высоких болюсных доз опиоидов при ЧМТ приводит к увеличению ВЧД. А с другой, результаты рандомизированного контролируемого исследования показали, что седация ремифентанилом является более быстрой и предсказуемой для оценки неврологических функций, чем седация пропофолом или мидазоламом [72].

Как известно, ионы кальция играют важную роль в функционировании нервной ткани, участвуют в поддержании трансмембранного электрического потенциала, являются вторичным мессенджером возбуждающих нейромедиаторов, в том числе глутамата и катехоламинов, действуют на протеинкиназную систему, способствуя повышению концентрации цАМФ, активируя катаболические процессы, в том числе гликолиз и окисление липидов. При повреждении мозга резко повышается уровень ионов кальция, что способствует увеличению проницаемости ГЭБ для воды и макромолекул и развитию ОНГМ. В многочисленных экспериментальных наблюдениях показано, что повышенная концентрация ионов кальция в цитоплазме делает нейроны более уязвимыми к гипоксии и другим неблагоприятным воздействиям, приводит к преждевременной гибели нервных клеток, уменьшает пластичность нейронов [43, 48, 61]. Из этого следует, что применение блокаторов кальциевых каналов обосновано при повреждениях головного мозга. Чаще других из препаратов этой группы применяют нимодипин (нимотоп) при нарушениях мозгового кровообращения и субарахноидальных кровоизлияниях при ЧМТ. Препарат обладает антиоксидантным, нейропротективным, вазодилататорным (снижает тонус мозговых сосудов, увеличивает мозговой кровоток, не вызывая феномена «обкрадывания», а, наоборот, увеличивая перфузию в поврежденных областях мозга) эффектами. По данным зарубежных источников, нимодипин является наиболее эффективным препаратом для купирования церебрального вазоспазма [69, 73, 82]. В литературе имеются лишь единичные сообщения об использовании в этой ситуации других препаратов (верапамил, милринон, донаторы оксида азота, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы), но их клиническая эффективность до настоящего времени убедительно не продемонстрирована.

Современные исследования с использованием многопараметрической МРТ доказали, что применение нимодипина после гипоксии изменяет внутриклеточный поток кальция и может уменьшать развитие цитотоксического отека мозга [94]. В 2020 г. Шилов А.А. и соавт. представили первый положительный опыт использования нимодипина для лечения церебрального вазоспазма методом химической ангиопластики. Данный метод позволяет снизить частоту развития значимых осложнений вазоспазма после субарахноидального кровоизлияния [59]. Известно, блокировать кальциевые каналы также способен магния сульфат, введенный внутривенно. В клиническом наблюдении показано, что использование низких доз сульфата магния в сочетании с нимодипином, а также применение высоких доз сульфата магния у больных с разрывом центральной аневризмы улучшает исходы лечения, что проявляется выздоровлением без неврологического дефицита и с минимальным неврологическим дефицитом [9].

В лечении ОНГМ различного генеза часто используют ноотропы ввиду их высокой эффективности в плане нормализации энергетического обмена [24, 25]. Активизируя пластические процессы в ЦНС, они улучшают обмен нуклеиновых кислот, увеличивают синтез фосфолипидов и белков в нервных клетках, ингибируют лизосомальные ферменты, удаляют свободные радикалы, улучшают проникновение глюкозы через ГЭБ. Ноотропы положительно влияют не только на метаболические процессы, но и на основные нейромедиаторные синаптические системы — холинергическую, адренергическую, дофаминергическую, ГАМК- и глутаматергическую. Эта особенность механизма действия ноотропов отражается во множестве синонимов для обозначения их действия (нейрорегуляторное, нейрометаболическое, нейропротекторное, церебропротекторное, ангиопротекторное и др.) [3, 22, 47]. В ряде работ изучена эффективность ноотропов при ЧМТ. Описана способность пирацетама и пиритинола улучшать результаты лечения больных с ЧМТ, сокращать продолжительность комы, купировать неврологические симптомы [22, 37]. Из этой группы средств интересен нооглютил, который в экспериментальных условиях оказался способен нормализовать метаболические нарушения в мозге и в компонентах крови в острый и отдаленный периоды ЧМТ у крыс. Нормализуя водный баланс, улучшая локальный мозговой кровоток, состояние микроциркуляторного русла коры головного мозга, снижая активацию процессов ПОЛ, нооглютил ограничивает скорость развития и выраженность ОНГМ [27]. Оптимистичные результаты получены при изучении влияния леветирацетама (производное пирацетама, применяемое для лечения различных видов эпилепсии) на отек головного мозга крыс на модели гидродинамической травмы. Леветирацетам уменьшает отек мозга в результате травмы, в этом эффекте препарата выявлена зависимость «доза-эффект» [81]. В целом необходимо отметить, что ноотропы сегодня применяются во многих областях медицины и имеют высокие перспективы к дальнейшему использованию при травматических и сосудистых поражениях головного мозга, включая ОНГМ.

Отек головного мозга, возникающий в результате ЧМТ, при острых или хронических нарушениях мозгового кровообращения, запускает сложный многозвеньевой патофизиологический процесс, определяемый развитием гипоксии головного мозга. Уже на начальных стадиях развития этого процесса отмечаются выраженные сдвиги ионного гомеостаза — нарушения деятельности энергозависимого натриевого насоса и накопление внутриклеточного натрия и внеклеточного калия, что провоцирует отек и набухание астроглии. Далее повышение концентрации кальция внутри нейронов вызывает активацию мембранных фосфолипаз, что приводит к разрушению фосфолипидных структур мембран и высвобождению свободных жирных кислот [37, 61]. Такие изменения способствуют усугублению нарушений микроциркуляции и нейрометаболических нарушений. В результате ослабления гликолиза развивается лактатацидоз в условиях недостатка кислорода, что способствует прогрессированию отека мозга [26, 58]. Важнейшими последствиями являются активация перекисного окисления липидов, образование свободных радикалов, развитие оксидативного стресса, нарушение активности митохондриальных ферментов дыхательной цепи, что вызывает необратимые дегенеративные изменения внутри нейронов [44, 71, 74, 76]. Увеличение концентрации активных форм кислорода вызывает структурные повреждения компонентов клетки [27, 32, 51], в том числе наружных и внутренних митохондриальных мембран, и увеличивает проницаемость ГЭБ [15, 33, 70, 71, 77, 100]. Поражается генетический субстрат митохондрий – мтДНК, что приводит к деструкции и гибели клетки [76, 77]. При этом важно заметить, что в условиях длительного кислородного голодания мозга активность ферментов естественной антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы, каталазы, а также глутатиона — значительно снижается, что ведет к неконтролируемому, прогрессирующему повреждающему действию активных форм кислорода на нейроны мозга. Таким образом, назначение антиоксидантов и антигипоксантов обоснованно может рассматриваться как незаменимое и важное направление в лечении и профилактике ОНГМ [10, 29, 46, 77].

Следует подчеркнуть тот факт, что антиоксидантным и антигипоксантным эффектом в той или иной степени обладают многие лекарственные препараты нейропротекторного, нейрометаболического, ноотропного типов действия. Однако практически у всех из них данные эффекты не позволяют обеспечить полномасштабное влияние на патофизиологические процессы, вызываемые активными формами кислорода. В последние годы проводится активное экспериментальное и клиническое исследование антигипоксантов и антиоксидантов различного химического строения, изучаются их механизмы действия при различных заболеваниях [1, 23, 52, 57]. Далее рассмотрим данные литературы, касающиеся изучения антиоксидантов в посттравматическом периоде ЧМТ, их влияние на развитие ОНГМ, ограничивая наш анализ только теми соединениями, которые обладают хорошо установленной антиоксидантной активностью.

Эффекты аскорбиновой кислоты, как одного из наиболее распространенных водорастворимых антиоксидантов в тканях млекопитающих, изучались в доклиническом и клиническом исследовании при ЧМТ. В эксперименте было показано, что уровень аскорбиновой кислоты в мозговой ткани быстро снижается после моделирования ЧМТ, внутрибрюшинное введение 45 или 60 мг/кг/день препарата мышам способствовало снижению смертности животных, снижению уровня малонового диальдегида в мозговой ткани и в плазме крови, восстановлению уровня аскорбиновой кислоты в мозге и увеличивало уровень супероксиддисмутазы в тканях [71]. В двойном слепом контролируемом клиническом исследовании [93] выявили способность этого антиоксиданта в высокой дозе (10 г внутривенно при поступлении и через 4 дня, а затем 4 г внутривенно в течение оставшихся 3 дней) уменьшать отек ткани головного мозга, что было зарегистрировано на компьютерной томографии.

Проведено достаточно много экспериментальных исследований по изучению влияния различных флавоноидных соединений на морфофункциональные изменения в мозге, вызванные ЧМТ и сосудистыми поражениями. Флавоноиды представляют собой многочисленный класс из более чем 5000 природных соединений в основном присутствующих в растениях и грибах. Общим их свойством является мощный антиоксидантный эффект по отношению к любому типу активных форм кислорода [71]. Установлено, что флавоноид изоликвиритигенин (группа халконов) на модели ЧМТ улучшал неврологические функции крыс за счет уменьшения отека мозга, проницаемости ГЭБ, апоптоза и окислительного стресса. Байкалин (группа флавонов) в эксперименте после ЧМТ на крысах также уменьшал отек мозга, апоптоз и окислительный стресс [71]. В другом исследовании на крысах на модели субарахноидального кровоизлияния с отеком мозга изучали свойства вогонозида – соединения, которое также, как и байкалин, было выделено из корня растения шлемник байкальский (Scutellaria baicalensis Georgi). В этом исследовании продемонстрировано, что вогонозид предотвращает развитие отека мозга и апоптоз нейронов за счет снижения экспрессии апоптотических белков. По мнению авторов, вогонозид обладает терапевтическим потенциалом для лечения отека головного мозга и нуждается в дальнейшем исследовании [68]. Выявлена способность генистеина (группа изофлавонов) при внутривенном введении 15 мг/кг купировать отек мозга, нормализовать проницаемость ГЭБ, снижать ВЧД на модели ЧМТ у животных [98]. Эпикатехин (группа катехинов) и проантоцианидин (группа антоцианидинов) на моделях ЧМТ и холодовой травмы соответственно значительно уменьшали объем поражения, отек и гибель клеток и улучшали неврологические функции экспериментальных животных [98].

Говоря об антиоксидантах нельзя не упомянуть о токоферолах, семействе жирорастворимых соединений, которые в высоких концентрациях содержатся в различных растительных маслах и обладают выраженной антиоксидантной способностью. В экспериментах на животных с использованием различных моделей ЧМТ различной степени тяжести убедительно показана способность токоферола уменьшать опосредованное активными формами кислорода повреждение тканей, снижать развитие отека мозга (по гистологическим тестам) и способствовать регенерации мозговой ткани после ЧМТ [71]. В клиническом исследовании также было показано значительное снижение смертности и улучшение отдаленных исходов при введении токоферола в дозе 400 МЕ/мл внутримышечно в течение 7 дней после ЧМТ [93].

В некоторых экспериментальных работах на моделях ЧМТ показано нейропротекторное действие ксантинов, таких как астаксантин, фукоксантин, бексаротен. Например, доказана способность астаксантина в дозе 100 мг/кг снижать проницаемость ГЭБ и ОНГМ у мышей [79]. В Японии с 2001 года для лечения неврологических симптомов и функциональных расстройств, связанных с острым ишемическим инсультом, используется антиоксидант эдаравон. В экспериментах показана способность эдаравона подавлять астроглиоз, уменьшать отек головного мозга и проницаемость ГЭБ у мышей на модели ЧМТ [77].

Российские ученые также активно разрабатывают и изучают средства с антиоксидантной и антигипоксантной активностью [11, 18, 57]. Например, большой интерес в этом отношении вызывает оригинальный отечественный препарат мексидол (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат). Из многочисленных литературных источников известно, что препарат способен ингибировать свободнорадикальное окисление липидов биомембран, модулировать активность мембраносвязанных ферментов (аденилатциклазы, фосфодиэстеразы и др.), повышать активность антиоксидантных ферментов, прежде всего супероксиддисмутазы, стабилизировать биологические мембраны, особенно мембраны клеток крови. Препарат является одним из наиболее эффективных и широко использующихся фармакологических энергокорректоров в клинической практике лечения ишемии головного мозга, а также при других патологиях, патофизиология которых связана с гипоксическим состоянием [1, 27, 56]. Экспериментальные данные свидетельствуют о церебропротекторных свойствах мексидола, что было доказано и в нашей лаборатории на модели ЧМТ при внутрибрюшинном и даже трансдермальном введении мексидола крысам. Препарат в дозе 30 мг/кг уменьшал содержание общей воды, ее свободной фракции и увеличивал содержание связанной воды в гомогенате ткани головного мозга животных, снижал активность свободнорадикальных реакций [16].

Перспективным препаратом с антигипоксантной и антиоксидантной активностью является триметазидин. Предупреждая развитие лактатного ацидоза в мозговой ткани, повышение активности процессов ПОЛ, снижение активности антиоксидантных систем, триметазидин проявил себя как мощное церебропротекторное средство [56]. При различных гипоксических состояниях, в том числе и при ЧМТ, исследованы антигипоксантные свойства тиоловых соединений (гутимина, амтизола и др.). В нашей лаборатории было изучено влияние на водный баланс в ткани головного мозга амтизола, этомерзола и бемитила (метапрота) на модели ЧМТ у крыс. Все три вещества эффективно предупреждали формирование ОНГМ [27, 37]. Безусловно, необходимо дальнейшее изучение вышеописанных средств с антиоксидантной и антигипоксантной активностью ввиду их перспективности как церебропротекторов, способных снижать развитие негативных реакций после гипоксических, ишемических и травматических воздействий на головной мозг.

Современные направления поиска средств фармакологической коррекции ОНГМ

Несмотря на имеющийся достаточно обширный арсенал лекарственных средств для фармакотерапии ОНГМ, продолжается поиск новых эффективных соединений, способных тормозить развитие этого грозного патологического состояния. С этой целью изучаются различные биохимические факторы, участвующие в развитии ОНГМ, исследуются водные каналы и ионные транспортеры, клеточные ферменты и другие белки в качестве потенциальных мишеней для воздействия лекарственных средств.

В этом плане вызывают научно-практический интерес аквапорины – белки, образующие водопроводящие каналы в мембранах клеток. Аквапорин-4 является основным водным каналом клеток мозга, он сконцентрирован в ножках астроцитов, образующих ГЭБ. В экспериментах in vivo ингибирование аквапорина-4 (РНК-интерференция) на различных моделях ЧМТ приводило к снижению отека мозга [67]. Селективным ингибитором аквапорина-4 является соединение AER-271, которое на модели ЧМТ у мышей способствовало снижению ВЧД [99]. Разработано моноклональное специфическое антитело к аквапорину-4 – аквапорумаб. Аквапорумаб успешно использовался для купирования оптического нейромиелита in vivo [91]. Однако указанные регуляторы водных каналов клеток мозга (аквапорина-4) ещё недостаточно полно изучены в экспериментах и не проходили клинического исследования.

Ещё одной потенциальной мишенью может быть Na^+-K^+-$2Cl^-$котранспортер, который регулирует транспорт ионов Na^+, K^+, Cl^- (с совместным переносом воды) через плазмалемму, регулируя, таким образом, гомеостаз ионов в клетке и её объем. На моделях ЧМТ его активность повышалась уже через 1 час после травмы. Стимулируют Na^+-K^+-$2Cl^-$котранспортер различные факторы, включая увеличение внеклеточного K^+, интерлейкина IL-1β, глутамата [105], что приводит к повышению внутриклеточного содержания ионов и воды. Когда выяснилось, что буметанид ингибирует Na^+-K^+-$2Cl^-$транспортер, его исследовали у пациентов после ЧМТ, в результате оказалось, что препарат уменьшает астроцитарный отек [78]. Снижение набухания клеток и проницаемости ГЭБ при блокаде Na^+-K^+-$2Cl^-$ транспортера было также отмечено на экспериментальной модели ЧМТ [105].

В последнее десятилетие доказана связь рецептора сульфонилмочевины-1, который вместе с другими субъединицами (например, Kir6.2, Trpm4) образует гетерооктамерные каналы мембран клеток, с цитотоксическим отеком мозга, в том числе при ЧМТ [92, 97]. При ЧМТ истощение внутриклеточного АТФ активирует комбинацию рецептор сульфонилмочевины-1-Trpm4, способствуя открытию каналов, притоку натрия, деполяризации клеток, цитотоксическому отеку и часто гибели клеток. Глибенкламид связывается с рецептором сульфонилмочевины-1, блокирует его, увеличивая длительность закрытого состояния канала, не влияя на проводимость [97]. В экспериментальных моделях ЧМТ глибенкламид (в различных дозах и при различной продолжительности действия) уменьшал отек мозга, ВЧД, нарушение функции ГЭБ и неврологическую дисфункцию [92, 97], а в рандомизированном клиническом исследовании (40 пациентов) глибенкламид улучшил исходы после диффузного аксонального повреждения средней и тяжелой степени тяжести [104].

Глибенкламид при отеке мозга интересен в том числе как ингибитор матриксной металлопротезы 9 (ММП9). ММП – семейство металлопротеаз, широко вовлеченных в патофизиологию отека мозга, особенно ММП2 и ММП9. При ЧМТ ММП, активируясь окислительным стрессом, цитокинами и другими факторами [100], способствуют повышению проницаемости ГЭБ. В недавнем клиническом исследовании установлено, что при инсульте уровни ММП-9 были ниже у пациентов, получавших глибенкламид, у этих же пациентов был выявлен меньший рентгенографический сдвиг средней линии, что является показателем отека головного мозга [96]. Вещество SB-3CT является высокоселективным ингибитором ММП-2 и ММП-9. При ишемическом инсульте SB-3CT снижает повреждение ГЭБ за счет уменьшения потери окклюдина и перераспределения клаудина-5 (окклюдин и клаудин-5 так называемые белки плотных контактов, играющие важную роль в функционировании ГЭБ) [87]. SB-3CT также показал многообещающие результаты на экспериментальных моделях ЧМТ, в которых он снижал активность ММП-9, объем поражения мозга, активацию микроглии и астроглиоз [80]. Клинические исследования соединения SB-3CT при ЧМТ не проводились.

Поиск веществ, мишенями которых являлись бы вышеперечисленные биохимические структуры, привели к обнаружению у куркумина (активного ингредиента куркумы с противовоспалительными и нейропротекторными свойствами) противоотечных и снижающих проницаемость ГЭБ эффектов. Предполагается, что эти свойства опосредуются различными механизмами, в том числе предотвращением нарушения работы белков плотного соединения (окклюдин, клаудин-5 и др.), снижением активности аквапорина-4, снижением экспрессии MMP-9 и др. [102, 103, 105]. В доклиническом исследовании на модели ЧМТ показано, что куркумин значительно снижает содержание воды в мозге, ослабляет экспрессию аквапорина-4 [85].

Отдельным направлением в профилактике морфофункциональных и метаболических нарушений в головном мозге при его ишемических и травматических повреждениях, в том числе профилактике развития ОНГМ, следует рассматривать прекондиционирование (способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии) [34]. В экспериментальных и клинических условиях продемонстрированы потенциальные возможности такого способа нейропротекции [12, 13, 35]. Сегодня активно изучаются способы фармакологического прекондиционирования и возможность фармакологического потенцирования эффекта прекондиционирования [14, 30, 35].

Заключение

Несмотря на то, что многие патофизиологические механизмы формирования ОНГМ известны и в арсенале практической медицины есть много лекарственных средств, довольно эффективно влияющих на выраженность отека мозга, терапия этой патологии остается в значительной степени эмпирической. По-прежнему широко применяются диуретики, а осмотический диуретик маннит и гипертонический раствор натрия хлорид до сих пор используются в качестве препаратов первой линии для лечения острого отека головного мозга. Важное место в терапии ОНГМ отводится кортикостероидам, но к их назначению относятся осторожно и применяют только в исключительных случаях. Прямыми показаниями к их назначению могут стать терминальные состояния. По показаниям в комплексную фармакотерапию ОНГМ иногда включают ингибиторы каллекреин-кининовой системы, низкомолекулярные гепарины.

Из психоседативных средств чаще всего применяют пропофол и бензодиазепины (из бензодиазепинов в основном применяется мидазолам в связи с более быстрым началом действия и короткой продолжительностью по сравнению с лоразепамом или диазепамом). Эффективность применения опиоидных анальгетиков (морфин, фентанил, суфентанил и др.) при ЧМТ и их влияние на ВЧД и формирование ОНГМ носит противоречивый характер. Использовать барбитураты в лечении повышенного ВЧД и ОНГМ рекомендуется только в том случае, если другие методы лечения оказались не эффективны. Назначают пентобарбитал для инициации комы, однако его применение сопряжено с серьезными рисками.

При сосудистых и травматических повреждениях головного мозга обосновано применение блокаторов кальциевых каналов. Чаще других из препаратов этой группы применяют нимодипин (нимотоп). В лечении ОНГМ различного генеза часто используют ноотропы (пирацетам, нооглютил и др.). Они положительно влияют на метаболические процессы (нормализуют энергетический обмен) и на основные нейромедиаторные системы. Обоснованно используются в лечении ОНГМ антиоксиданты и антигипоксанты. Традиционно с этой целью назначают препараты аскорбиновой кислоты, токоферола, флавоноидных соединений. Сегодня одним из наиболее эффективных и широко использующихся в клинической практике является оригинальный отечественный препарат мексидол. Препарат является эффективным энергокорректором при ишемии головного мозга, а также при других патологиях, патофизиология которых связана с гипоксическим состоянием. Ноотропы, антиоксиданты и антигипоксанты имеют высокие перспективы к дальнейшему использованию при травматических и сосудистых поражениях головного мозга, включая ОНГМ.

Поиск новых эффективных соединений, способных тормозить развитие ОНГМ на клеточном, субклеточном и молекулярном уровне, продолжается. В последние годы обнаружены новые потенциальные мишени для фармакологического воздействия. Например, водные каналы клеток мозга (аквапорины). Их блокада уменьшает развитие отека мозга. Такие свойства обнаружены у гормонального препарата прогестерона, у ряда синтетических соединений. Ещё одной потенциальной мишенью может быть Na^+-K^+-$2Cl^-$котранспортер, его блокада буметанидом снижает проницаемость ГЭБ и набухание клеток мозга при ЧМТ. В патофизиологию ОНГМ вовлечены матриксные металлопротезы (ММП2 и ММП9), а также канал рецептора сульфонилмочевины-1. Способность блокировать рецептор сульфонилмочевины-1, увеличивая длительность закрытого состояния канала, проявляет глибенкламид. Глибенкламид также ингибирует матриксную металлопротезу-9, потому его изучение при ОНГМ представляет большой научно-практический интерес.

Таким образом, в настоящее время для фармакотерапии ОНГМ наряду с традиционными средствами (диуретики, психоседативные средства, анальгетики, глюкокортикоиды, блокаторы кальциевых каналов), все шире применяют препараты с ноотропной, антиоксидантной и антигипоксантной активностью. Разрабатываются новые направления в фармакотерапии травматических и сосудистых поражений мозга, включая развитие ОНГМ, связанные с воздействием на молекулярные мишени (водные каналы, ионные транспортеры, матриксные металлопротезыи др.). Как отдельное направление нейропротекции изучается возможность фармакологического прекондиционирования. Однако новые подходы к фармакотерапии ОНГМ требуют глубокого экспериментального изучения и тщательных клинических исследований для обоснования их терапевтической эффективности.

Литература (references)

1. Бурчинский С.Г. Возможности антиоксидантной фармакотерапии при хронической ишемии головного мозга // Международный неврологический журнал. – 2019. – Т.106, №4. – С. 58-62. [Burchinsky S.G. *Mezhdunarodnyj nevrologicheski jzhurnal.* International Journal of Neurology. – 2019. – V.106, N4. – P. 58-62. (in Russian)]
2. Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В., Волкова О.Е. и др. Отек и набухание головного мозга при нейроинфекциях // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – №3. – С. 17-22. [Vengerov Yu.Ya., Nagibina M.V., Volkova O.E. et al. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. Epidemiology and infectious diseases. – 2015. – N3. – P. 17-22. (in Russian)]
3. Ганцгорн Е.В., Хлопонин Д.П., Макляков Ю.С. Патофизиологические основы современной фармакотерапии острой ишемии головного мозга. Место ноотропов и антиоксидантов в нейропротекции // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – №2. – С. 4-12. [Ganzgorn E.V., Khloponin D.P., Maklyakov Yu.S. *Medicinskij vestnik Juga Rossii*. Medical Bulletin of the South of Russia. – 2013. – N2. – P. 4-12. (in Russian)]
4. Дадаев Х.Х., Сабиров Д.М., Юлдашев Ф.А., Красненкова М.Б. Аналгоседация в интенсивной терапии тяжелой черепно-мозговой травмы // Вестник экстренной медицины. – 2015. – №2. – С. 60-65. [Dadaev

Kh.Kh., Sabirov D.M., Yuldashev F.A., Krasnenkova M.B. *Vestnik ekstrennoi meditsiny*. The bulletin of emergency medicine. – 2015. – N2. – P. 60-65. (in Russian)]

5. Елисеев Е.В., Недоросткова Т.Ю., Румянцева С.А., Афанасьев В.В. Опыт коррекции отека мозга при церебральных инфарктах // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – №3. – С. 65-68. [EliseevE.V., Nedorostkova T.Yu., Rumyantseva S.A., Afanasyev V.V. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2012. – N3. – P. 65-68. (in Russian)]
6. Емельянов А.В. Клиническое применение Н1-антигистаминных препаратов // Медицинский совет. – 2016. – №4. – С. 74-81. [Emelyanov A.V. *Medicinskij sovet*. Medical advice. – 2016. – N4. – P. 74-81. (in Russian)]
7. Ералина С.Н., Аманов А.Т, Абдрасулов Р.Б. Малообъемная инфузионная терапия в лечении отека мозга у больных с ЧМТ, ОНМК // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – №1. – С. 26-30. [Eralina S.N, Amanov A.T, Abdrasulov R.B. *Vestnik Kazahskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta*. Bulletin of the Kazakh National Medical University. – 2015. – N1. – P. 26-30. (in Russian)]
8. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 1) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – №3. – С. 44-50. [Zadvornov A.A., Golomidov A.V., Grigoriev E.V. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. – 2017. – N3. – P. 44-50. (in Russian)]
9. Крылов В.В., Петриков С.С., Калинкин А.А. и др. Влияние терапии антагонистами кальция на исходы лечения больных с разрывом церебральных аневризм и высоким риском развития сосудистого спазма // Неврологический журнал. – 2016. – №5. – С. 280-286. [Krylov V.V., Petrikov S.S., Kalinkin A.A. et al. *Nevrologicheskij zhurnal.* Neurological Journal. – 2016. – N5. – P. 280-286. (in Russian)]
10. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксанты: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – Т.10, №4. – С. 43-57. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii.* Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2011. – V.10, N4. – P. 43-57. (in Russian)]
11. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 133-143. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni I.P. Pavlova*. Russian medico-biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov – 2014. – N2. – P. 133-143. (in Russian)]
12. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического прекондиционирования // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71, №1. – С.16-24. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Rossiiskoi Academii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2016. – V.71, N1. – P.16-24. (in Russian)]
13. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Абрамова Е.С., Феоктистова Ж.А. Сигнальный механизм протективного эффекта, комбинированного прекондиционирования амтизолом и умеренной гипоксией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т.164, №9. – С. 298-301. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Abramova E.S., Feoktistova ZH.A. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 2017. – V.164, N9. – P. 298-301. (in Russian)]
14. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Понамарева Н.С. Влияние комбинированного фармакологического и гипоксического прекондиционирования на выживаемость животных и функциональную активность ЦНС при ишемии головного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т.79, №6. – С. 3-8. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Kulagin K.N., Ponamareva N.S. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2016. – V.79, N6. – P. 3-8. (in Russian)]
15. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolensko igosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
16. Лосенкова С.О., Новиков В.Е. Экспериментальное исследование влияния трансдермального этилметилгидроксипиридина сукцината на процессы свободнорадикального окисления в гомогенате ткани головного мозга крыс // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №1. – С. 227-232. [Losenkova S.O., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.19, N1. – P. 227-232. (in Russian)]
17. Лукашик С.П., Карпов И.А. Острая печеночная недостаточность у взрослых: этиология, клинические проявления, методы коррекции // Архивъ внутренней медицины. – 2017. – №3. – С. 171-180. [Lukashik S.P., Karpov I.A. *Arhiv vnutrennej mediciny*. The Russian Archives of Internal Medicine. – 2017. – N3. – P. 171-180. (in Russian)]
18. Маркова Е.О., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Пожилова Е.В. Комплексное соединение аскорбиновой кислоты с антигипоксантными и антиоксидантными свойствами // Вестник Смоленской государственной

медицинской академии. – 2013. – Т.12, №1. – С. 27-32. [Markova E.O., NovikovV.E., Parfenov E.A., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2013. – V.12, N1. – P. 27-32. (in Russian)]

19. Мартынов В. А., Жданович Л. Г., Карасева Е. А. и др. Отек-набухание головного мозга: тактика ведения больных // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Т.7, №1. – С. 124-131. [Martynov V.A., Zhdanovich L.G., Karaseva E.A. et al. *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. Infectious diseases: News. Opinions. Training. – 2018. – V. 7, N1. – P. 124-131. (in Russian)]
20. Нетесин Е.С., Голуб И.Е., Кузнецов С.М. Влияние инфузионной терапии на развитие отека головного мозга // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – №4. – С. 48-51. [Netesin E.S., Golub I.E., Kuznetsov S.M. *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk)*. Siberian Medical Journal (Irkutsk). – 2008. – N4. – P. 48-51. (in Russian)]
21. Никонов В.В., Савицкая И.Б., Павленко А.Ю. Аспекты лечения отека мозга с помощью препарата L-лизина эсцинат // Украинский неврологический журнал. – 2008. – №1. – С. 63-70. [Nikonov V.V., Savitskaya I.B., Pavlenko A.Yu. *Ukrainskij nevrologicheskij zhurgal*. Ukrainian Neurosurgical Journal. – 2008. – N1. – P. 63-70. (in Russian)]
22. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т.7, №2 – С. 1500-1509. [Novikov V.E. *Psihofarmakologija I biologicheskaja narkologija.* Psychopharmacology and biological narcology. – 2007. – V.7, N2 – P. 1500-1509. (in Russian)]
23. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A. *Eksperimentalnaya I klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2013. – V.76, N4. – P. 32-35. (in Russian)]
24. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya.* Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1997. – V.60, N1. – P. 59-61. (in Russian)]
25. Новиков В.Е., Ковалёва Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – Т.61, №2. – С. 65-68. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1998. – V.61, N2. – P. 65-68. (in Russian)]
26. Новиков В.Е., Козлов Н.Б., Ковалева Л.А. Состояние процессов биоэнергетики в мозговой ткани в динамике острой черепно-мозговой травмы // Вопросы медицинской химии. – 1995. – Т.41, №5. – С. 26-28. [Novikov V.E., Kozlov N.B., Kovaleva L.A. *Voprosy` medicinskoj ximii.* Questions of medical chemistry. – 1998. – V.41, N5. – P. 26-28. (in Russian)]
27. Новиков В.Е., Кулагин К.Н. Средства фармакологической коррекции при черепно-мозговой травме // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2003. – Т.2, №1. – С. 2-11. [Novikov V.E., Kulagin K.N. *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii.* Reviews of the Clinical pharmacology and Drug therapy. – 2003. – V.2, N1. – P. 2-11. (in Russian)]
28. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12. – №2. – С. 28-35. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii I lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N2 – P. 28-35. (in Russian)]
29. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – Т.51, №5. – С.132-138. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki*. Bulletin of the Ural medical academic science. – 2014. – V.51, N5. – P. 132-138. (in Russian)]
30. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Климкина Е.И., Кулагин К.Н. Потенцирование антигипоксантами эффекта гипоксического прекондиционирования // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т.17. – №1. – С. 37-44. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Klimkina E.I., Kulagin K.N. *Obzory po klinicheskoi farmacologii I lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1 – P. 37-44. (in Russian)]
31. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N2. – P. 48-54. (in Russian)]

32. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №4. – С. 13-21. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii I lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. –2014. – V.12, N4. – P. 13-21. (in Russian)]
33. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации клетки к гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №2. – С. 38-46. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii I lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N2. – P. 38-46. (in Russian)]
34. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Прекондиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №1. – С. 69-79. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – V.17, N1. – P. 69-79. (in Russian)]
35. НовиковВ.Е., ЛевченковаО.С., ПожиловаЕ.В. Фармакологическое прекондиционирование: возможности и перспективы // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №2. – С. 36-49. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N2. – P. 36-49. (in Russian)]
36. Новиков В.Е., Маслова Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т.66, №4. – С. 9-11. [Novikov V.E., Maslova N.N. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2003. – V.66, N4. – P. 9-11. (in Russian)]
37. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанты при травматическом отеке мозга. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. – 176 с. [Novikov V.E., Ponamareva N.S., Shabanov P.D. *Aminotiolovye antigipoksanty pri travmaticheskom oteke mozga.* Aminothiol antihypoxants in traumatic brain edema. – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2008. – 176 p. (in Russian)]
38. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его травматическом отеке // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т.54, №6. – С. 44-46. [Novikov V.E., Sharov A.N. *Farmakologiya i toksikologiya*. Pharmacology and toxicology. – 1991. – T.54, N6. – C. 44-46. (in Russian)]
39. Новиков В.Е., Яснецов В.В., Шаров А.Н. Фармакологический анализ роли ГАМК- и опиоидергической систем в развитии отека головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1992. – №8. – С. 163-165. [Novikov V.E., Yasnetsov V.V., Sharov A.N. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii I mediciny*. Bulletin of experimental biology and medicine. – 1992. – N8. – P. 163-165. (in Russian)]
40. Новиков В.Е., Яснецов В.В. Роль медиаторно-метаболических факторов в развитии отека-набухания головного мозга // Успехи физиологических наук. – 1996. – Т.27, №2. – С. 78-89. [Novikov V.E., Yasnetsov V.V. *Uspexi fiziologicheskix nauk.* Achievements of physiological sciences. – 1996. – T.27, N2. – C. 78-89. (in Russian)]
41. Петриков С.С., Крылов В.В., Солодов А.А. и др. Влияние гиперосмолярных растворов на оксигенацию и метаболизм головного мозга // Общая реаниматология. – 2008. – №6. – С. 57-64. [Petrikov S.S., Krylov V.V., Solodov A.A. et al. *Obshchaya reanimatologiya*. General Resuscitation. – 2008. – N6. – P. 57-64. (in Russian)]
42. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №4. – С. 35-41. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolensko igosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N4. – P. 35-41. (in Russian)]
43. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmacologii I lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N3. – P. 13-19. (in Russian)]
44. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №2. – С. 13-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N2. – P. 13-22. (in Russian)]
45. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №1. – С. 29-36. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi*

farmacologii I lekarstvennoi terapii. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N1. – P. 29-36. (in Russian)]

46. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Novikova A.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2013. – V.12, N3. – P. 56-66. (in Russian)]
47. Пономарева Е.Н., Смычёк В.Б. Лечение больных, перенесших черепно-мозговую травму // Медицинские новости. – 2014. – №7. – С. 4-16. [Ponomareva E.N., Smychek V.B. *Medicinskie novosti.* Medical news. – 2014. – N7. – P. 4-16. (in Russian)]
48. Сабиров Д.М., Хашимова Д.Х., Акалаев Р.Н. и др. Анализ причин летальности больных с тяжелыми черепно-мозговыми травмами // Вестник экстренной медицины. – 2011. – №4. – С. 5-9. [Sabirov D.M., Khashimova D.Kh., Akalaev R.N. et al. *Vestnik ekstrennoi meditsin*y. The bulletin of emergency medicine. – 2011. – N4. – P. 5-9. (in Russian)]
49. Савин И.А., Горячев А.С. Водно-электролитные нарушения в реанимации. – Москва: ООО «АКСИОМ ГРАФИКС ЮНИОН», 2015. – 382 с. [Savin I.A., Goryachev A.S. *Vodno-jelektrolitnye narushenija v reanimacii.* Water-electrolyte disorders in intensive care. - Moscow: OOO "AXIOM GRAPHICS UNION", 2015. – 382 p. (in Russian)]
50. Семенова Ж.Б., Мельников А.В., Саввина И.А. и др. Рекомендации по лечению детей с черепно-мозговой травмой // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – №2. – С. 112-131. [Semenova Zh.B., Melnikov A.V., Savvina I.A. et al. *Rossijski jvestnik detskoj hirurgii, anesteziologii I reanimatologii*. Russian journal of pediatric surgery, anestesia and intensive care. – 2016. – N2. – P. 112-131. (in Russian)]
51. Сорокина И.Б. Антиоксидантсная терапия при сосудистых заболеваниях головного мозга // Медицинский совет. – 2009. – №1 – С. 23-27. [Sorokina I.B. *Medicinskij sovet*. Medical Advice. – 2009. – N1 – P. 23-27. (in Russian)]
52. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67. [Turgeneva LB., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Patogenez*. Pathogenesis. – 2011. – V.9, N3. – P. 67. (in Russian)]
53. Черний В.И. Актуальные аспекты инфузионной терапии // Медицина неотложных состояний. – 2015. – №3. – С. 43-53. [Cherniy V.I. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. Emergency medicine. – 2015. – N3. – P. 43-53. (in Russian)]
54. Черний Т.В., Стецик В.Ю., Черний В.И. Черепно-мозговая травма в аспекте доказательной медицины: обзор актуальных международных рекомендаций // Медицина неотложных состояний. – 2014. – №5. – С. 16-19. [Cherniy T.V., Stecik V.Yu., Cherniy V.I. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. Emergency medicine. – 2014. – N5. – P. 16-19. (in Russian)]
55. Шабанов А.К., Картавенко В.И., Петриков С.С. и др. Тяжелая сочетанная черепно-мозговая травма: особенности клинического течения и исходы // Журнал имени Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2017. – №4. – С. 324-330. [Shabanov A.K., Kartavenko V.I., Petrikov S.S. et al. *Zhurnal imeni N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaja medicinskaja pomoshh'»*. Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care".– 2017. – N4. – P. 324-330. (in Russian)]
56. Шабанов П.Д., Зарубина И.В. Гипоксия и антигипоксанты, в фокусе черепно-мозговая травма // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т.17, №1. – С. 7-16. [Shabanov P.D., Zarubina I.V. *Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2019. – V.17, N1. – P. 7-16. (in Russian)]
57. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е., Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии. – Санкт-Петербург: Издательство Военно-медицинской академии, 2010. – 912 с. [Shabanov P.D., Zarubina I.V., Novikov V.E., Cygan V.N. *Metabolicheskie korrektory` gipoksii*. Metabolic markers of hypoxia. – St. Petersburg: Publishing house of the Military medical Academy, 2010. – 912 p. (in Russian)]
58. Шаров А.Н., Новиков В.Е. Состояние окислительного фосфорилирования в митохондриях головного мозга при его токсическом и травматическом отеке-набухании // Вопросы медицинской химии. – 1992. – Т.38, №5. – С. 24-26. [Sharov A.N., Novikov V.E. *Voprosy` medicinskoj ximii.* Questions of medical chemistry. – 1992. – V.38, N5. – P. 24-26. (in Russian)]
59. Шилов А.А., Миронов А.В., Учасова Е.Г. и др. Первый опыт химической ангиопластики у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием в послеоперационном периоде // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – Т.79, №1. – С. 60-63. [Shilov A.A., Mironov A.V., Uchasova E.G. et al. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal.* Pacific Medical Journal. – 2020. – V.79, N1. – P. 60-63. (in Russian)]
60. Шуахбаев Т.К. Эффективность лечения отека головного мозга у детей // Медицина и экология. – 2012. – №1. – С. 115-118. [Shuakhbayev T.K. *Meditsina i ekologiya*. Medicine and ecology. – 2012. –N1. –P. 115-118. (in Russian)]

61. Яснецов В.В., Новиков В.Е. Фармакотерапия отека головного мозга. Москва: ВИНИТИ, 1994. – 176 с. [Yasnetsov V.V., Novikov V.E. *Farmakoterapija oteka golovnogo mozga*. Pharmacotherapy of cerebral edema. Moscow: VINITI, 1994. – 176 p. (in Russian)]
62. Adelson P.D., Wisniewski S.R., Beca J. et al. Paediatric Traumatic Brain Injury Consortium. Comparison of hypothermia and normothermia after severe traumatic brain injury in children (Cool Kids): a phase 3, randomised controlled trial // The Lancet. Neurology. – 2013 – V.12, N6. – P. 546-553.
63. Bar-Joseph G., Guilburd Y., Tamir A., Guilburd J.N. Effectiveness of ketamine in decreasing intracranial pressure in children with intracranial hypertension // Journal of neurosurgery. Pediatrics. – 2009.– V.4, N1.– P. 40–46.
64. Bernstein J.E., Ghanchi H., Kashyap S. et al. Pentobarbital Coma with Therapeutic Hypothermia for Treatment of Refractory Intracranial Hypertension in Traumatic Brain Injury Patients: A Single Institution Experience // Cureus. – 2020. – V.12, N9. – e10591.
65. Camps S.A, Sanchez-Izquierdo Riera J.A, Vazquez D.T. et al. Midazolam and 2% propofol in long-term sedation of traumatized critically ill patients: efficacy and safety comparison // Critical Care Medicine. – 2000. – V.28, N11. – P. 3612-3619.
66. Chauhan R., Panda N., Bhagat H. et al. Comparison of Propofol and Sevoflurane on Cerebral Oxygenation Using Juglar Venous Oximetery ($SjVo_2$) in Patients Undergoing Surgery for Traumatic Brain Injury // Asian Journal of Neurosurgery. – 2020. – V.15, N3. – P. 614-619.
67. Chen J.Q., Zhang C.C., Jiang S.N. et al. Effects of Aquaporin 4 Knockdown on Brain Edema of the Uninjured Side After Traumatic Brain Injury in Rats // Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. – 2016. – N22. – P. 4809-4819.
68. Cheng Y., Li S., Liu Y. et al. Treatment of Brain Edema by Wogonosideis associated with Inhibition of Neuronal Apoptosis and SIRT1 Activation in Rats // Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. – 2020. – N26. – e921250.
69. Deng Y.Y., Shen F.C., Xie D. et al. Progress in Drug Treatment of Cerebral Edema // Mini reviews in medicinal chemistry. – 2016. – V.16, N11. – P. 917-925.
70. Donkin J.J., Vink R. Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain injury: therapeutic developments // Current opinion in neurology. – 2010. – V.23, N3. – P. 293-299.
71. Di Pietro V., Yakoub K.M., Caruso G. et al. Antioxidant Therapies in Traumatic Brain Injury // Antioxidants (Basel). – 2020. – V.9, N3. – 260.
72. Egan T.D., Lemmens H.J., Fiset P. The pharmacokinetics of the new short-acting opioid remifentanil (GI87084B) in healthy adult male volunteers // Anesthesiology. – 1993. – V.79, N5. – P. 881-892.
73. Esquenazi Y., Lo V.P., Lee K. Critical Care Management of Cerebral Edema in Brain Tumors // Journal of intensive care medicine. – 2017. – V.32, N1. – P. 15-24.
74. Halstead M.R., Geocadin R.G. The Medical Management of Cerebral Edema: Past, Present, and Future Therapies // Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics. – 2019. – V.16, N4. – P. 1133-1148.
75. Hayman E.G., Patel A.P., James R.F., Simard J.M. Heparin and Heparin-Derivatives in Post-Subarachnoid Hemorrhage Brain Injury: A Multimodal Therapy for a Multimodal Disease // Molecules. – 2017. – V.22, N5. – P. 724.
76. Hudak A.M., Peng L., Marquez de la Plata C. et al. Cytotoxic and vasogenic cerebral oedema in traumatic brain injury: assessment with FLAIR and DWI imaging // Brain injury. – 2014. – V.28, N12. – P. 1602-1609.
77. Ismail H., Shakkour Z., Tabet M. et al. Traumatic Brain Injury: Oxidative Stress and Novel Anti-Oxidants Such as Mitoquinone and Edaravone // Antioxidants (Basel). – 2020. – V.9, N10. – 943.
78. Jayakumar A.R., Taherian M., Panickar K.S. et al. Differential Response of Neural Cells to Trauma-Induced Swelling in vitro // Neurochemical research. – 2018. – V.43, N2. – P. 397-406.
79. Ji X., Peng D., Zhang Y. et al. Astaxanthin improves cognitive performance in mice following mild traumatic brain injury // Brain research. – 2017. – V.1659. – P. 88-95.
80. Jia F., Yin Y.H., Gao G.Y. et al. MMP-9 inhibitor SB-3CT attenuates behavioral impairments and hippocampal loss after traumatic brain injury in rat // Journal of neurotrauma. – 2014 – V.31, N13. – P. 1225-1234.
81. Jin H., Li, W., Dong C. et al. Effects of Different Doses of Levetiracetam on Aquaporin 4 Expression in Rats with Brain Edema Following Fluid Percussion Injury // Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. – 2016. – N22. – P. 678-686.
82. Jha R.M., Kochanek P.M., Simard J.M. Pathophysiology and treatment of cerebral edema in traumatic brain injury // Neuropharmacology. – 2019. – V.145 (Pt B). – P. 230-246.
83. Jha R.M., Kochanek P.M. A Precision Medicine Approach to Cerebral Edema and Intracranial Hypertension after Severe Traumatic Brain Injury: Quo Vadis? // Current neurology and neuroscience reports. – 2018. – V.18, N12. – P. 105.

84. Kleinschnitz C., Sirén A.L., Albert-Weissenberger C. Alleviation of secondary brain injury, posttraumatic inflammation, and brain edema formation by inhibition of factor XIIa // Journal of neuroinflammation. – 2017. – V.14, N1. – P. 39.
85. Laird M.D., Sukumari-Ramesh S., Swift A.E. et al. Curcumin attenuates cerebral edema following traumatic brain injury in mice: a possible role for aquaporin-4? // Journal of neurochemistry. – 2010. – V.113, N3. – P. 637-648.
86. Li S., Marks J.A., Eisenstadt R. et al.Enoxaparin ameliorates post-traumatic brain injury edema and neurologic recovery, reducing cerebral leukocyte endothelial interactions and vessel permeability in vivo // The journal of trauma and acute care surgery. – 2015. – V.79, N1. – P. 78-84.
87. Liu J., Jin X, Liu KJ, Liu W. Matrix metalloproteinase-2-mediated occludin degradation and caveolin-1-mediated claudin-5 redistribution contribute to blood-brain barrier damage in early ischemic stroke stage // The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. – 2012. – V.32, N9. – P. 3044-3057.
88. Marshall G.T., James R.F., Landman M.P. et al. Pentobarbital coma for refractory intra-cranial hypertension after severe traumatic brain injury: mortality predictions and one-year outcomes in 55 patients // The Journal of trauma. – 2010. – V.69, N2. – P.275-283.
89. Nehring S.M., Tadi P., Tenny S. Cerebral Edema // In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing. – 2021; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537272/
90. Pan W., Cao Z, Liu D., Jiao Y. Protective Effect of Diphenhydramine against Traumatic Brain Injury in Rats via Modulation of Oxidative Stress and Inflammation // Pharmacology. – 2020. – V.105, N1-2. – P. 47-53.
91. Papadopoulos M.C., Verkman A.S. Aquaporin water channels in the nervous system // Nature reviews. Neuroscience. – 2013. – V.14, N4. – P. 265-277.
92. Patel A.D., Gerzanich V., Geng Z., Simard J.M. Glibenclamide reduces hippocampal injury and preserves rapid spatial learning in a model of traumatic brain injury // Journal of neuropathology and experimental neurology. – 2010. – V.69, N12. – P. 1177-1190.
93. Razmkon A., Sadidi A., Sherafat-KazemzadehE. et al. Administration of vitamin C and vitamin E in severe head injury: a randomized double-blind controlled trial // Clinical neurosurgery. – 2011. – N58. – P. 133-137.
94. Rowland M.J., Ezra M., Winkler A. et al. Calcium channel blockade with nimodipine reverses MRI evidence of cerebral oedema following acute hypoxia // Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism. – 2019. – V.39, N2. – P. 285-301.
95. Sawant-Pokam P.A., Vail T.J., Metcalf C.S. et al. Preventing neuronal edema increases network excitability after traumatic brain injury // The Journal of clinical investigation. – 2020. – V.130, N11. – P. 6005-6020.
96. Sheth K.N., Elm J.J., Molyneaux B.J. et al. Safety and efficacy of intravenous glyburide on brain swelling after large hemispheric infarction (GAMES-RP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial // The Lancet Neurology. – 2016. – V.15, N11. – P. 1160-1169.
97. Simard J.M., Sheth K.N., Kimberly W.T. et al. Glibenclamide in cerebral ischemia and stroke // Neurocritical care. – 2014. – V.20, N2. – P. 319-333.
98. Soltani Z., Khaksari M., Jafari E., Iranpour M., Shahrokhi N. Is genistein neuroprotective in traumatic brain injury? // Physiology and behavior. – 2015. – V.152, N2 (Pt. A). – P. 26-31.
99. Wallisch J., Jha R., Vagni V. et al. Effect of the novel aquaporin-4 antagonist AER-271 in combined TBI plus hemorrhagic shock in mice // Critical Care Medicine. – 2015. – V.43, N12. – P. 6-7.
100. Winkler E.A., Minter D., Yue J.K. Manley G.T. Cerebral Edema in Traumatic Brain Injury: Pathophysiology and Prospective Therapeutic Targets // Neurosurgery clinics of North America. – 2016. – V.27, №4. – P. 473-488.
101. Wolburg H., Noell S., Mack A. et al. Brain endothelial cells and the glio-vascular complex // Cell and tissue research. – 2009. – V.335, N1. – P. 75-96.
102. Yu L., Yi J., Ye G.et al. Effects of curcumin on levels of nitric oxide synthase and AQP-4 in a rat model of hypoxia-ischemic brain damage // Brain research. – 2012. – V.1475. – P. 88-95.
103. Yuan J., Liu W., Zhu H. et al. Curcumin attenuates blood-brain barrier disruption after subarachnoid hemorrhage in mice // The Journal of surgical research. – 2017. – V.207. – P. 85-91.
104. Zafardoost P., Ghasemi A.A., Salehpour F. et al. Evaluation of the Effect of Glibenclamide in Patients With Diffuse Axonal Injury Due to Moderate to Severe Head Trauma // Trauma Monthly. – 2016. – V.21, N5. – e25113.
105. Zhang J., Pu H., Zhang H. et al. Inhibition of Na^+-K^+-$2Cl^-$ cotransporter attenuates blood-brain-barrier disruption in a mouse model of traumatic brain injury // Neurochemistry international. – 2017. – N11. – P. 23-31.

Информация об авторах

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfpk@smolgmu.ru

Понамарева Наталья Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfpk@smolgmu.ru

Яснецов Владимир Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН. E-mail: farmfpk@smolgmu.ru

Кулагин Константин Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биологической и биоорганической химии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: biochim@smolgmu.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-053.1 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.5

ПРОБЛЕМА OFF-LABEL НАЗНАЧЕНИЙ В ТЕРАПИИ НЕОНАТАЛЬНЫХ СУДОРОГ

© Яковлева Е.Е., Тадтаева З.Г., Галустян А.Н., Сардарян И.С.

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Резюме

Цель. В соответствии с инновационными подходами управления качеством в медицинских учреждениях осветить вопросы off-label назначений и провести фармакологический анализ наиболее широко применяющихся в неонатологии антиконвульсантов.

Методика. Сбор и анализ результатов современных научных исследований по данной проблеме.

Результаты. Анализируя данные, можно сделать вывод о том, что фенобарбитал остается стандартным препаратом первой линии для лечения неонатальных судорог. При отсутствии эффективности терапии первой линии препараты второй линии, включающие бензодиазепины, фенитоин, топирамат, леветирацетам, могут быть рекомендованы врачебным консилиумом с учетом тщательной оценки потенциальной эффективности и возможного риска развития нежелательных явлений в каждом конкретном клиническом случае.

Заключение. С учётом отсутствия регистрации применяемых лекарственных средств в данной возрастной группе вследствие отсутствия полноценной доказательной базы, основанной на результатах клинических исследований у новорожденных, проблема безопасности применения антиконвульсантов для детей в возрасте до года остаётся крайне актуальной. В связи с этим возникает необходимость в определении оптимального протокола для лечения судорог в данной популяции детей, базирующегося на исчерпывающих знаниях клиницистов об эффективности, безопасности, а также фармакодинамических и фармакокинетических особенностях применяемой фармакотерапии.

Ключевые слова: качество медицинской помощи, off-label терапия, неонатальные судороги, антиконвульсанты, фенобарбитал, бензодиазепины

THE PROBLEM OF OFF-LABEL PRESCRIPTIONS IN THE TREATMENT OF NEONATAL SEIZURES

Iakovleva E.E., Tadtaeva Z.G., Galustyan A.N., Sardaryan I.S.

St. Petersburg Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2

Abstract

Objective. In accordance with innovative approaches to quality management in medical institutions, to highlight the issues of off-label prescriptions and conduct a pharmacological analysis of the most widely used anticonvulsants in neonatology.

Methods. Collection and analysis of the results of modern scientific research on this problem.

Results. Analyzing the data, we can conclude that phenobarbital remains the standard first-line drug for the treatment of neonatal seizures. In the absence of the effectiveness of first-line therapy, second-line drugs, including benzodiazepines, phenytoin, topiramate, levetiracetam, can be recommended by a medical consultation, taking into account a careful assessment of the potential effectiveness and possible risk of adverse events in each specific clinical case.

Conclusions. Taking into account the lack of registration of the drugs used in this age group due to the lack of a full-fledged evidence base according to the results of clinical studies in newborns, the problem of the safety of the use of anticonvulsants for children under the age of one year remains extremely relevant. In this regard, there is a need to determine the optimal protocol for the treatment of seizures in this population of children, based on the comprehensive knowledge of clinicians about the effectiveness, safety, as well as the pharmacodynamic and pharmacokinetic features of the applied pharmacotherapy.

Keywords: medical care quality, off-label therapy, neonatal seizures, anticonvulsants, phenobarbital, benzodiazepines

Введение

Усовершенствование контроля качества медицинской помощи – это основополагающая задача в системе здравоохранения, решение которой позволит повысить эффективность оказываемых медицинских услуг при сохранении и укреплении основ безопасности пациентов.

Одним из важнейших критических моментов в отношении безопасности пациентов в клинической практике является непредсказуемость фармакологических эффектов и развитие нежелательных явлений на фоне назначения off-label терапии. Наиболее полное определение понятия off-label терапия (терапия «вне инструкции») сформулировано Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, 1997 г.) и до настоящего времени используется во всем мире. Согласно данному определению, off-label терапия – это применение лекарственных средств по показаниям, не утверждённым государственными регулирующими органами и/или не упомянутым в инструкции по применению [7]. В законодательно-правовой базе Российской Федерации отсутствуют критерии назначения лекарственных препаратов «вне инструкции». При этом основными ориентирами для назначения off-label терапии в реальной врачебной практике являются: наличие у пациента тяжелого заболевания, угрожающего жизни или серьезно, на длительное время нарушающего качество жизни; отсутствие зарегистрированных средств лечения в рамках данной нозологической формы, а также основание предполагать (опираясь на достоверные научные литературные данные) лечебный или паллиативный эффект обсуждаемого препарата у данного конкретного пациента. Если обратиться к юридической стороне вопроса, то назначение off-label терапии возможно лишь в случае строгого соблюдения алгоритма, включающего обоснование необходимости назначения лекарственного средства «вне инструкции» в медицинской карте/истории болезни пациента; проведение консилиума/врачебной комиссии с оформлением протокола, подписываемого главным врачом/директором федеральной специализированной медицинской организации; подписание законным представителем пациента добровольного медицинского согласия, согласно утверждённой в медицинском учреждении форме (ФЗ от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», приказ Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 №502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации», приказ Минздравсоцразвития России от 09.08.2005 №494 «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям»). Таким образом, понимая всю серьёзность принятия решения о назначении фармакотерапии off-label ключевые ответственные специалисты должны быть в полной мере осведомлены о возможных рисках и последствиях подобных назначений в каждой конкретной ситуации.

Основным направлением на пути повышения осведомлённости клиницистов в области безопасности фармакотерапии является освещение вопросов, связанных с фармакодинамическими и фармакокинетическими механизмами лекарственных средств с учётом особенностей их применения в рамках отдельных нозологических форм и в различных возрастных группах. Согласно данным Ассоциации организаций по клиническим исследованиям 2011 г., более 50% фармакологических препаратов назначается нерационально. Особенно актуальна сегодня проблема off-label назначений в педиатрической практике [14].

Состояние проблемы

Чрезвычайное значение вопрос о назначении фармакологических средств «вне инструкции» приобретает в детской неврологии, в частности, при лечении неонатальных судорог (НС), что обусловлено анатомо-физиологическими и конституционально-генетическими особенностями развития нервной системы новорожденного. Многие антиконвульсанты, применяемые у детей старшего возраста и взрослых, используются в лечении НС, что повышает риски неблагоприятных последствий для развивающегося мозга новорожденного. Такое широкое применение у новорожденных антиконвульсантов, предназначенных для применения в более старших возрастных группах, связано с отсутствием возможности полноценного выбора и с тем, что за последние 50 лет не было лицензировано ни одного нового препарата для терапии неонатальных судорог.

НС являются наиболее распространенным неврологическим синдромом новорожденных [4]. До 60% НС возникают в результате гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) – повреждения головного мозга, обычно возникающей в результате перинатальной асфиксии [1, 22]. Гипоксия приводит к прогрессирующему снижению митохондриального аэробного метаболизма и последующей потере высокоэнергетических фосфатных соединений, а также способствует повреждению нейронов гиппокампа головного мозга на фоне НС [1, 27]. Кроме того, в сыворотке крови повышается уровень воспалительных цитокинов, в том числе, интерлейкина-8, повышающего восприимчивость незрелого мозга новорожденного к судорогам [20]. Большинство НС являются реакцией незрелого мозга новорожденного на различные метаболические, эндокринные и другие расстройства, которые требуют соответствующей коррекции терапии.

Согласно ключевым рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сформулированы следующие рекомендации по тактике терапии НС (табл.).

Таблица. Ключевые рекомендации ВОЗ по терапии НС*

Рекомендации	Мощность	Уровень доказательности
1. Терапию необходимо назначать при клинически очевидных судорогах у новорожденных в случае, если их длительность составляет более 3 мин., или при наличии коротких серийных приступов. При возможности выполнения ЭЭГ-обследования необходимо проводить терапию всех электрографических приступов при отсутствии клинических эквивалентов	Высокая Высокая, в соответствии с ситуацией	Не определен Не определен
2. До назначения АЭП у всех новорожденных с судорогами необходима диагностика и коррекция гипогликемии. Эмпирическое назначение глюкозы при отсутствии возможности диагностики гипогликемии. При наличии симптомов неонатального сепсиса или менингита необходимо исключение инфекции ЦНС, проведение люмбальной пункции и назначение рациональной антибиотикотерапии при подтверждении диагноза. Эмпирическая антибиотикотерапия при клинических симптомах сепсиса или менингита при отсутствии возможности проведения диагностики. Измерение уровня кальция в сыворотке крови у всех новорожденных с судорогами и его коррекция в случае выявления гипокальциемии.	Высокая Низкая, в соответствии с ситуацией; Высокая Низкая в соответствии с ситуацией; Высокая, в соответствии с ситуацией	Не определен
3. Препаратом первой линии в лечении НС является фенобарбитал	Высокая	Очень низкий
4. У новорожденных с продолжающимися приступами, несмотря на назначение максимальной переносимой дозы фенобарбитала, препараты выбора-бензодиазепины, фенитоин или лидокаин (при газначении фенитоина или лидокаина необходим кардиомониторинг).	Низкая	Очень низкий

Примечание: *Адаптировано по Гузевой В.И. и соавт., 2017

Таким образом, лечение НС рекомендуется начинать с препарата первой линии – фенобарбитала (строгая рекомендация). Препараты второй линии – бензодиазепины, фенитоин, леветирацетам или лидокаин могут быть назначены при неэффективности терапии препаратом первой линии. Обзорно-аналитическое исследование Booth D. и соавт. показало, что в настоящее время нет убедительных данных, доказывающих большую эффективность в лечении НС других препаратов, чем традиционные антиконвульсанты [8]. В случаях НС, продолжающихся свыше 7 дней на фоне проводимого лечения и патологической активности на электроэнцефалограмме, судороги считаются эпилептическими, для их купирования рекомендуется индивидуальный подбор антиконвульсантов [10, 11, 16]. Далее приведены основные фармакологические характеристики наиболее часто применяемых в неонатологии противосудорожных средств.

Характеристика препаратов

Фенобарбитал – один из старейших антиконвульсантов, барбитурат длительного действия, является стандартным препаратом первой линии для лечения неонатальных судорог [4]. Фармакологическое действие фенобарбитала усиливает тормозное действие гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и ограничивает глутаматергическую нейротрансмиссию [13]. При этом увеличивается продолжительность открытия каналов хлора, связанных с ГАМК$_A$- рецептором. В результате больше ионов хлора поступают через мембрану нейрона в клетку, развивается гиперполяризация мембраны, приводящая к снижению возбудимости нейронов в эпилептогенном очаге. На сегодняшний день фенобарбитал является единственным препаратом, рекомендованным ВОЗ в лечении НС припадков различной этиологии, который, согласно данным различных исследований, способен контролировать припадки у 43-70% детей [18]. Имеются сообщения о том, что фенобарбитал недостаточно эффективен у новорожденных с полифокальными клоническими и тоническими судорогами [6]. Референтный диапазон концентрации фенобарбитала в крови составляет 10-40 мг/л [4]. Титрование дозы фенобарбитала до 40-60 мг/л необходимо при резистентных приступах. С целью создания эффективной терапевтической концентрации в крови оправдано назначение нагрузочной дозы препарата с дальнейшим переходом на поддерживающую. Обычная нагрузочная доза фенобарбитала составляет 20 мг/кг, вводится внутривенно, и при необходимости может быть введена повторно. $T_{1/2}$ фенобарбитала у новорождённых достаточно велик и составляет 60-180 час, в среднем 110 час. Начальная поддерживающая доза составляет 3-5 мг/кг/сут, которую можно вводить перорально или внутривенно. Существует мнение, что резистентные припадки следует лечить антиконвульсантом второй линии вместо дальнейшего увеличения концентрации фенобарбитала [18]. Фенобарбитал обладает адекватным профилем безопасности для применения у новорожденных с асфиксией. В исследовании Hall R. и соавт. показано, что внутривенное введение 40 мг/кг фенобарбитала в течение 1 ч не оказывало отрицательного влияния на частоту сердечных сокращений, частоту дыхания, артериальное давление или показатели газов крови [21]. Однако возможны побочные явления в виде раздражительности, седативного действия, гипотензии, угнетение дыхания или гепатотоксичности. В экспериментальных исследованиях выявлено влияние фенобарбитала на процессы апоптоза нейронов и, соответственно, неблагоприятное воздействие на развивающийся мозг; имеют место сообщения об увеличении числа внутрижелудочковых геморрагий у новорождённых на фоне применения данного препарата [6]. В настоящее время фенобарбитал остается стандартной фармакотерапией первой линии при НС, возникающих в результате ГИЭ, несмотря на его эффективность не более, чем в 70% случаев.

Бензодиазепины относятся к группе транквилизаторов и являются агонистами ГАМК$_A$-рецепторов, фармакологический эффект которых приводит к повышению сродства рецепторов к ГАМК и усилению тока ионов хлора через нейрональные мембраны, уменьшению деполяризации нейронов и, соответственно, усилению тормозных процессов в центральной нервной системе. Для препаратов данной фармакологической группы характерны противосудорожный, анксиолитический, снотворный, седативный и миорелаксирующий эффекты. Диазепам, лоразепам, клоназепам, мидазолам и клоназепам используются для лечения неонатальных припадков. Мидазолам часто используется у новорожденных с седативной целью при выполнении медицинских манипуляций в рамках терапии неотложных состояний. В отношении фармакокинетических свойств следует отметить, что бензодиазепины обладают быстрым началом и короткой продолжительностью действия. У здоровых новорожденных период полувыведения обычно в 3,3 раза больше, а клиренс в 3,7 раза меньше, чем у взрослых [1]. Большинство бензодиазепинов имеют высокую степень связывания с белками, метаболизируются окислением ферментами цитохрома Р450 (фаза I), конъюгируются с глюкуронидом (фаза II) и почти полностью выводятся с мочой. С учётом окисления препаратов данного класса ферментами цитохрома Р450 необходимо помнить о том, что функция этого цитохрома повышена в течение всего первого года жизни [9]. Бензодиазепины, как правило, используют в острых ситуациях и обычно прекращают прием до выписки пациента из больницы. Они относительно безопасны при надлежащем контроле и обычно используются в рефрактерных случаях для лечения судорог первой линии. Диазепам вводят внутривенно в дозе 0,1-0,5 мг/кг или ректально в дозе 0,5 мг/кг. Внутривенное введение диазепама должно быть медленным, чтобы не создать концентрации, угнетающей дыхание. В большинстве случаев противосудорожный эффект возникает сразу же после окончания вливания («на конце иглы») и продолжается около 2 ч. Следует помнить, что диазепам медленно элиминируется из организма новорождённых, период его полувыведения составляет 31±2,2 ч. Поэтому к повторным введениям препарата следует относится с осторожностью [6]. Лоразепам также допустимо назначать в остром периоде в дозе 0,05-0,1 мг внутривенно с повторной дозой 0,05 мг через 10 мин. Поскольку бензодиазепины обычно используются при острых состояниях, важно учитывать влияние этиологического фактора на фармакокинетику новорожденного. Угнетение дыхания и гипотония появляются у ограниченного числа детей, получающих внутривенные инъекции при быстром болюсном введении. Гипотензия чаще встречается при непрерывной инфузии. Данные нежелательные явления могут в значительной степени нарушать адаптацию новорожденного. Болезненность и тромбофлебит могут возникать после инъекции мидазолама. Имеются сообщения о развитии у недоношенных детей миоклонуса при лечении мидазоламом. Применение бензодиазепинов в неонатальном периоде может оказывать негативное влияние на развитие мозга [15, 24]. Основными аргументами в направлении ограничения применения бензодиазепинов у новорожденных являются более низкая их эффективность, по сравнению с фенобарбиталом, а также менее продолжительный противосудорожный эффект, максимально развивающийся в дозе, близкой к той, которая приводит к нарушениям дыхания [6].

Леветирацетам эффективен в виде монотерапии и дополнительной терапии для лечения пациентов в возрасте до 4 лет [1]. Несмотря на ограниченные данные об эффективности препарата у детей в возрасте до 1 года, леветирацетам применяется «вне инструкции» у новорождённых. Механизм действия леветирацетама полностью не изучен. Под воздействием препарата происходит его связывание с везикулярным гликопротеином SV2A в сером веществе головного мозга и нарушение высвобождения глутамата [2]. Согласно литературным данным, леветирацетам имеет благоприятный фармакокинетический профиль: биодоступность достигает 95%, препарат не связывается с белками плазмы крови, быстро (в течение 24-48 ч.) достигает стабильной концентрации и не метаболизируется системой цитохрома P450 [25]. Выведение лекарственного средства осуществляется почками, причем 66% выводится в неизмененном виде с мочой, в связи с чем необходима коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек ввиду возможности снижения общего клиренса в организме [1]. В настоящее время нет опубликованных данных о фармакокинетике леветирацетама у новорожденных с НС, обусловленных гипоксически-ишемическим поражением головного мозга. При НС другой этиологии клиренс, период полувыведения и объем распределения леветирацетама были увеличены у новорожденных по сравнению с более старшими детьми [26]. По данным ретроспективных исследований леветирацетам эффективен в качестве препарата второй линии для лечения приступов, рефрактерных к фенобарбиталу. Отмечается, что регресс судорог отмечен после приема леветирацетама в остром периоде заболевания. Леветирацетам может быть менее эффективен при НС после тяжелой ГИ, по сравнению с приступами другой этиологии. В настоящее время проводятся рандомизированные контролируемые исследования для оценки эффективности леветирацетама в качестве препарата первой линии при НС [28]. В отношении безопасности в экспериментальных исследованиях не выявлено влияния леветирацетама на апоптоз. Имеются отдельные сообщения об умеренном снижении количества тромбоцитов после лечения леветирацетамом [26]. Другими побочными эффектами в педиатрической популяции являются сонливость и изменения в поведении, особенно раздражительность [28]. Таким образом, учитывая благоприятный фармакокинетический профиль препарата, эффективность и безопасность, леветирацетам является претендентом на препарат второй линии при рефрактерных к фенобарбиталу приступах, однако его применение в настоящее время ограничено в связи с отсутствием контролируемых клинических исследований, оценивающих его эффективность и фармакокинетику у новорожденных с ГИЭ.

Топирамат уже более десяти лет применяется у детей и взрослых в качестве монотерапии и дополнительной терапии в сочетании с другими антиконвульсантами. Несмотря на то, что препарат одобрен для применения у детей в возрасте от 2 до 16 лет, его используют off-label в неонатальном периоде. Это сульфаматзамещенный моносахарид, обладающий множественными механизмами действия: он усиливает ГАМК-эргическую активность, ингибирует активацию каинат-опосредованную активность глутаматных AMPA-рецепторов и блокирует вольтаж-зависимые натриевые каналы, уменьшает активность некоторых изоферментов карбоангидразы. Топирамат имеет линейную фармакокинетику, т.е. увеличение концентрации препарата в крови прямо пропорционально увеличению дозы. Связь с белками плазмы крови незначительная (13-17%). Примерно 70% препарата выводится в неизмененном виде с мочой. Фармакокинетические данные топирамата у детей с ГИЭ изучены мало. В исследовании, включавшем 13 доношенных новорожденных, подвергшихся гипотермии по поводу тяжелой ГИЭ, выявлено снижение абсорбции и элиминации топирамата по сравнению с детьми без гипотермии [17]. В отношении эффективности применения топирамата у детей получены различные данные. В исследовании Glass H. и соавт. наблюдалось снижение или отсутствие клинических и/или электрографических припадков после лечения топираматом [19]. Однако рандомизированное контролируемое исследование топирамата у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет с рефрактерными частичными приступами не показало значительного снижения частоты приступов [23]. В отношении безопасности получены следующие данные: у новорожденных с асфиксией, перенесших гипотермию, применение топирамата в дозе 5 мг/кг не вызывало каких-либо побочных эффектов. В дозировке 10 мг/кг у детей с ГИЭ отмечена раздражительность, проблемы с кормлением при минимальной потере веса и метаболический ацидоз, что связывают с ингибированием карбоангидразы и снижением уровня бикарбоната [19].

Анализируя приведённые выше данные, можно сделать вывод о том, что фенобарбитал остается стандартным препаратом первой линии для лечения НС. При отсутствии эффективности терапии первой линии препараты второй линии, включающие бензодиазепины, фенитоин, топирамат, леветирацетам, могут быть рекомендованы врачебным консилиумом с учетом тщательной оценки потенциальной эффективности и возможного риска развития нежелательных явлений в каждом конкретном клиническом случае.

Заключение

На протяжении длительного периода времени медицинское научное сообщество пытается решить проблему несанкционированного использования препаратов для лечения судорог у новорожденных детей. С учётом отсутствия регистрации применяемых лекарственных средств в данной возрастной группе вследствие отсутствия полноценной доказательной базы, основанной на результатах клинических исследований у новорожденных, проблема безопасности применения антиконвульсантов для детей в возрасте до года остаётся крайне актуальной. С другой стороны, оставить пациента без терапии также не представляется возможным, так как судорожные состояния сами по себе представляют опасность и препятствуют нормальному развитию головного мозга. Таким образом, возникает необходимость в определении оптимального протокола для лечения судорог в данной популяции детей, базирующегося на исчерпывающих знаниях клиницистов об эффективности, безопасности, а также фармакодинамических и фармакокинетических особенностях применяемой фармакотерапии. Перечисленные проблемные моменты, равно как и мало изученные до сих пор механизмы лекарственного взаимодействия препаратов, могут и должны быть уточнены посредством проведения рандомизированных контролируемых клинических исследований, однако, к настоящему моменту количество инициированных испытаний у новорожденных детей крайне мало, что связано в значительной степени с этическими аспектами их проведения. Сегодня основным способом улучшения качества оказания медицинской помощи новорожденным с судорожными состояниями остаётся повышение осведомлённости клиницистов о фармакологических аспектах применения антиконвульсантов в данной возрастной группе и стремление к рациональному использованию лекарственных средств. Согласно определению ВОЗ, рациональная фармакотерапия подразумевает применение лекарственных средств в соответствии с клинической необходимостью, в дозах, отвечающих индивидуальным потребностям, в течение адекватного периода времени с минимально возможными материальными затратами [3]. Основными показателями, характеризующими рациональность применения лекарственных средств, являются: среднее количество препаратов, назначаемых в медицинской организации, процент использования конкретной категории лекарств, уровень осведомлённости о препарате, доступность клинических рекомендаций и др. [3, 5]. Представленные критерии являются доказанными эффективными мерами, направленными на повышение безопасности, оптимизации фармакотерапии и повышение качества медицинской помощи.

Литература (references)

1. Броун Т., Холмс Г. Эпилепсия Клиническое руководство. Пер. с англ. Москва: Бином. – 2018. – 281 с. [Broun T., Holms G. *Jepilepsija Klinicheskoe rukovodstvo.* Epilepsy Clinical Guideline. Moscow: Binom. – 2018. – 281p. (In Russian)]
2. Бурдаков А.Н., Макаров И.В., Фесенко Ю.А., Бурдакова Е.В. Психофармакотерапия в детской психиатрии Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2020. – 303 с. [Burdakov A.N., Makarov I.V., Fesenko Ju.A., Burdakova E.V. *Psihofarmakoterapija v detskoj psihiatrii Rukovodstvo dlja vrachej.* Psychopharmacotherapy in child psychiatry is a guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media. – 2020. – 303 p. (In Russian)]
3. Всемирная организация здравоохранения. Шестьдесят вторая сессия всемирной ассамблеи здравоохранения. Рациональное использование лекарственных средств (резолюция WHA60/16). Женева. – 2009. – 6 с. World Health Organization. Sixty-second session of the World Health Assembly. Rational use of medicines (Resolution WHA60 / 16). Geneva. – 2009. – 6 p.
4. Гузева В.И., Иванов Д.И., Александрович Ю.С. и др. Неотложная неврология новорожденных и детей раннего возраста. Санкт-Петербург: ООО «Спецлит». – 2017. – 215 с. [Guzeva V.I., Ivanov D.I.,

Aleksandrovich Ju.S. i dr. *Neotlozhnaja nevrologija novorozhdennyh i detej rannego vozrasta.* Emergency neurology of newborns and young children. St.-Peterburg: OOO «Speclit». – 2017. – 215 p. (In Russian)]

5. Карабекова Б.А. Рациональное использование лекарственных средств в педиатрии. Вестник науки и образования. – 2019. – Т.8-3, №62. – С. 30-33. [Karabekova B.A. *Vestnik nauki i obrazovanija.* Bulletin of Science and Education. – 2019. – V.8-3, N62. – P. 30-33. (In Russian)]
6. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорождённых. Сотис. – 1993. – 374 с. [Markova I.V., Shabalov N.P. *Klinicheskaja farmakologija novorozhdjonnyh.* Clinical pharmacology of newborns. Sotis. – 1993. – 374 p. (In Russian)]
7. Мустафина-Бредихина Д.М. Применение лекарственных препаратов off-label: международный опыт и перспективы в России. Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2015. – Т.1, №7. – С. 77-79. [Mustafina-Bredihina D.M. *Neonatologija: Novosti. Mnenija.* Obuchenie. Neonatology: News. Opinions. Training. – 2015. – V.1, N7. – P. 77-79. (In Russian)]
8. Понятишин А.Е. и др. Судороги новорожденных. Установленные, спорные и нерешенные вопросы. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2010. – Т.17, №.4. – С. 7-15. [Ponjatishin A.E. i dr. *Uchenye zapiski SPbGMU im. I.P. Pavlova.* Scientific notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. – 2010. – V.17, N.4. – P. 7-15. (In Russian)]
9. Скоромец А.А., Амелин А.В. Неврология. Фармакотерапия без ошибок. – Москва: ООО «Е-ното». – 2019. – 207 с. [Skoromec A.A., Amelin A.V. *Nevrologija. Farmakoterapija bez oshibok*. Neurology. Pharmacotherapy without errors. Moscow: OOO «E-noto». – 2019. – 207 p. (In Russian)]
10. Agarwal R.K., Cross H., Elia M. et al. // Guidelines on neonatal seizures. Geneva. World Health Organization. – 2011.
11. Al. Zwaini I. Neonatal Seizures // In: Petelin Gadze Z., editor. Epilepsy in Children – clinical and social aspects. Rijeka (Croatia): InTech Europe: 2011. P. 27–46
12. Bassan H. et al. Neonatal seizures: dilemmas in workup and management // Pediatric Neurology. – 2008. – V. 38, N6. – P. 415-421.
13. Bialer M., White H.S. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs // Nature Reviews Drug Discovery. – 2010. – V.9, N.1. – P. 68-82.
14. Conroy S. Association between licence status and medication errors // Archives of Disease Childhood. – 2011. – V.96, N3. – P. 305-306.
15. Duerden E.G. et al. Midazolam dose correlates with abnormal hippocampal growth and neurodevelopmental outcome in preterm infants // Annals of Neurology. – 2016. – V.79, N4. – P.548-559.
16. Fenichel G.M. Clinical pediatric neurology. A signs and symptoms approach // 7th ed. Saunders: Elsevier Inc. – 2013.
17. Filippi L. Topiramate concentrations in neonates treated with prolonged whole body hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy // Epilepsia. – 2009. – V.50, N11. – P. 2355-2361.
18. Gilman J.T. Rapid sequential phenobarbital treatment of neonatal seizures // Pediatrics. – 1989. – V.83, N5. – P. 674-678.
19. Glass H.C., Poulin C., Shevell M.I. Topiramate for the treatment of neonatal seizures // Pediatric Neurology. – 2011. – V.44, N6. – P. 439-442.
20. Glass H.C. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study // The Journal of Pediatrics. – 2016. – V.174. – P. 98-103.
21. Hall R.T., Hall F.K, Daily D.K. High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: a randomized, prospective study with three-year follow-up // The Journal of Pediatrics. – 1998. – V. 132, N2. – P. 345-348.
22. Miller S.P. Seizure-associated brain injury in term newborns with perinatal asphyxia // Neurology. – 2002. – V. 58, N4. – P. 542-548.
23. Novotny E. Randomized trial of adjunctive topiramate therapy in infants with refractory partial seizures // Neurology. – 2010. – V.74, N9. – P. 714-720.
24. Ozcan B., Rhythmic myoclonic jerking induced by midazolam in a preterm infant // Pediatric Neurology. – 2015. – V.52, N6. – P. e9.
25. Patsalos P.N. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics // Pharmacology and Therapeutics. – 2000. – V.85, N2. – P. 77-85.
26. Sharpe C.M. A seven-day study of the pharmacokinetics of intravenous levetiracetam in neonates: marked changes in pharmacokinetics occur during the first week of life // The Journal of Pediatric research. – 2012. – V. 72, N1. – P. 43-49.
27. Yager J.Y. Prolonged neonatal seizures exacerbate hypoxic-ischemic brain damage: correlation with cerebral energy metabolism and excitatory amino acid release // International Journal of Developmental Neuroscience. – 2002. – V.24, N5. – P. 367-381.
28. Yau M.L., Fung E.L., Ng P.C. Response of levetiracetam in neonatal seizures // World Journal of Clinical Pediatrics. – 2015. – V.4, N3, – P. 45-49.

Информация об авторах

Яковлева Екатерина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, заведующий отделением клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; научный сотрудник ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: eeiakovleva@mail.ru

Тадтаева Зара Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, врач невролог ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tadtaeva2003@mail.ru

Галустян Анна Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО ««Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.galustean@gmail.com

Сардарян Иван Суренович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: ivan.sardaryan@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.352.12-008.9-055.2:612.821.44 3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.6

УРОВЕНЬ ГЛИКЕМИИ НАТОЩАК, ЕГО ДИНАМИКА ПОСЛЕ ПРИЁМА 75 Г ГЛЮКОЗЫ И РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ НАРУШЕНИЙ ЕЁ ОБМЕНА У ЗДОРОВЫХ МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ АЛКОГОЛЬ

© Блажко А.С.[1], Переверзев В.А.[1], Сикорский А.В.[1], Евсеев А.В.[2], Правдивцев В.А.[2], Юреня Е.В.[3], Переверзева Е.В.[1]

[1]Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83

[2]Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

[3]УЗ «Городской эндокринологический диспансер», 220029, Республика Беларусь, Минск, ул. Кисилева, 7

Резюме

Цель. Изучение содержания глюкозы в цельной капиллярной крови (СГвЦКК) у девушек, употребляющих и неупотребляющих алкоголь, натощак и во время выполнения ими перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ) для выявления наличия или отсутствия у них гипо- или гипергликемических нарушений обмена углеводов (НОУ) и их распространённости для обоснования новых показателей режима и дозы низкого риска употребления этанола молодыми женщинами.

Методика. Исследование выполнено с добровольным участием 120 молодых женщин 18-29 лет, употребляющих алкоголь (n=101), и трезвенниц (n=19). У каждой испытуемой делалось по 5 определений СГвЦКК, взятой из 4 пальца нерабочей руки: исходно (натощак, после ночного 10-12 ч. голодания (1-е) и через 30 (2-е), 60 (3-е), 90 (4-е) и 120 (5-е) мин. после приёма 75 г глюкозы, растворенной в 200-250 мл воды. Содержание глюкозы определялось глюкозооксидазным методом с амперометрической детекцией. Для суждения о межполовых особенностях обмена углеводов были проведено дополнительное аналогичное исследование с добровольным участием 53 молодых мужчин (10 трезвенников и 43 УА) того же возраста.

Результаты. Анализ распространённости выявленных случаев НОУ натощак показал их незначимость (по 1 случаю гипо- и гипергликемии) в группе трезвенниц (χ^2=2,111; p=0,348 при df=2) и очень существенную значимость (15 случаев: один – гипогликемии; 14 – гипергликемии /13 человек с нарушенной гликемии натощак, НГН, + 1 участница с сахарным диабетом, СД) в группе УА девушек (χ^2=16,203; p<0,001 при df=2). В результате комплексного анализа СГвЦКК натощак и во время ПТТГ установлена незначимость распространённости разных видов гипергликемических НУО (только 1 случай /НГН/ – 5,3%) у молодых женщин-трезвенниц (χ^2=1,029; p=0,311 при df=1) и выраженная значимость их распространённости среди девушек УА (χ^2=22,432; p<0,001 при df=3), а именно: удельного веса случаев НГН 12,9% (у 13 человек), нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) 7,9% (у 8 лиц, в том числе у 4 из них в сочетании с НГН) и СД типа 2 в 3,0% (у 3 респонденток). Режимом низкого риска УА с учётом выявленных гипергликемических НУО у молодых женщин следует считать только 1 балл, набранный по шкале теста «AUDIT», так как рассчитанная сила связи между этим фактором риска (режимом УА) и их удельным весом в 3,7% (1 случай НГН из 27 наблюдений) является несущественной (нормированное значение коэффициента Пирсона C=0,065). Для всех остальных девушек (74 участницы) с разными режимами УА (от 2 до 17 баллов, набранных по шкале теста «AUDIT») риски возникновения гипергликемических НОУ были существенными и в среднем в 4,878 раза превышали абсолютный риск в контрольной группе трезвенниц. Дозой низкого риска эпизодического (менее 1 раза в месяц) потребления алкоголя молодыми женщинами из-за угрозы возникновения у них гипергликемических НОУ следует признать дозу, составляющую в пересчёте на абсолютный этанол не более 20 мл/месяц (но никак не 10 г/раз 5 раз/неделю, что в пересчете на неделю или месяц составит, соответственно, 50 г/неделю или 200 г/месяц, указанных в Инструкции МЗ РБ «Алгоритм клинической диагностики алкогольной болезни печени», 2013 г.). Подтверждены представления о необходимости сохранения полного анализа сахарной кривой при проведении ПТТГ и расчёта ряда гликемических коэффициентов для более ранней и более широкой диагностики глюкозотолерантности. Распространённость глюкозотолерантности по результатам расчётов гликемических коэффициентов колеблется от 10,0% (у юношей) до 57,9% (у девушек) случаев среди молодых трезвенников и достоверно расширяется среди УА молодёжи: до 53,5% у юношей (χ^2=9,947; p=0,002; df=1) и до 80,2% у девушек (χ^2=4,447; p=0,035; df=1). Установлено, что в 65,3±4,7% (p<0,001) среди девушек УА СГвЦКК натощак превышало пороговый уровень стимуляции секреции инсулина, что может способствовать повышенному выделению этого гормона бета-клетками, приводящему к снижению чувствительности инсулинзависимых тканей к его воздействию. Об этом свидетельствуют достоверно более высокий прирост гликемии во время проведения ПТТГ и большая распространённость повышенных гликемических коэффициентов у трезвых респондентов.

Заключение. Режимом низкого риска УА молодыми женщинами с учётом предупреждения развития у них гипергликемических НУО следует считать только 1 балл, набранный по шкале теста «AUDIT», а дозой низкого риска – дозу, составляющую в пересчёте на абсолютный этанол не более 20 мл/месяц.

Ключевые слова: алкоголь, доза (низкого риска), глюкоза, кровь, режим употребления (низкого риска)

LEVEL OF FASTING GLYCEMIA, ITS DYNAMICS AFTER TAKING 75 g OF GLUCOSE AND THE PREVALENCE OF METABOLIC DISORDERS IN HEALTHY YOUNG WOMEN WHO DRINK ALCOHOL

Blazhko A.S.[1], Pereverzev V.A.[1], Sikorsky A.V.[1], Evseev A.V.[2], Pravdivtsev V.A.[2], Yurenya E.V.[3], Pereverzeva E.V.[1]

[1]*Belarusian state medical University, 83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus*

[2]*Smolensk state medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*

[3]*Healthcare Institution "City Endocrinological Dispensary", 7, Kisileva St., 220029, Minsk, Republic of Belarus*

Abstract

Objective. To study glucose content in capillary whole blood in young women who consume and do not consume alcohol, on an empty stomach and during the performance of an oral glucose tolerance test (OGTT) to identify the presence or absence of hypo- or hyper-glycemic disorders of carbohydrate metabolism and their prevalence to justify new indicators of the regime and dose of low risk of ethanol use in young women.

Methods. The study was carried out with the voluntary participation of 120 young women 18-29 years old, drinking alcohol (n=101), and teetotalers (n=19). For each subject, 5 determinations of glucose level were made, taken from 4 fingers of the non-working hand: initially (on an empty stomach, after 10-12 hours of fasting (1st) night and after 30 (2nd), 60 (3rd), 90 (4th) and 120 (5th) minutes after taking 75 g of glucose dissolved in 200-250 ml of water. The glucose content was determined by the glucose oxidase method with amperometric detection. To judge the inter-sex characteristics of carbohydrate metabolism, an additional similar study was conducted with the voluntary participation of 53 young men (10 teetotalers and 43 drinking alcohol) of the same age.

Results. The analysis of the prevalence of the detected cases of fasting violation of carbohydrate metabolism showed their insignificance (1 case of hypo - and hyper-glycemia) in the group of teetotallers (22=2,111; p=0.348 at df=2) and very expressed significance (15 cases: one – hypoglycemia; 14 – hyperglycemia /13 people with impaired fasting glycemia, fasting glucose disorder, + 1 participant with diabetes mellitus, DM) in the group of women who drink alcohol (χ2=16,203; p<0.001 at df=2). As a result of a comprehensive analysis of the serum glucose in capillary whole blood on an empty stomach and during OGTT, the insignificance of the prevalence of various types of hyperglycemic violation of carbohydrate metabolism was established (only 1 case / impaired fasting glucose/ – 5.3 impaired fasting glucose%) in young teetotal women (22=1,029; p=0.311 at df=1) and the pronounced significance of their prevalence among women who drink alcohol (χ2=22,432; p<0.001 at df=3), namely: the specific weight of cases of impaired fasting glucose is .9% (in 13 people), impaired glucose tolerance (impaired glucose tolerance) is 7.9% (in 8 individuals, including 4 of them in combination with impaired fasting glucose) and type 2 diabetes in 3.0% (in 3 respondents). The low-risk mode of alcohol users, taking into account the detected hyperglycemic violation of carbohydrate metabolism in young women, should be considered only 1 point scored on the scale of the "AUDIT" test, since the calculated strength of the relationship between this risk factor (alcohol users mode) and their specific weight of 3.7% (1 case of impaired fasting glucose out of 27 observations) is insignificant (the normalized value of the Pearson coefficient c=0.065).

For all the other girls (74 participants) with different alcohol users regimens (from 2 to 17 points scored on the "AUDIT" test scale), the risks of hyperglycemic violation of carbohydrate metabolism were significant and on average by 4.878 times higher than the absolute risk in the control group of teetotallers. A dose of a low risk of episodic (less than 1 time per month) alcohol consumption by young women due to the threat of hyperglycemic violation of carbohydrate metabolism should be recognized as a dose of no more than 20 ml/month in terms of absolute ethanol (but not 10 g/time 5 times/week, which in terms of a week or a month will be, respectively, 50 g/week or 200 g/month, specified in the Instructions of the Ministry of Health of the Republic of Belarus "Algorithm for clinical diagnosis of alcoholic liver disease", 2013). The ideas about the need to maintain a complete analysis of the sugar curve during OGTT and to calculate a number of glycemic coefficients for an earlier and broader diagnosis of glucose tolerance are confirmed. The prevalence of glucose tolerance according to the results of calculations of glycemic coefficients ranges from 10.0% (in boys) to 57.9% (in girls) of cases among young teetotallers and significantly expands among young people: up to 53.5% in men (22=9.947; p=0.002; df=1) and up to 80.2% in women ($\chi 2$=4.447; p=0.035; df=1). It was found that in 65.3±4.7% (p<0.001) of women, alcohol users on an empty stomach serum glucose in capillary whole blood exceeded the threshold level of stimulation of insulin secretion, which may contribute to increased release of this hormone by beta cells, leading to a decrease in the sensitivity of insulin-dependent tissues to its effects. This is evidenced by a significantly higher increase in glycemia during OGTT and a greater prevalence of elevated glycemic coefficients in sober respondents.

Conclusion. The low-risk mode of alcohol users for young women, taking into account the prevention of the development of hyperglycemic violation of carbohydrate metabolism in them, should be considered only 1 point scored on the scale of the "AUDIT" test, and the low-risk dose is a dose of no more than 20 ml/month in terms of absolute ethanol.

Keywords: alcohol, dose (low risk), glucose, blood, consumption mode (low risk)

Введение

Содержание глюкозы в крови (уровень гликемии) является одновременно очень важным и достаточно лабильным показателем быстрого энергетического, а также и пластического резервов организма, его здоровья, патологических состояний (нейрогликопении, нарушенной гликемии натощак (НГН), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) или других) или болезней (прежде всего, сахарного диабета /СД/). Вопрос о роли алкоголя, особенно, его малых доз в развитии указанных патологических состояний или СД остаётся спорным [2, 18, 19]. Это обусловлено рисками развития нейрогликопении вследствие торможения этанолом глюконеогенеза с одной стороны или возникновения НГН, НТГ, СД с другой стороны из-за стимуляции секреции контринсулярных гормонов, снижения выделения инсулина при токсическом алкогольном поражении β-клеток и/или нарушения функции белков-переносчиков глюкозы [2, 18, 19]. В связи с этим A.Howard и соавт. (2004) указывают на необходимость доказательства эффекта длительного применения алкоголя на уровень гликемии [18] натощак и во время проведения перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ), который является основным критерием диагностики нарушений обмена углеводов (НОУ): гипогликемии и нейрогликопении; НГН, НТГ или СД [8, 13, 20]. Особенно актуальным это является для молодых женщин, распространённость потребления алкоголя [2, 14], а также гипергликемических НОУ [3, 5, 6] среди которых шире по сравнению с мужчинами.

В связи с этим, целью исследования было изучение СГвЦКК у девушек, употребляющих и неупотребляющих алкоголь, натощак и во время выполнения ими ПТТГ для выявления наличия или отсутствия у них гипо- или гипергликемических НОУ (в том числе: НГН, НТГ или СД типа 2) и их распространённости для обоснования новых показателей режима и дозы низкого риска употребления этанола молодыми женщинами.

Методика

Исследование выполнено с участием 120 молодых женщин. Они выразили в письменном виде свое добровольное согласие на участие в исследовании за 1-2 недели до эксперимента и повторно подтвердили своё решение в день его проведения. Все молодые респонденты, согласившееся участвовать в исследовании, заполнили три анкеты: «Общая», «Информированное согласие» и психометрического теста «AUDIT».

Анкеты «Общая» и «Информированное согласие» были утверждены Комитетом по биомедицинской этике УО «БГМУ» 10.02.2019. Они заполнялись испытуемыми уже при первом собеседовании. Ответы на вопросы, содержащиеся в анкете «Общая», позволяли оценить искренность (правдивость) ответов респондентов и получить общие сведения о них, включая их отношение к алкоголю (трезвенник или лицо, употребляющее алкогольные напитки). Ответы на вопросы шкалы «Лжи» из методики «Уровень невротизации-психопатизации» [9], представленные в анкете «Общая», позволяли оценить искренность респондеток, что необходимо для суждения о степени доверия их ответам и по другим тестам, что соответствует современным требованиям проведения психометрической диагностики [4, 14]. Ко второму этапу допускались респондентки, набравшие по результатам анкетирования 6 или более правдивых ответов из 10-и вопросов шкалы «Лжи» (т.е. имеющих в 60-100% случаев правдивые ответы). Молодые женщины, набравшие в тесте «Искренность» 5 и менее баллов (≤50%) согласно рекомендаций [4, 14], на второй этап исследования не приглашались. Для выявления распространенности употребления алкогольных напитков и связанных с этим (алкогольных) проблем у респонденток был использован рекомендованный ВОЗ психометрический тест «AUDIT» [16], который разрешен для использования в наркологической и общемедицинской практике как в Республики Беларусь [1], так и в Российской Федерации [2]. Это позволило рассчитать частоту и объём (разовый, месячный в пересчёте на абсолютный этанол) потребления алкоголя молодыми женщинами для оценки режима и дозы его употребления, а также наличия проблем у испытуемых, обусловленных алкоголем. Полученные в тесте «AUDIT» результаты использовали также для расчёта коэффициентов корреляции между показателями УА и СГвЦКК.

У каждой из 120 испытуемой делалось определение СГвЦКК, взятой из 4 пальца нерабочей руки, 5 раз: натощак в состоянии функционального покоя (через 10-12 ч. после приёма пищи, ночного голодания) и 4-е раза во время проведения ПТТГ через 30, 60, 90 и 120 мин. после приема растворенной в воде 75 г глюкозы. СГвЦКК определяли глюкозооксидазным методом с амперометрической детекцией при помощи системы контроля уровня глюкозы «Rightest GM100» (фирмы «Bionime», Швейцария) в 1-3 мкл крови с точностью до 0,1 мМ/л. Глюкометр «Rightest GM100» рекомендован к использованию Американской диабетической ассоциацией [17] и Министерством здравоохранения Республики Беларусь (номер гос. регистрации МЗ РБ ИМ-7.94636 от 28.08.2008 г). Для суждения о межполовых особенностях обмена углеводов были проведены дополнительные исследования с добровольным участием 53 молодых мужчин (10 трезвенников и 43 УА) того же возраста, что и девушки.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа [7]. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10 (разработчик – StatSoft.Inc).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием для этого критерия Колмогорова-Смирнова, показателей асимметрии и эксцесса по всей выборке респонденток (n=120), а также в группах молодых женщин: трезвенниц (n=19) и УА n=101), в том числе, среди последних в различных подгруппах. При анализе количественных показателей полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет: средних арифметических величин (M) и стандартных ошибок средних арифметических величин (m) при их использовании в случае нормального распределения; а также медианы (Me), нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей с их указанием при ассиметричном распределении. Сравнение показателей двух независимых групп проводили согласно имеющимся рекомендациям [7] с помощью трех критериев одновременно: параметрического t-критерия Стьюдента (из-за нормального распределения большинства показателей в общей выборке и/или в выделенных из неё группах); а также двух непараметрических критериев (из-за ассиметричного распределения ряда показателей в одной или в обеих группах или подгруппах) Колмогорова-Смирнова (из-за большего количества (более 50 наблюдений) участниц в общей выборке и в группе молодых женщин УА) и Манна-Уитни (из-за малого числа наблюдений (19 участниц) в группе трезвенниц и в ряде подгрупп среди лиц УА). На этом же основании [7] сравнение двух зависимых переменных в каждой из групп (трезвенниц или УА) или полгрупп (среди молодых женщин УА) проводили одновременно также с помощью трех критериев: параметрического t-критерия Стьюдента и двух непараметрических критериев – знаков и Вилкоксона.

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений, долей в процентах, а также долей в виде коэффициентов вариации с рассчитанными для них ошибками (ошибками долей и ошибками коэффициентов вариации) [7].

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона [7]. Значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для (r – 1) × (c – 1) числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

Оценка различий между двумя долями проводилась с помощью t-критерия, который сравнивался с его критическими значениями для выбранного числа наблюдений (при уровне значимости p<0,05), или же путём сравнения коэффициентов вариации (долей) распространённости признака и их ошибок в двух независимых выборках на основании следующего алгебраического выражения неравенства [7]:

абсолютное значение разности коэффициентов вариации (долей) > 3 + 6/(N – 4)
корень квадратный из суммы квадратов ошибок коэффициентов вариации

При выполнении неравенства, т.е. когда левая половина была больше правой, различия считались достоверными.

Результаты исследования

Как видно из представленных в табл. 1 данных, среди респонденток было 19 трезвенниц, составивших группу №1, и 101 трезвых молодых женщин, образующих группу №2 и имеющих достоверные отличия по показателям УА (частоте; разовой и месячной дозе этанола; баллу теста «AUDIT») от представительниц из 1-й группы.

Достоверных различий по возрасту, массе тела и росту, индексу массы тела между молодыми женщинами 1-й и 2-й групп не выявлено. Среднее СГвЦКК натощак у молодых трезвенниц и УА соответствовало показателями нормогликемии (3,3-5,5 мМ/л) и также не выявило достоверных различий между двумя группами. Индивидуальный подход к оценке СГвЦКК натощак у каждой из 120 молодых женщин показал наличие нормогликемии только в 103 случаях, у 2 девушек выявлена гипогликемии и у 15 респонденток – гипергликемия (а именно: нарушенная гликемия натощак (НГН) при СГвЦКК 5,6-6,1 мМ/л у 14 человек и сахарный диабет (СД) при СГвЦКК 8,3 мМ/л у 1 участницы). Анализ распространённости выявленных случаев нарушения гликемии показал их незначимость (по 1 случаю гипо- и гипергликемии) в группе №1 трезвенниц (χ^2=2,111; p=0,348 при df=2) и очень существенную значимость (15 случаев: один – гипогликемии и 14 – гипергликемии (13 человек с НГН + 1 участница с СД)) в группе №2 – УА девушек (χ^2=16,203; p<0,001 при df=2).

Сравнительный анализ коэффициентов вариации распространённости (долей) случаев гипо-, нормо- и гипергликемии среди молодых женщин 1-й и 2-й групп показал значимость различий между этими показателями среди них. Так, для девушек-трезвенниц 1-й группы более значима возможность возникновения гипогликемии с долей (коэффициентом её вариации) в 5,3±0,86% против 1,0±0,08% у девушек УА. Для молодых участниц УА 2-й группы более значима возможность возникновения гипергликемии с долей (коэффициентом её вариации) в 13,9±1,00% против 5,3±0,86% у девушек-трезвенниц.

Сравнение динамики среднего СГвЦКК во время проведения ПТТГ показало их однотипность в обеих группах участниц – максимальный подъём через 30 мин. после приёма 75 г глюкозы и постепенное снижение через 60, 90 и 120 мин. В то же время выраженность сахарной кривой и, следовательно, более высокая толерантность тканей к глюкозе отмечена у девушек 2-й группы УА. Причём величина максимального повышения среднего СГвЦКК у этих респонденток 2-й группы составила +4,06±0,15 мМ/л и была достоверно на 1,44 мМ/л выше аналогичного показателя трезвенниц из 1-й группы (+2,62±0,29 мМ/л; Z скорр. Манна-Уитни между группами=4,004359; p=0,000062). Следует также отметить, что у всех респонденток 1-й группы через 2 ч. после приёма глюкозы её содержание в крови нормализовалось и было менее 7,0 мМ/л, в то время как у 11 девушек УА из 2-й группы выявлены признаки преддиабета (8 человек с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), СГвЦКК у них составляло от 7,8 до 11 мМ/л) или СД (3 человека, у которых СГвЦКК оставалось выше 11 мМ/л). Все случаи НТГ и СД были подтверждены независимым исследованием в клинико-диагностической лаборатории Городского эндокринологического диспансера города Минска.

Таблица 1. Содержание глюкозы в цельной капиллярной крови (СГвЦКК) натощак, её динамика во время перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ) и распространённость нарушений углеводного обмена (НУО) среди девушек, не употребляющих (группа №1, Тр – трезвенницы) и употребляющих алкоголь (группа №2, УА)

Показатель	Группа №1, Тр n=19	Группа №2, УА n=101	Критерии значимости между группами №1 и №2		
	M±m	M±m	t-Стьюдента; р-уровень	Колмогорова-Смирнова; р-уров.	Манна-Уитни Z скорр.; р-уров.
Балл теста «AUDIT»	0 *◘▼	3,81±0,34*◘▼	t=4,86722; p=0,000004*	p <0,001◘	Z=6,97778; p=0,000000▼
Частота УА, раз/месяц	0 *◘▼	2,38±0,40*◘▼	t=2,54629; p=0,012175*	p <0,001◘	Z=7,00742; p=0,000000▼
Разовая доза этанола, мл/раз	0 *◘▼	53±4*◘▼	t=6,16206; p=0,000000*	p <0,001◘	Z=6,91628; p=0,000000▼
Месячная доза этанола, мл/месяц	0 *◘▼	138±29*◘▼	t=2,05715; p=0,041876*	p <0,001◘	Z=6,91012; p=0,000000▼
Возраст, полных лет	21,6±0,82	23,0±0,37	t=1,48531; p=0,140127	p >0,10	Z=1,35398; p=0,175743
Масса тела, кг	60,8±1,87	59,2±0,99	t=0,684019; p=0,495304	p >0,10	Z=0,80944; p=0,418261
Рост стоя, см	165,9±1,86	166,8±0,67	t=0,539268; p=0,590718	p >0,10	Z=0,25588; p=0,798041
Индекс массы тела, кг/м^2	22,2±0,69	21,3±0,36	t=0,998305; p=0,320174	p >0,10	Z=1,18980; p=0,234125
СГвЦКК натощак, ммоль/л (мМ/л);	4,64±0,16	4,71±0,08	t=0,358190; p=0,720841	p >0,10	Z=0,18340; p=0,854487
Динамика СГвЦКК на 30 мин. ($g_{30} – g_0$), мМ/л	+ 2,62±0,29*◘▼	+ 4,06±0,15*◘▼	t=3,870851; p=0,000178*	p <0,001◘	Z=4,004359; p=0,000062▼
Динамика СГвЦКК на 60 мин. ($g_{60} – g_0$), мМ/л	+ 2,48±0,42	+ 3,09±0,17	t=1,40713; p=0,162016	p >0,10	Z=0,86989; p=0,384363
Динамика СГвЦКК на 90 мин. ($g_{90} – g_0$), мМ/л	+ 1,58±0,28	+ 1,74±0,17	t=0,378863; p=0,705470	p >0,10	Z=1,30524; p=0,191812
Динамика СГвЦКК на 120 мин. ($g_{120} – g_0$),мМ/л	+ 0,56±0,27	+ 0,88±0,16	t=0,832918; p=0,406574	p >0,10	Z=0,67583; p=0,499151
Абсолютное число (n) случаев и доля видов гликемий			Критерии значимости между долями в группах		
Вид гликемии натощак:	Доля (С) или КВ n; M_C±$m_{C(КВ)}$ в %	Доля (С)или КВ n; M_C±$m_{C(КВ)}$ в%	t-Стьюдента для С; p<0,05	Выполнение алгебраического выражения неравенства для КВ	
гипогликемия (глюкоза менее 3,3 мМ/л)	n=1; 5,3±5,12 5,3±(0,86)▼	n=1◘; 1,0±0,99 1,0±(0,08)▼	t=0,832755; p >0,05	4,983 >3,400 ▼ ▼ – неравенство выполнено	
нормогликемия (глю-коза 3,3 – 5,5 мМ/л)	n=17; 89,4±7,06 89,4±(23,38)	n=86◘;85,1±3,54 85,1±(9,37)	t=0,544304; p >0,05	0 ,171 >3,400 неравенство невыполнено	
гипергликемия (глю-коза ≥5,6 м М/л)	n=1; 5,3±5,12 5,3±(0,86)▼	n=14◘; 13,9±3,44 13,9±(1,00)▼	t=1,393841; p >0,05	6,364 >3,400 ▼ ▼ – неравенство выполнено	
◘– достоверность различий к нулевой гипотезе	χ^2=2,111; p=0,348	χ^2=16,203; p <0,001◘	об отсутствии респондентов с гипо- или гипер-гликемиями внутри своей группы по χ^2 при df=2		
Вид гипергликемии (на-тощак и ПТТГ):	Доля (С) или КВ n; M_C±$m_{C(КВ)}$ в %	Доля (С)или КВ n; M_C±$m_{C(КВ)}$ в%	t-Стьюдента для С; p<0,05	Выполнение алгебраического выражения неравенства для КВ	
нарушенная гликемия натощак (НГН)	n=1; 5,3±5,12 5,3±(0,86)	n=13◘; 12,9±3,34 12,9±(0,93)▼	t=1,393841; p >0,05	5,999 >3,400 ▼ ▼ – неравенство выполнено	
нарушенная толерант-ность к глюкозе (НТГ)	n=0; 0* 0▼	n=8◘;7,9±2,68 7,9±(0,56) ▼	t=1,473881; p >0,05	14,107 >3,400 ▼ ▼ – неравенство выполнено	
сахарный диабет (СД)	n=0; 0 0▼	n=3◘; 3,0±1,70 3,0±(0,21)*▼	t=0,882353; p >0,05	14,286 >3,400 ▼ ▼ – неравенство выполнено	
◘– достоверность различий к нулевой гипотезе	χ^2=1,029; p=0,311 при df=1	χ^2=22,432 ◘; p<0,001при df=3	об отсутствии респондентов с НГН, НТГ и СД внутри своей группы по χ^2		

Примечание: КВ – коэффициент вариации

Результатом комплексного анализа СГвЦКК натощак и данных ПТТГ стало установление следующих фактов о распространённости разных видов гипергликемических нарушений у молодых женщин УА и трезвенниц. Так, среди трезвенниц выявлен только один случай НГН и отсутствие среди них лиц с НТГ или с СД, что указывает на его незначимость для распространённости различных видов гипергликемий в этой (1-й) группе респонденток (χ^2=1,029;

p=0,311 при df=1). У молодых женщин УА выявлены случаи НГН (у 13 человек), НТГ (у 8 лиц, в том числе у 4 из них в сочетании с НГН) и СД (у 3 респонденток), что указывает на очень существенную значимость (20 случаев) разных видов гипергликемических нарушений углеводного обмена в группе №2 (χ^2=22,432; p<0,001 при df=3).

Сравнительный анализ коэффициентов вариации распространённости (долей) разных видов гипергликемических нарушений обмена углеводов среди молодых женщин 1-й и 2-й групп показал значимость различий между аналогичными показателями среди них. Значимыми оказались все три показателя: НГН, НТГ и СД, распространённость которых (коэффициентов их вариации) составила 12,9±0,93%, 7,9±0,56% и 3,0±0,21% соответственно,среди девушек УА против 5,3±0,86%, 0% и 0% (отсутствия случаев НТГ и СД) среди трезвенниц.

Проведенный линейный и ранговый корреляционный анализ (табл. 2) между показателями признаваемого УА молодыми женщинами и СГвЦКК у них натощак и во время проведения ПТТГ показал наличие достоверных положительных (прямых) и отрицательных (обратных) связей. Теснота значимых корреляционных связей между этими показателями менялась от слабой до умеренной (табл. 2). Проведенный расчёт вклада (r^2×100%) признаваемых показателей УА в прирост гликемии (абсолютной величине СГвЦКК на 30 мин. ПТТГ и самому приросту ($\Delta g_{30} - g_0$)) на основе рассчитанных коэффициентов Пирсона, представленных в табл. 2, составил: для разовой дозы этанола 8,41% и 12,74% соответственно; для месячной дозы этанола 4,80% и 8,53%; режима УА (балл теста «AUDIT») 15,05% и 22,09%.

Таблица 2. Корреляции и уравнения регрессии между показателями признаваемого употребления алкоголя девушками (120 человек) и содержанием глюкозы в цельной капиллярной крови (СГвЦКК) у них натощак и во время проведения перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ)

Показатели признаваемого употребления алкоголя (ППУА)	Коэффициенты (К) линейной (r) и ранговой (ρ) корреляции между ППУА и СГвЦКК									
	К	СГвЦКК натощак и во время проведения ПТТГ (* – p<0,05, связь значима)					Динамика СГвЦКК во время ПТТГ по отношению к исходной величине (g_0)			
		Натощак	30 мин.	60 мин.	90 мин.	120 мин.	$\Delta g_{30} - g_0$	$\Delta g_{60} - g_0$	$\Delta g_{90} - g_0$	$\Delta g_{120} - g_0$
Разовая доза этанола (мл/раз)	R	0,035	0,290*	0,005	– 0,017	– 0,044	0,357*	0,080	0,062	0,041
	P	0,069	0,260*	0,016	– 0,020	– 0,034	0,340*	0,099	0,085	0,097
Частота употребления (раз/месяц)	R	0,128	0,102	– 0,007	0,033	0,061	0,133	0,027	0,067	0,099
	P	0,081	0,169	0,042	0,109	0,102	0,197*	0,076	0,137	0,162
Месячная доза этанола (мл/месяц)	R	0,081	0,219*	– 0,007	0,017	0,033	0,292*	0,071	0,097	0,121
	P	0,099	0,218*	0,024	0,083	0,057	0,261*	0,071	0,131	0,135
Период трезвости (дни без этанола)	R	– 0,043	–0,250*	– 0,043	0,030	0,009	–0,333*	– 0,128	– 0,064	– 0,092
	P	– 0,208*	– 0,140	0,010	– 0,078	– 0,137	– 0,103	0,033	– 0,055	– 0,108
Балл теста «AUDIT»	R	0,054	0,388*	0,082	0,034	0,096	0,470*	0,169	0,132	0,204*
	P	0,115	0,314*	0,084	0,020	0,068	0,397*	0,161	0,106	0,189*

Показатель СГВЦК	Уравнения линейной регрессии СГвЦКК от ППУА (по данным 120 девушек)	
СГвЦКК на 30 мин. (g_{30}) ПТТГ (после приема 75 г глюкозы)	СГвЦКК = 7,89*+(+0,010882*)●X (мл/раз) * $t_{для\ 7,89}$=39,87278; p=0,000000 * $t_{для\ (+0,010882)}$=3,29502; p=0,001300	СГвЦКК=7,83*+(+0,169039*)●X(Балл AUDIT) * $t_{для\ 7,83}$=45,38221; p=0,000000 * $t_{для\ (+0,169039)}$=4,57994; p=0,000012
	СГвЦКК=8,58*+(–0,001043*)●X(дней тр.) * $t_{для\ 8,58}$=57,02429; p=0,000000 * $t_{для\ (-0,001043)}$=2,80070; p=0,005960	СГвЦКК = 8,17* + (+0,002007*)●X(мл/месяц) * $t_{для\ 8,17}$=52,02239; p=0,000000 * $t_{для\ (+0,002007\ )}$=2,43938; p=0,016201
Δ $g_{30} - g_0$ – разность СГвЦКК на 30 мин. (g_{30}) ПТТГ (после приема 75 г глюкозы) и её исходным содержанием (g_0)	ΔСГвЦКК=3,20*+(+0,014163*)●X (мл/раз) * $t_{для\ 3,12}$=15,63581; p=0,000000 * $t_{для\ (+0,014163)}$=4,14685; p=0,000064	ΔСГвЦКК=3,14*+(+0,2167*)●X(Балл AUDIT) * $t_{для\ 7,83}$=17,93149; p=0,000000 * $t_{для\ (+0,2167)}$=5,78634; p=0,000000
	ΔСГвЦКК=3,87*+(–0,00148*)●X(дней тр.) * $t_{для\ 8,58}$=26,56228; p=0,000000 * $t_{для\ (-0,00148)}$=3,83811; p=0,000201	ΔСГвЦКК=3,55*+(+0,002831*)●X(мл/месяц) * $t_{для\ 3,55}$=21,75039; p=0,000000 * $t_{для\ (+0,002831)}$=3,31270; p=0,001227
Δ $g_{120} - g_0$ – разность СГвЦКК на 90 мин. (g_{120}) ПТТГ к g_0	ΔСГвЦКК=0,54*+(+0,0911*)●X(Балл AUDIT) * $t_{для\ 7,83}$=2,865638; p=0,004929 * $t_{для\ (+0,1698)}$=2,266439; p=0,025246	

Анализ частоты обнаружения значимых взаимосвязей между признаваемыми показателями УА и СГвЦКК (натощак и во время ПТТГ) показал их наибольшее количество для режима потребления алкогольных напитков (балла теста «AUDIT») – 6 достоверных коэффициентов из 18 рассчитанных и представленных в таблице 2. Затем среди показателей УА следуют разовая и месячная дозы этанола (по 4 значимых из 18 рассчитанных коэффициентов), длительность трезвого состояния (3 из 18 коэффициентов) и признаваемая частота приёма алкогольных напитков (1 из 18 коэффициентов). Наибольшая частота значимых (достоверных) взаимосвязей между показателями УА и гликемией отмечается на 30 мин. после приёма глюкозы у 7 из 10 рассчитанных коэффициентов (для СГвЦКК) и у 8 из 10 коэффициентов (для динамики СГвЦКК ($\Delta g_{30} - g_0$)). Причём корреляции между режимом УА, частотой его приёма, разовой и месячной дозами этанола с СГвЦКК и его динамикой на 30 мин. ПТТГ являются положительными (табл. 2), что указывает на прямую зависимость содержания и прироста уровня глюкозы в крови (и, следовательно, на увеличение глюкозотолерантности клеток организма УА девушек) после её приёма в количестве 75 г от указанных показателей потребления алкоголя.

Коэффициенты линейной регрессии для расчета должной величины СГвЦКК или её динамики (прироста) на 30 мин. ПТТГ при этом колеблются: от +0,002007 (при р=0,016201) для месячной дозы этанола; до +0,2167 (при р=0,000000) для режима УА (балла теста «AUDIT»).

Корреляции между длительностью периода трезвости (без УА) и СГвЦКК натощак и после приёма глюкозы являются отрицательными. То есть, чем длительнее период трезвости (при редком, эпизодическом УА) у молодых женщин, тем ближе их показатели СГвЦКК натощак и после нагрузки глюкозой к должным величинам, как у трезвенниц. Расчёт коэффициентов линейной регрессии между этими показателями (СГвЦКК или её приростом при ПТТГ и количеством дней без алкоголя) составил -0,001043 (р=0,005960) и -0,00148 (р=0,000201) соответственно, что показывает необходимость длительного, более 30 дней периода трезвости после УА для полноценного восстановления механизмов регуляции гликемии за счёт восстановления нормальной глюкозотолерантности клеток.

По мере убывания тесноты корреляционной связи (согласно величинам рассчитанных коэффициентов Пирсона, представленных в табл. 2) между признаваемыми показателями УА и СГвЦКК (включая её динамику во время ПТТГ) и их вклада в уровень гликемии эти показатели следует расположить в следующем порядке: режим УА (балл теста «AUDIT») > разовая доза алкоголя > длительность периода трезвости > месячная доза этанола > частота употребления алкогольных напитков.

Для обоснования вышеприведенных заключений был проведен анализ вклада указанных показателей УА на распространенность гипергликемических НОУ среди молодых женщин. В табл. 3 представлен подробный анализ вклада (с оценкой его силы) всех выше представленных признаваемых показателей УА (факторов риска) на распространённость гипергликемических НУО среди представленной выборки молодых женщин. Проведенный анализ позволяет ответить на вопрос каков же для молодых женщин реальный режим низкого риска УА (с указанием доз и частоты потребления алкогольных напитков) с учётом относительного риска возникновения гипергликемических НОУ.

Согласно шкалы теста «AUDIT» режимом низкого риска УА считается [1, 2, 16] набранный респондентом (независимо от его пола) балл менее 8 (1-7 баллов), а дозой низкого риска: не более 20 г этанола для мужчин и 10 г этанола для женщин не более 5 дней в неделю при минимуме 2 дней в неделю без алкоголя (т.е. 100 г/неделю и 400 г/месяц или 50 г/неделю и 200 г/месяц для лиц мужского или женского пола соответственно).

Как следует из данных, представленных в таблице 3, режимом низкого риска УА с учётом выявленных гипергликемических НУО у молодых женщин можно считать только 1 балл, набранный участницами исследования по шкалы теста «AUDIT». Из 27 девушек, УА и набравших 1 балл по шкале теста «AUDIT», только у 1-й выявлена НГН. У них (молодых женщин, набравших по шкале теста «AUDIT» 1 балл) не выявлено различий к нулевой гипотезе об отсутствии НУО в своей группе (УА №1), а также к аналогичному показателю группы контроля (19 девушек-трезвенниц, среди которых также был 1 случай НГН). Рассчитанная для них же (респонденток 1-й группы – УА №1) сила связи между фактором риска (режимом УА – баллом теста «AUDIT») и возникновением гипергликемических НОУ является несущественной, так как нормированное значение коэффициента Пирсона С=0,065.

Для всех остальных девушек (74 участницы) с разными режимами УА (группы №3-7) и даже в общей группе УА молодых женщин (УА №2, 101 респондентка) выявлены достоверные различия к нулевой гипотезе в каждой из этих шести групп (от №2 до №7 включительно), а также к аналогичному показателю группы контроля (девушек-трезвенниц) и группы №1. Рассчитанные для респонденток этих шести групп УА (№2-7) связи между баллом теста «AUDIT» (режимом УА) и возникновением гипергликемических НУО были существенными: слабыми (нормированное значение коэффициента Пирсона ($C_{\text{норм. Пирсона}}$) для группы №2 составило 0,196); средней силы (от $C_{\text{норм. Пирсона}}$=0,278 до $C_{\text{норм. Пирсона}}$=0,338 для групп № 3, 4, 6 и 7) или сильными ($C_{\text{норм. Пирсона}}$=0,674 для группы №5). Относительный риск возникновения гипергликемических НУО для этих 74 УА молодых женщин, набравших по шкале теста «AUDIT» 2-17 баллов, составил 4,878 раза, т.е. он был во столько же раз (или на 387,8%) выше по отношению к абсолютному риску в контрольной группе трезвенниц.

Таблица 3. Сила связи между показателями употребления этанола (режимом, дозами разовой и месячной, длительностью трезвого состояния) и распространённостью гипергликемических нарушений углеводного обмена среди молодых женщин (120 человек)

Группа	БТА	N	НОУ: n	НОУ: доля в %; $M_C \pm m_{KB}$	*▼Δ – значимость различий и сила связи между БТА и НУО: *–к «0» гипотезе в своей группе	▼– к группе Конт. (вып. неравенства)	Δ– к группе УА №1 по χ^2; df=1	сила связи (БТА – НУО)
Конт. Тр	0	19	1	5,3±0,86	χ^2=1,027; p=0,311	-	χ^2=0,065;p=0,799	С=0,065; несущественная
УА, №1	1	27	1	3,7±0,49	χ^2=1,019; p=0,313	1,6>3,4; не выполнено	-	
УА, №2	1-17	101	20	19,8±1,5*▼Δ	*χ^2=22,20;p<0,001	▼8,4>3,4выполнено	Δχ^2=4,237;p=0,040	С=0,196; слабая
УА, №3	2	22	5	22,7±3,6*▼Δ	*χ^2=5,641;p=0,018	▼4,7>3,4выполнено	Δχ^2=4,083;p=0,044	С=0,338; средняя
УА, №4	2-17	74	19	25,7±2,3*▼Δ	*χ^2=21,80;p<0,001	▼8,3>3,4выполнено	Δχ^2=6,014;p=0,015	С=0,278; средняя
УА, №5	3-17	52	14	26,9±2,8*▼Δ	*χ^2=16,18;p<0,001	▼7,4>3,4выполнено	Δχ^2=6,229;p=0,013	С=0,674; сильная
УА, №6	4-17	39	13	33,3±4,2*▼Δ	*χ^2=15,60;p<0,001	▼6,5>3,4выполнено	Δχ^2=5,528;p=0,019	С=0,303; средняя
УА, №7	5-17	30	10	33,3±4,8*▼Δ	*χ^2=12,00;p<0,001	▼5,7>3,4выполнено	Δχ^2=5,328;p=0,021	С=0,326; средняя

Группа	Доза этанола	N	НОУ: n	НОУ: доля в %; $M_C \pm m_{KB}$	*▼Δ – значимость различий и сила связи между дозами УА и НОУ: *– к «0» гипотезе в своей группе	▼– к группе Конт. (вып. неравенства)	Δ–к группе УА№8 (вып. неравенства)	сила связи (дни трезвости –НОУ)
Конт. Тр	0	19	1	5,3±0,86	χ^2=1,027; p=0,311	-	0,7>3,5; не выполнено	С=0,030; Несущественная
УА, №8	≤20	16	1	6,3±1,12	χ^2=1,032; p=0,310	0,7>3,5; не выполнено	-	
УА, №9	21-60	36	6	16,7±2,0*▼Δ	*χ^2=6,545;p=0,011	▼5,2>3,4выполнено	Δ4,5>3,5; выполнено	С=0,227; средняя
УА,№10	≥61	49	13	26,5±2,9*▼Δ	*χ^2=14,99;p<0,001	▼7,0>3,4 выполнено	Δ6,5>3,5; выполнено	С=0,325; средняя

Группа	Дней трезвости	N	НОУ: n	НОУ: доля в %; $M_C \pm m_{KB}$	*▼Δ – значимость различий и сила связи между днями трезвости и НОУ: *–к «0» гипотезе в своей группе	▼– к группе Конт. (вып. неравенства)	Δ– к группе УА №11 по χ^2; df=1	сила связи (дни трезвости –НОУ)
Конт. Тр		19	1	5,3±0,86	χ^2=1,027; p=0,311	-	χ^2=0,04 0;p=0,842	С=0,040; Несущественная
УА,№11	≥32	30	2	6,6±0,86	χ^2=2,069; p=0,151	1,1>3,4; не выполнено	-	
УА,№12	≤31	71	18	25,4±2,3*▼Δ	*χ^2=15,39;p<0,001	▼8,2>3,4выполнено	Δχ^2=4,545p=0,034	С=0,219; средняя

Примечание: УА – употребляющие алкоголь молодые женщины. КВ – коэффициент вариации. Конт. Тр. – контрольная группа (трезвенницы – не употребляющие алкоголь девушки). БТА – балл теста «AUDIT», которым оценивали режим употребления алкоголя. Доза УА – количество употребленного алкоголя дано в пересчёте на абсолютный этанол, содержащийся в алкогольных напитках (доза этанола – мл/месяц). НОУ – нарушения обмена углеводоыо (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет). N – число молодых женщин в группе, n – число девушек с гипергликемическим НУО. С – нормированное значение коэффициента Пирсона при оценке силы связи между фактором риска (алкоголем) и возникновением гипергликемических НОУ у респондентов

Таким образом, несущественный (минимальный) риск возникновения гипергликемических НУО в случае употребления алкогольных напитков имеют молодые женщины, набирающие по шкале теста «AUDIT» не более 1 балла, который и следует рекомендовать к рассмотрению в качестве режима низкого риска УА.

Анализ дозы низкого риска УА показал, что в качестве таковой можно рассматривать месячную дозу 20 мл в пересчёте на абсолютный этанол (табл. 3). Среди 16 респонденток с таким или меньшим объёмом потребляемого этанола (группа №8) только у одной было выявлено НГН.

Таким образом, распространённость гипергликемических НОУ у них составила 6,3%. У них же (представительниц 8-й группы УА) не выявлено различий к нулевой гипотезе в своей группе (χ^2=1,032; p=0,310 при df=1), а также к показателю распространённости гипергликемических НУО группы контроля (5,3% – один случай НГН на 19 девушек-трезвенниц). Рассчитанная для респонденток 8-й группы (УА №8) сила связи между месячной дозой потреблённого этанола и возникновением гипергликемических НОУ является несущественной, так как $C_{норм.\ Пирсона}$=0,030, а относительный риск к группе контроля составил 1,188 раза, т.е. был всего лишь на 18,8% выше.

Среди 36 участниц, употребляющих этанол в дозах от 21 до 60 мл/мес (группа №9) было выявлено 6 случаев НОУ (2 НГН, 2 НТГ и 2 СД) с распространённостью 16,7%; а среди 49 девушек, потребляющих более 60 мл этанола в месяц (группа №10), таких случаев было уже13 (6 НГН, 6 НТГ и 1 СД) с долей 26,5%. Для участниц этих двух групп (УА №9 и УА №10) с месячными дозами потребления этанола более 20 мл обнаружены достоверные различия к нулевой гипотезе, а также к показателю распространённости гипергликемических НОУ группы контроля (5,3% среди девушек-трезвенниц) и группы №8, УА в месячной дозе не более 20 мл абсолютного этанола. Рассчитанные для них же (респонденток этих двух групп УА: №9 и №10) связи между месячной дозой потреблённого этанола и возникновением гипергликемических НОУ были существенными и средней силы ($C_{норм.\ Пирсона}$=0,227 и $C_{норм.\ Пирсона}$=0,325 соответственно), а относительный риск их развития был в 3,167 раза (на 216,7%) и в 3,984 раза (на 298,4%) выше, чем в контрольной группе трезвенниц. Таким образом, дозой низкого риска потребления этанола женщинами из-за угрозы возникновения у них гипергликемических НОУ следует признать дозу, составляющую в пересчёте на абсолютный этанол не более 20 мл/месяц (≤20 мл этанола/месяц). Подтверждением указанного факта являются результаты анализа влияния длительности периода без УА молодыми женщинами на развитие у них НОУ.

Редкий, эпизодический приём алкогольных напитков молодыми женщинами с частотой менее 1 раза в месяц, когда длительность периода трезвости у них (представительниц группы УА №11) превышает 31 день, не оказывает существенного влияния на распространённость гипергликемических НОУ среди них (табл. 3) – 6,6% (2 случая НГН из 30 наблюдений у девушек редко УА (χ^2=2,069; p=0,151 при df=1 для нулевой гипотезы в своей группе)). Эта распространённость гипергликемических НОУ (6,7%) у респонденток 11-й группы не существенно в 1,267 раза выше (относительный риск их развития) аналогичного показателя (5,3%) у девушек-трезвенниц. Среди 71 участниц, у которых длительность периода трезвости была менее 31 дня, что предполагает употребление ими алкогольных напитков периодически с частотой 1 раз/месяц и чаще (группа УА №12) было выявлено 18 случаев НОУ (7 НГН, 8 НТГ и 3 СД) с распространённостью 25,4%. Для участниц этой 12-й группы, УА периодически, обнаружены достоверные различия к нулевой гипотезе (χ^2=15,392; p<0,001 при df=1), а также к показателю распространённости гипергликемических НОУ группы контроля ($\chi^2_{с\ поправкой\ на\ правдопообие}$=4,545; p=0,034 при df=1) и группы №11 ($\chi^2_{между\ группами\ 11и12}$=15,392; p<0,001 при df=1). Рассчитанные для них же (респонденток 12-й группы, УА периодически – 1 раз/месяц и чаще) связь между длительностью трезвого состояния (1-31 сутки) и возникновением гипергликемических НУО была существенной и средней силы ($C_{норм.\ Пирсона}$=0,279), а относительный риск их развития был в 4,792 раза (на 379,2%) выше, чем среди трезвенниц.

Таким образом, дозой низкого риска эпизодического (редкого, менее 1 раза в месяц) потребления алкоголя молодыми женщинами из-за угрозы возникновения у них гипергликемических НОУ следует признать дозу, составляющую в пересчёте на абсолютный этанол не более 20 мл/мес, но никак не 10 г/раз 5 раз/нед (что в пересчете на неделю или месяц составит соответственно 50 г/неделю или 200 г/мес), указанных в Инструкции №203-1213 [1].

Обсуждение результатов исследования

Алкоголь (этанол) традиционно рассматривается как важный независимый фактор, вызывающий развитие гипогликемических НОУ после его употребления за счёт блокады процессов глюконеогенеза и снижения запасов гликогена в клетках [2, 11]. Вопрос о его роли в развитии НОУ, особенно, среди молодежи оставался до сих пор открытым [11, 18]. Это касалось, прежде всего, «режима низкого риска» употребления алкоголя, который оценивается по шкале теста «AUDIT» баллом менее 8 [1, 2, 16].

Анализ СГвЦКК натощак в состоянии функционального покоя после ночного сна показал, что у респондентов УА уровень базальной гликемии в 65,3±4,7% случаев (p<0,001) среди девушек и 46,5±7,6% (p<0,001) среди юношей превышал пороговый уровень стимуляции секреции инсулина, что может способствовать повышенному выделению этого гормона бета-клетками и снижению чувствительности инсулинзависимых тканей к его воздействию. У молодых лиц УА в 18,6±5,9%

(P<0,01) случаев среди юношей и в 25,7±4,3% (P<0,001) среди девушек СГвЦКК натощак в состоянии функционального покоя было 5,1 ммоль/л или выше. При таком уровне базальной гликемии (5,1-6,0 ммоль/л) натощак у людей в возрасте 35-84 лет может быть верифицирован СД в 47,2% случаев [8], что подтверждается и результатами наших исследований с поправкой на возраст респондентов (табл. 4).

Анализ СГвЦКК натощак у большинства молодых респондентов обоих полов показано наличие нормогликемии (149 человек из 173, с долей 86,1%), НОУ выявлены у 24 человек (т.е. их доля составила 13,9%): в том числе гипогликемия у 4 респондентов (с долей – 2,3 %) и гипергликемия у 20 молодых людей (с долей – 11,6%). Выявленные распределения долей респондентов с гипо-, нормо- и гипергликемиями в общей когорте были статистически значимыми (χ^2=25,789; p<0,001 при df=2). Распространённость нормогликемии и гипергликемии не зависели от пола испытуемых и встречалась примерно с одинаковой частотой как среди девушек (85,8% и 12,5% случаев соответственно), так и среди юношей (с долями 86,8% и 9,4% соответственно). Распространённость гипогликемии (коэффициент вариации – С) среди юношей составила 3,8±0,37% и была значимо выше (в 2,24 раза), чем среди девушек (С=1,7±0,11%; неравенство 5,440>3,122 выполнено, что указывает на достоверность различий доли гипогликемий у молодых людей разного пола). В результате комплексного анализа СГвЦКК натощак и во время ПТТГ были установлены следующие факты о распространённости разных видов гипергликемических НОУ среди молодежи УА и ведущей трезвый образ жизни. Так, среди трезвенников выявлен только один случай НГН и отсутствие среди них лиц с НТГ или с СД (табл. 4), что указывает на его незначимость для распространённости различных видов гипергликемий в этой группе (χ^2=1,018; p=0,314 при df=1). Среди молодежи УА выявлены случаи НГН у 19 человек (в 7 случаях в сочетании с НТГ или СД), НТГ у 11 молодых лиц (в том числе у 5 из них в сочетании с НГН) и СД у 4 респондентов (в 2-х случаях в сочетании с НГН), что указывает на очень существенную значимость (у 27 из 144 человек УА) разных видов гипергликемических нарушений углеводного обмена и повышенную глюкозотолерантность клеток и тканей выпивающих респондентов (χ^2=29,793; p<0,001 при df=3).

Следует отметить, что для более ранней и более широкой диагностики глюкозотолерантности (в том числе, и для выявления скрытого СД) рекомендуется [10, 12, 15] сохранять полный анализ сахарной кривой при проведении ПТТГ, а также проводить расчёт ряда гликемических коэффициентов: Бодуэна-Покровского ($К_{Б-П}$), Рафальского ($К_Р$) и Сокольникова ($К_С$).

Повышение этих коэффициентов (гипергликемического ($К_{Б-П}$), гипогликемического ($К_Р$) и метаболического ($К_С$)) отражает не только возрастание толерантности клеток и тканей организма к глюкозе и риска развития преддиабета и/или СД, но и состояние механизмов (напряжение для одних и/или угнетение других) регуляции гликемии.

Результаты анализа гликемических кривых, расчетов гликемических коэффициентов при ПТТГ и распространённости их нарушений (повышенные $К_{Б-П}$, $К_Р$, $К_С$) в указанных группах молодежи показали существенные различия между ними, обусловленные как их отношением к УА, так и половой принадлежностью респондентов. Например, средняя величина гипергликемического коэффициента ($К_{Б-П}$) у большинства трезвенников (у 20 из 29 человек) соответствовала норме (табл. 4), что свидетельствует о нормальном тонусе симпатического отдела автономной нервной системы (АНС), адекватной функции всасывания глюкозы из кишечника и нормальной функции печени по её запасанию в виде гликогена [10-12, 15]. У большинства респондентов УА – в 75,2% случаев среди девушек и у 58,1% юношей (табл. 4), – имело место повышение СГвЦКК при ПТТГ более чем на 75%, т.е. выше нормы. Высокий $К_{Б-П}$ у респондентов УА отражает повышенный тонус у них симпатического отдела АНС, достаточно быстрое поступление глюкозы в кровь после её перорального приёма и торможение механизмов её захвата клетками и образование глткогена в них. Повышенные $К_Р$ и $К_С$, выявленные у большинства из этих же трезвых респондентов, свидетельствуют о недостаточном тонусе парасимпатического отдела АНС, нарушениях секреции инсулина и/или его влияния (слабом) на клетки-мишени, что препятствует эффективному усвоению глюкозы клетками и её накоплению в крови (т.е. гипергликемии из-за глюкозотолерантности). По мере возрастания распространённости выявления глюкозо-толерантности по гликемическим коэффициентам группы респондентов располагаются в следующем порядке: юноши трезвенники (0-10%); девушки-трезвенницы (42,3-57,9%); молодые УА мужчины (53,5-65,1%); молодые УА женщины (71,3-80,2%). Таким образом, относительный риск развития первичных проявлений глюкозотолерантности, выявляемый по распространённости повышенных гликемических коэффициентов, достоверно (в 1,39 (p=0,035) – 6,51 (p=0,002) раза) выше среди молодых лиц УА, особенно среди девушек. Так, уже у молодых трезвенниц имеет место напряжение механизмов регуляции углеводного обмена.

Таблица 4. Сравнение распространённости разных видов нарушений обмена углеводов (НОУ) среди молодёжи, не употребляющей (трезвенников) и употребляющей алкоголь (УА)

Показатель нарушения углеводного обмена	Достоверность различий между группами 1-4 обозначена символами: «——» и «▼»	Распространённость (доля ($C±m_C$) или коэффициент вариации ($C±m_{KB}$)) НОУ среди девушек (n=120) и юношей (n=53) с разным отношением к алкоголю:							
		трезвенники ($_{тр}$), n = 29 :				употребляющие алкоголь ($_{УА}$), n = 144			
		молодые женщины ($Ж_{тр}$), группа №1, n=19		молодые мужчины ($М_{тр}$), группа №2, n=10		женщины ($Ж_{УА}$), «AUDIT» 1-17 б группа №3, n=101		мужчины ($М_{УА}$), «AUDIT» 1-17 б группа №4, n=43	
		n	%; $C±m_C(m_{КВ})$	n	%;$C±m_C(m_{КВ})$	n	%;$C±m_C(m_{КВ})$	n	%; $C±m_C(m_{КВ})$
Гипогликемия	$Ж_{тр}$ 1 — 2 $М_{тр}$ $Ж_{УА}$ 3 — 4 $М_{УА}$	1	$5,3_{±5,12(0,86)}$▼▼ 6,2>4,0; ▼p_{1-2}<0,05 4,9>3,4; ▼p_{1-3}<0,05	0	0▼▼▼ 12>4; ▼p_{2-3}<0,05 6,4>4; ▼p_{2-4}<0,05	1	$1,0_{±0,99(0,08)}$▼▼▼ t_c=1,010; p>0,05 7,3>3,2; ▼p_{3-4}<0,05	2 (1+1)	$4,7_{±3,22(0,50)}$ ▼▼ t_c=0,730; p>0,05 0,8>3,4; p_{1-4}>0,05
НГН + НТГ (НГН/НТГ) + СД (НГН/СД)	$Ж_{тр}$ 1 — 2 $М_{тр}$ $Ж_{УА}$ 3 — 4 $М_{УА}$	1	$5,3_{±5,12(0,86)}$ ▼▼▼ 6,2>4,0; ▼p_{1-2}<0,05 ▼t_{1-3}=2,238; p<0,05	0	0▼▼▼ ▼t_{2-3}=4,987; p<0,01 ▼t_{2-4}=2,895; p<0,01	20	$19,8_{±3,97(1,45)*}$▼▼ *t_c=2,494; p<0,01 1,5>3,2; p_{3-4}>0,05	7	$16,3_{±5,63(1,79)}$▼▼ t_c=1,448; p>0,05 5,5>3,4; ▼p_{1-4}<0,05
Повышенный коэффициент Бодуэна-Покровского: $g_{max}>g_0$ на 75%	($Ж_{тр}$)1 — 2($М_{тр}$) ($Ж_А$)3 — 4($М_А$)	9	47,4±11,5*▼▼ *t_c=4,122; p=0,000 ▼t_2=4,122; p=0,000 ▼$χ^2_3$=6,02; p=0,015 $χ^2_4$=0,617; p=0,433	0	0▼▼▼ ▼t_1=4,122; p=0,000 ▼t_3=17,49; p=0,000 ▼t_4=7,747; p=0,000	76	75,2±4,3*▼▼▼ *t_c=17,488; p=0,000 ▼$χ^2_1$=6,02; p=0,015 ▼t_2=17,488; p=0,000 ▼$χ^2_3$=4,215; p=0,041	25	58,1±7,5*▼▼ *t_c=7,747; p=0,000 $χ^2_1$=0,617; p=0,433 ▼t_2=7,747; p=0,000 ▼$χ^2_3$=4,215; p=0,041
Повышенный коэффициент Рафальского: $g_{90}>g_0$ в 1,3 раза или $g_{120}>g_0$ в 1,04 раза	($Ж_{тр}$)1 — 2($М_{тр}$) ($Ж_А$)3 — 4($М_А$)	11	57,9±11,3* *t_c=5,124; p=0,000 ▼$χ^2_2$=6,196; p=0,013 $χ^2_3$=1,345; p=0,247 $χ^2_4$=0,103; p=0,748	1	10,0±9,5▼▼▼ t_c=1,053; p>0,05 ▼$χ^2_2$=6,196; p=0,013 ▼$χ^2_3$=15,18; p<0,001 ▼$χ^2_4$=6,193; p=0,013	72	71,3±4,5*▼▼ *t_c=15,84; p=0,000 $χ^2_1$=1,345; p=0,247 ▼$χ^2_2$=15,18; p<0,001 ▼$χ^2_4$=4,256; p=0,040	23	53,5±6,9*▼ *t_c=7,754; p=0,000 $χ^2_1$=0,103; p=0,748 ▼$χ^2_2$=6,193; p=0,013 ▼$χ^2_3$=4,256; p=0,040
Повышенный коэффициент Сокольникого: $(g_{max}- g_0)/(g_{max}- g_{min}) > 1$	($Ж_{тр}$)1 — 2($М_{тр}$) ($Ж_А$)3 4($М_А$)	11	57,9±11,3*▼▼ *t_c=5,124; p=0,000 ▼$χ^2_2$=6,196; p=0,013 ▼$χ^2_3$=4,447; p=0,035 $χ^2_4$=0,294; p=0,588	1	10,0±9,5▼▼▼ t_c=1,053; p>0,05 ▼$χ^2_1$=6,196; p=0,013 ▼t_3=6,815; p=0,000 ▼t_4=4,592; p=0,000	81	80,2±4,0*▼▼ *t_c=20,05; p=0,000 ▼$χ^2_1$=4,447; p=0,035 ▼t_2=6,815; p=0,000 $χ^2_4$=3,729; p=0,054	28	65,1±7,3*▼ *t_c=8,918; p=0,000 $χ^2_1$=0,294; p=0,588 ▼t_2=4,592; p=0,000 $χ^2_3$=3,729; p=0,054
Парадоксаль-ный ответ: $g_0>g_{120}$	($Ж_{тр}$)1 — 2($М_{тр}$) ($Ж_А$)3 4($М_А$)	8	42,1±11,3*▼ *t_c=3,726; p<0,005 ▼$χ^2_2$=6,196; p=0,013 ▼$χ^2_3$=4,447; p=0,035 $χ^2_4$=0,866; p=0,353	9	90,0±9,5*▼▼▼ *t_c=9,474; p=0,000 ▼$χ^2_1$=6,196; p=0,013 ▼t_3=6,809; p=0,000 ▼$χ^2_4$=9,947; p=0,002	20	19,8±4,0*▼▼ *t_c=5,767; p<0,001 ▼$χ^2_1$=4,447; p=0,035 ▼t_3=6,809; p=0,000 $χ^2_4$=3,729; p=0,054	15	34,9±7,3▼ t_c=4,781; p=0,000 $χ^2_1$=0,866; p=0,353 ▼$χ^2_2$=9,947; p=0,002 $χ^2_3$=3,729; p=0,054

Примечание: СГвЦКК – содержание глюкозы в цельной капиллярной крови; СПТТГ – стандартный пероральный тест на толерантность к глюкозе; СД – сахарный диабет. t – коэффициент Стьюдента для оценки достоверности распространённости показателей нарушения углеводного обмена в своей группе по отношению к нулевой гипотезе (t_c), а также достоверности различия соответствующих показателей между группами ($t_{1,2,3,4}$); $χ^2$ – Хи-квадрат Пирсона для оценки достоверности различия соответствующих показателей нарушения углеводного обмена между группами ($χ^2_{1,2,3,4}$); *– различия достоверны в своей группе по отношению к нулевой гипотезе об отсутствии нарушений углеводного обмена у испытуемых; ▼– различия достоверны в показателях углеводного обмена между группами молодых женщин, употребляющих алкоголь в различных дозах и набравших соответствующий балл по «аудит», а также трезвенниц. g_0 – СГвЦКК перед приёмом 75 г глюкозы; g_{30} – СГвЦКК через 30 мин. после приёма глюкозы; g_{60} – СГвЦКК через 60 мин. после приёма глюкозы; g_{90} – СГвЦКК через 90 мин. после приёма глюкозы; g_{120} – СГвЦКК через 120 мин. (2 ч.) после приёма глюкозы; g_{max} – наибольшее СГвЦКК через 30 или 60 мин. (выбор большего показателя из двух: g_{30} или g_{60}) после приёма глюкозы. g_{min} – наименьшее СГвЦКК через 90 или 120 мин. (выбор меньшего показателя из двух: g_{90} или g_{120}) после приёма глюкозы

Об этом свидетельствуют достоверно более высокая распространённость среди самих трезвенниц повышенных $К_С$ (57,9%; p<0,001), $К_{Б-П}$ (на 47,4%, p<0,001) и $К_Р$ (в 5,8 раз, p=0,013), а также в 2,1 раза (p=0,013) сниженная распространённость у них парадоксального ответа по сравнению с мужчинами трезвенниками (табл. 4). Указанные факты повышения гликемических коэффициентов выше верхних границ нормы и их большой распространённости среди девушек-трезвенниц (табл. 4) свидетельствуют о наличии у части из них глюкозотолерантности и её широкой распространённости среди молодых женщин. Аналогичные результаты представлены и в других исследованиях [6, 8]. Можно предполагать, что это обусловлено действием женских половых гормонов на состояние переносчиков глюкозы в клетках-мишенях как подготовка к вынашиванию плода и необходимости поддержания должного уровня гликемии не только для глюкозозависимых тканей своего организма, но и при необходимости для всех клеток и тканей нового организма.

Выводы

1. В результате комплексного анализа СГвЦКК натощак и во время ПТТГ установлена незначимость распространённости разных видов гипергликемических нарушений углеводного обмена (только 1 случай НГН /5,3%/) у молодых женщин-трезвенниц (χ^2=1,029; p=0,311 при df=1) и выраженная значимость их распространённости среди девушек УА (χ^2=22,432; p<0,001 при df=3), а именно: удельного веса случаев НГН 12,9% (у 13 человек), НТГ 7,9% (у 8 лиц, в том числе у 4 из них в сочетании с НГН) и СД 3,0% (у 3 респонденток).
2. Режимом низкого риска УА с учётом выявленных гипергликемических НОУ у молодых женщин следует считать только 1 балл, набранный по шкале теста «AUDIT», так как рассчитанная сила связи между этим фактором риска (режимом УА) и их удельным весом в 3,7% (1 случай НГН из 27 наблюдений) является несущественной (нормированное значение коэффициента Пирсона C=0,065). Для всех остальных девушек (74 участницы) с разными режимами УА (от 2 до 17 баллов, набранных по шкале теста «AUDIT») риски возникновения гипергликемических НОУ были существенными и в среднем в 4,878 раза превышали абсолютный риск в контрольной группе трезвенниц.
3. Дозой низкого риска эпизодического (менее 1 раза в месяц) потребления алкоголя молодыми женщинами из-за угрозы возникновения у них гипергликемических НОУ следует признать дозу, составляющую в пересчёте на абсолютный этанол не более 20 мл/месяц (но никак не 10 г/раз 5 раз/неделю, что в пересчете на неделю или месяц составит, соответственно, 50 г/неделю или 200 г/месяц, указанных в Инструкции №203-1213).
4. Подтверждены представления о необходимости сохранения полного анализа сахарной кривой при проведении ПТТГ и расчёта ряда гликемических коэффициентов для более ранней и более широкой диагностики глюкозотолерантности. Распространённость глюкозотолерантности по результатам расчётов гликемических коэффициентов колеблется от 10,0% (у юношей) до 57,9% (у девушек) случаев среди молодых трезвенников и достоверно расширяется среди УА молодёжи: до 53,5% у юношей (χ^2=9,947; p=0,002; df=1) и до 80,2% у девушек (χ^2=4,447; p=0,035; df=1).
5. Установлено, что в 65,3±4,7% (p<0,001) среди девушек УА СГвЦКК натощак превышало пороговый уровень стимуляции секреции инсулина, что может способствовать повышенному выделению этого гормона бета-клетками, приводящему к снижению чувствительности инсулинзависимых тканей к его воздействию. Об этом свидетельствуют достоверно более высокий прирост гликемии во время проведения ПТТГ и большая распространённость повышенных гликемических коэффициентов у трезвых респондентов.

Литература (references)

1. Гаргун Ю.В. Алгоритм клинической диагностики алкогольной болезни печени. Инструкция по применению. Утверждена 5 декабря 2013 г. Регистрационный №203-1213. – Минск, 2013. – 11 с. [Gargun Yu.V. *Algoritm klinicheskoy diagnostiki alkogol'noy bolezni pecheni._ Instruktsiya po primeneniyu.* Algorithm for the clinical diagnosis of alcoholic liver disease. Instructions for use. Approved on December 5, 2013. Registration N.203-1213. – Minsk, 2013 . – 11 p. (in Russian)]

2. Алкоголизм: Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Иванца, М.А. Винниковой. – М.: ООО «Издательство «МИА», 2011. – 856 с. [*Alkogolizm: Rukovodstvo dlja vrachej.* Alcoholism: A guide for doctors / ed. by N.N. Ivants, M.A. Vinnikova. – Moscow: OOO "Publishing house "MIA", 2011. – 856 p. (in Russian)]
3. Быковская Т.Ю. Распространенность сахарного диабета 2 типа и эффективность дополнительной диспансеризации по диабету среди трудоспособного населения в ростовской области // Фундаментальные исследования. – 2011. – №9-1. – С. 25-28. [By`kovskaya T.Yu. *Fundamental`ny`e issledovaniya.* Fundamental study – 2011. – N9-1. – P. 25-28. (in Russian)]
4. Власенко В.И. Психофизиология: методологические принципы профессионального психологического отбора / Под ред. В.А. Переверзева. – Минск, 2005. – 244 с. [Vlasenko, V.I. *Psihofiziologija: metodologicheskie principy professional'nogo psihologicheskogo otbora.* Psychophysiology: methodological principles of professional psychological selection. – Minsk, 2005. – 244 p. (in Russian)]
5. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 160 с. [Dedov I.I., Kuraeva T.L., Peterkova V.A. *Saxarny`j diabet u detej i podrostkov.* Diabetes mellitus in children and adolescents. – Moscow: GEOTAR-Media, 2007. – 160 p. (in Russian)]
6. Древаль А.В., Мисникова И.В., Барсуков И.А. Влияние возраста и массы тела на уровень глюкозы в плазме крови при пероральном тесте на толерантность к глюкозе у лиц без нарушений углеводного обмена // Терапевтический архив. – 2009. – №10. – С. 34-38. [Dreval` A.V., Misnikova I.V., Barsukov I.A. *Terapevticheskij arxiv*. Therapeutic archive. – 2009. – N10. – P. 34-38. (in Russian)]
7. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – СПб: Фолиант, 2006. – 432 с. [Zajcev V.M., Liflyandskij V.G., Marinkin V.I. *Prikladnaya medicinskaya statistika.* Applied Medical Statistics. – St. Petersburg: Folliant, 2006. – 432 p. (in Russian)]
8. Залуцкая Е.А., Мохорт Т.В. Сравнительный анализ лабораторных критериев диагностики сахарного диабета 2-го типа // Здравоохранение. – 2009. – №5. – С. 45-48. [Zalutskaya Ye.A., Mokhort T.V. *Zdravookhraneniye.* Healthcare. – 2009. – N5. – P. 45-48. (in Russian)]
9. Кабанов, М.М., Личко А.Е., Смирнов В.М. Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. – Л.: Медицина, 1983. – 310 с. [Kabanov M.M., Lichko A.E., Smirnov V.M. *Metody psihologicheskoj diagnostiki i korrekcii v klinike.* Methods of psychological diagnostics and correction in the clinic. – Leningrad: Medicine, 1983. – 310 p. (in Russian)]
10. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. – Минск: Изд-во «Беларусь», 1982. – 633 с. [Kolb V.G., Kamy`shnikov V.S. *Spravochnik po klinicheskoj ximii.* Handbook of clinical chemistry. – Minsk: Izd-vo "Belarus`", 1982. – 633 p. (in Russian)]
11. Кроненберг Г. М., Мелмед Ш., Полонски К. С., Ларсен П. Р. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. Руководство. Эндокринология по Вильямсу. – М.: Медицина, 2010. – 448 с. [Kronenberg G.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. *Saharnyj diabet i narushenija uglevodnogo obmena. Rukovodstvo. Jendokrinologija po Vil'jamsu.* Diabetes Mellitus and Carbohydrate Metabolism Disorders. – Moscow: Meditsina, 2010. – 448 p. (in Russian)]
12. Лапта С.И., Соловьева О.И. Искусственная нейронная сеть для ранней диагностики сахарного диабета 2 типа // Информационные технологии в медицине. Системы обработки информации. – 2017, Вып.1(147). – С. 147-151. [Lapta S.I., Solov`eva O.I. *Informacionny`e texnologii v medicine. Sistemy` obrabotki informacii. Information technologies in medicine.* Information processing system. – 2017. – N1(147). – P. 147-151. (in Russian)]
13. Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с эндокринологическими заболеваниями». Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 23 августа 2019 года, протокол №90 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь 28.09.2019, 8/34628. [*Ob utverzhdenii klinicheskogo protokola «Diagnostika i lechenie pacientov s e`ndokrinologicheskimi zabolevaniyami». Postanovlenie Ministerstva zdravooxraneniya Respubliki Belarus`, 23 avgusta 2019 goda, protokol №90* // Nacional`ny`j pravovoj Internet-portal Respubliki Belarus` National legal Internet portal of the Republic of Belarus National legal Internet portal of the Republic of Belarus 28.09.2019, 8/34628. (in Russian)]
14. Состояние когнитивных функций у студентов-медиков Беларуси с различным отношением к алкоголю / под ред. В.А. Переверзева. – Минск: БГМУ, 2013. – 167 с. [*Sostoyaniye kognitivnykh funktsiy u studentov-medikov Belarusi s razlichnym otnosheniyem k alkogolyu / Ed. V.A. Pereverzeva.* The state of cognitive functions among medical students of Belarus with different attitudes towards alcohol. – Minsk: BSMU, 2013. – 167 p. (in Russian)]
15. Яровой С.П. Особенности углеводного обмена на фоне бронхиальной астмы и экстрасистолической аритмии у детей / Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т.12, №2. Ч.3(58). – С. 286-288. [S.P. Yarovoy. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik.* Tavrichesky Medico-Biological Bulletin. – 2012, V.12, N2. Ч.3(58). – P. 286-288. (in Russian)]

16. Babor T.F., Biddle-Higgins J.C., Saunders J.B., Monteiro M.G. AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test Guidelines for Use in Primary Care. Second Edition World Health Organization. – Geneva; Switzerland, 2001. – 40 p.
17. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes / American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity // Diabetes Care. – 2004. –V.27, N2. – P. 596-601.
18. Howard A.A., Arnsten J.H., Gourevitch M.N. Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review // Annals of Internal Medicine. – V.140, N3. – P. 211-219.
19. Lee S.-S., Hong O.-K., Ju A. et al. Chronic Alcohol Consumption Results in Greater Damage to the Pancreas Than to the Liver in the Rats // Korean Journal of Physiology and Pharmacology. – 2015. – V.19, N4. – P. 309-318.
20. Talukder M.S.H., Khan A.K.A., Ali S.M.K. et al. Consistency of Fasting Blood Glucose & Oral Glucose Tolerance Test: A hospital based study in Bangladesh. // Journal of Diabetology. – 2010.– V.1, N4. – P. 1-7.

Информация об авторах

Блажко Андрей Сергеевич – ассистент кафедры нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: 220270@mail.ru; BlazhkoAS@bsmu.by

Переверзев Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: Pereverzev2010@mail.ru; PereverzevVA@bsmu.by

Сикорский Анатолий Викторович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент 2-й кафедры детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь: E-mail: sikorsky@bsmu.by

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, заведующий научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Правдивцев Виталий Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pqrstvap@mail.ru

Юреня Елена Васильевна – главный врач УЗ «Минский городской эндокринологический диспансер» г. Минск, Республика Беларусь. E-mail: yureniaalena@gmail.com

Переверзева Елена Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: ElenaVP2015@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.8-00 3.1.24 Неврология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.7

СИНДРОМ ЭЙДИ (СИНДРОМ МИОТОНИЧЕСКОГО ЗРАЧКА) ПРИ МИГРЕНИ С АУРОЙ У ПОДРОСТКА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

© Тадтаева З.Г.[1], Галустян А.Н.[1], Яковлева Е.Е.[1,2]

[1]*ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2*

[2]*ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12*

Резюме

Цель. Рассмотрение вопросов этиологии, патогенеза и клинической картины синдрома Эйди (синдрома миотонического зрачка) при мигрени с аурой на примере клинического наблюдения.

Методика. В статье приведены краткие анатомо-физиологические механизмы регуляции дуги зрачкового рефлекса, сведения об этиологии, клинических проявлениях, диагностике миотонического зрачка Эйди и его взаимосвязи с мигренью.

Результаты. Диагностика синдрома Эйди основана на характерной клинической симптоматике. Важную роль для дифференциальной диагностики играют фармакологические пробы с пилокарпином, свидетельствующие о поражении или денервации парасимпатического ресничного ганглия или постганглионарных волокон. Дополнительные методы исследования использованы для исключения тяжелых сопутствующих заболеваний. Пациентке проведен курс профилактической терапии мигрени, который способствовал значительному урежению приступов головной боли. Предложено продолжение лечение и наблюдение у окулиста.

Заключение. Представлено редкое наблюдение синдрома Эйди у пациентки подросткового возраста с мигренью с аурой. Механизм развития миотонического зрачка при синдроме Эйди связан с поражением или денервацией парасимпатического ресничного ганглия или постганглионарных волокон. Необходимы дополнительные исследования для понимания возможной связи синдрома Эйди и мигрени.

Ключевые слова: синдром Эйди, тонический зрачок, мигрень

ADIE'S SYNDROME (MYOTONIC PUPIL SYNDROME) IN MIGRAINE WITH AURA IN TEENAGE PATIENT (CASE REPORT)

Tadtaeva Z.G.[1], Galustyan A.N.[1], Iakovleva E.E.[1,2]

[1]*St. Petersburg Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2*

[2]*Institute of Experimental Medicine, 197376, St. Petersburg, Akad. Pavlova str., 12. St. Petersburg, Russia*

Abstract

Objective. Consideration of the etiology, pathogenesis and clinical picture of Adie's syndrome (myotonic pupil syndrome) in migraine with aura, presented by own observation.

Method. The article presents brief anatomical and physiological mechanisms of regulation of the pupillary reflex arc, information about the etiology, clinical manifestations, diagnosis of the myotonic pupil of Adie and its relationship to migraine.

Results. The diagnosis of Adie's syndrome is based on the characteristic clinical symptoms. Pharmacological tests with pilocarpine, indicating a lesion or denervation of the parasympathetic ciliary ganglion or postganglionic fibers, play an important role for differential diagnosis. Additional research methods were used to exclude severe concomitant diseases. The patient underwent a course of preventive migraine therapy, which contributed to a significant reduction in headache attacks. It is proposed to continue treatment and follow-up with an ophthalmologist.

Conclusion. A rare case of Adie's syndrome in a teenage patient with migraine with aura is presented. The mechanism of the development of the myotonic pupil in Adie's syndrome is associated with the lesion or denervation of the parasympathetic ciliary ganglion or postganglionic fibers. More research is needed to understand the possible link between Adie's syndrome and migraine.

Keywords: Adie’s pupil, tonic pupil, migraine

Введение

Изучение офтальмологических симптомов имеет важное значение в диагностике неврологических и глазных заболеваний, включая мигрень. При этом большое внимание при нейроофтальмологическом осмотре уделяют изменению формы и величины зрачков, состоянию зрачковых реакций, а также аккомодации и конвергенции, поскольку изменения их функции отражают состояние зрительного анализатора, помогают не только топически локализовать патологический процесс, но и судить о характере заболевания [2, 6].

Величина зрачка зависит от баланса между симпатической и парасимпатической вегетативной иннервации гладких мышц радужки (сфинктера и дилататора зрачка). Расширение зрачка может быть вызвано симпатической стимуляцией мышцы, расширяющей зрачок или снижением функции парасимпатической нервной системы, которая иннервирует мышцу суживающей зрачок [1, 2, 5]. В большей степени величина зрачка поддерживается функцией парасимпатических структур с помощью эфферентных пупилломоторных волокон глазодвигательного нерва, получающих импульс от висцерального ядра Якубовича-Эдингера-Вестфаля (составляющая ядер глазодвигательных нервов). В составе глазодвигательного нерва пупилломоторные волокна входят в глазницу и достигают цилиарный ганглий. Затем постганглионарные парасимпатические волокна в составе коротких цилиарных нервов подходят к сфинктеру зрачка. Помимо сфинктера эти волокна иннервируют цилиарную мышцу, которая обеспечивает аккомодацию глаза. Нарушение парасимпатического пути зрачкового рефлекса приводит к сужению зрачка.

Мышца, расширяющая зрачок имеет симпатическую иннервацию, она играет «поддерживающую» роль в формировании размера зрачка. Симпатический путь трехнейронный. Первый нейрон начинается в гипоталамусе (супраоптическом ядре), проходит через средний мозг и мост мозга и достигает цилиоспинального симпатического центра, состоящим из симпатических клеток боковых рогов C_{VIII} – Th_{II} сегментов спинного мозга, где происходит переключение на второй (преганглионарный) нейрон. Его волокна подходят к клеткам верхнешейного симпатического ганглия. Здесь третий нейрон (постганглионарный) проходит через адвентиционный слой внутренней сонной артерии и кавернозный синус. Затем волокна присоединяются к тройничному нерву и в составе назоцилиарного нерва через глазную щель проникают в глазницу и достигают гладких мышц глаза: мышцы, расширяющей зрачок (дилататора) и мышц Мюллера [5].

Почти 30% здоровых людей имеют разницу в величине зрачков. Патологической ее следует считать при различии в ширине зрачков свыше 0,9 мм. Величина зрачков в норме зависит от многих факторов: освещенности, конституциональных особенностей, возраста, эмоционального фактора, боли и т.д. [2].

Афферентная часть дуги зрачкового рефлекса начинается в ганглиозных клетках сетчатки, импульс по волокнам зрительного нерва нервам, хиазмы и зрительного тракта достигает подкорковых зрительных центров. Перед латеральным коленчатым телом от зрительных трактов отделяются часть волокон и через ручки верхних холмов четверохолмия направляются к среднему мозгу, к задней спайке мозга и заканчиваются в ядрах претектальной области. От претектальной области импульс направляется к парасимпатическим ядрам Якубовича-Эдингера-Вестфаля и в составе нижней ветви глазодвигательного нерва достигает цилиарного ганглия. Постганглионарные парасимпатические волокна в составе коротких цилиарных нервов подходят к сфинктеру зрачка и цилиарной мышце. Оценивается зрачковая реакция и конвергенция.

Синдром Эйди (синонимы: Вейля-Рея-Эйди синдром, Эйди-Холмса синдром, Кевера-Эйди синдром. пупиллотонический псевдотабес, миотонический зрачок, конституциональная арефлексия зрачков) – неврологическое расстройство, которое характеризуется нарушением зрачковых реакций при сохранности реакции на конвергенцию и гипо- или арефлексией сухожильных рефлексов конечностей [2]. Заболеваемость синдромом Эйди составляет 4,7 случаев на 100 тыс. населения [14]. Синдром пупиллотонии, развивающийся при дегенерации клеток ресничного ганглия, предложено английским неврологом Уильямом Эйди в 1932 г.

Первые описания клинических проявлений тонического зрачка принадлежат Nonne, Strasburger и Sanger в 1902 г., но их не рассматривали как самостоятельный синдром. В 1921 г. Behr предложил термин «пупиллотония». В 1926 г. впервые как самостоятельную патологию вегетативной нервной системы описали французские офтальмологи Г.Вейль и Л.Рей, отметив его доброкачественный характер [4]. До 1924 г. в литературе было сорок сообщений о случаях тонических офтальмологических зрачков. В последующие годы Мур, Холмс и Эди добавили в литературу 46 случаев. Синдром Эйди чаще проявляется у молодых женщин в возрасте 25-40 лет, в детском возрасте встречается редко [11, 12].

Клинические проявления синдрома Эйди включают ослабление или утрату прямой и содружественной реакции на свет, аккомодационный парез, сегментарный паралич радужки и гиперчувствительность к денервации. Денервация сопровождается аберрантным восстановлением мышц радужки. Известно, что 97% постганглионарных нейронов, покидающих цилиарный ганглий, иннервируют цилиарную мышцу, которая отвечает за аккомодацию, тогда как 3% этих нейронов иннервируют сфинктер радужки, поэтому реиннервация парасимпатических волокон приводит к восстановлению аккомодации [15].

Полный синдром характеризуется сочетанием тонических зрачков с сухожильной арефлексией. Аномально расширенный зрачок в 80% случаев односторонний, может сочетаться с его деформацией и «червеобразными сокращениями» при его освещении [1] (термин «червеобразные сокращения» принадлежит немецкому офтальмологу Саттлер, 1911 г.). После появились описания «червеобразных движений» и деформация зрачков при синдроме Эйди. Считается, что причиной аномалии сфинктера радужки при синдроме Эйди является сегментарный паралич, связанный с повреждением некоторых постганглионарных нервных волокон в цилиарном ганглии или в коротких цилиарных нервах. Другим клиническим проявлением может быть нечеткость изображения при чтении, связанного с мидриазом и/или нарушением аккомодации [Гусев].

Синдром Эйди чаще проявляется у молодых женщин в возрасте 25-40 лет. В детском возрасте встречается редко. Наблюдается при вирусных инфекциях, включая ветряную оспу, после вакцинации против кори [12], гамартоме орбиты в периоде новорожденности [8]. В настоящее время этиология синдрома Эйди не ясна. Факторами, приводящими к возникновению синдрома Эйди предположительно являются инфекционно-токсические и аутоиммунные заболевания [2, 9]. В большинстве случаев синдром Эйди является идиопатическим доброкачественным состоянием, которое может наблюдаться при многих заболеваниях, связанных с постганглионарным повреждением парасимпатических волокон цилиарного ганглия: травма, опоясывающий лишай, ветряная оспа, сифилис, мигрень, саркоидоз, гигантоклеточный артериит, паранеопластические синдромы [2]. Синдром Эйди может развиваться при сифилисе, амилоидозе, сахарном диабете, болезни Шарко-Мари-Тутта, синдроме Гийен-Барре, а также при патологии в области орбиты с изолированным повреждением цилиарного ганглия или коротких цилиарных нервов [2, 9].

Диагностика. Для диагностики поражения зрачка важную роль играют фармакологические пробы. Гиперчувствительность к денервации подтверждается тестом к пилокарпину. Сужение зрачка на инстилляцию раствором пилокарпина может свидетельствовать о поражении или денервации парасимпатического ресничного ганглия или постганглионарных волокон [16]. Тест на пилокарпин считается положительным, если величина зрачка пораженного глаза сужается более чем на 0,5 мм относительно здорового или если величина зрачка становится меньше исходного размера [6-8]. Инстилляция раствором пилокарпина одновременно является диагностическим и лечебным мероприятием, которая в большинстве случаев не оказывает эффективного воздействия [9, 16]. Изучение офтальмологических симптомов при синдроме Эйди имеет важное значение для диагностики, так как являются основным синдромокомплексом данного состояния. Однако в литературе мало внимания уделяется синдрому Эйди при мигрени. В зарубежной литературе имеются сообщения о сочетании синдрома Эйди с различными вариантами мигрени [10, 13], включая офтальмоплегическую мигрень у девочки 9 лет [11].

Целью исследования являлось обсуждение редкого клинического наблюдения синдрома Эйди при мигрени с аурой.

Методика

Представлено клиническое наблюдение синдрома Эйди (миотонического зрачка) при мигрени с аурой, развившемся в подростковом возрасте. Девочка П, 16 лет обратилась амбулаторно с жалобами на приступообразную головную боль, разницу в величине зрачков. Из анамнеза известно, что впервые приступы интенсивной мигренозной головной боли (7-8 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) возникли в 13 лет с локализацией в височных областях, давяще-пульсирующего характера длительностью 4-6 часов. Почти одновременно с головной болью нарушались поля зрения в виде кратковременной центральной скотомы. Головную боль связывала со школьной нагрузкой и стрессом. С этого же времени появилась анизокория (разница в величине зрачков справа) и нарушение зрачковой реакции на свет.

Анамнез жизни. Родилась в срок, развивалась по возрасту. Травмы головы, судороги отрицает. Наследственный анамнез отягощен по мигрени со стороны матери. Данные объективного исследования. Состояние удовлетворительное. Нормального телосложения. АД 105/60 мм рт.ст., пульс ритмичный – 70/мин. В соматическом статусе патологии не выявлено. Неврологически: сознание ясное, на осмотр реагирует адекватно. Глазные щели D=S, анизокория OD>OS, снижение реакции правого зрачка на свет. Движения глазных яблок в полном объеме. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Лицо симметрично. Нарушения слуха не выявлено, нистагма нет. Язык по средней линии. Парезов нет. Сухожильные рефлексы живые, симметричные, D=S. Менингеальных, патологических рефлексов нет. Координаторных расстройств не выявлено. Чувствительных нарушений нет.

Результаты лабораторных методов исследования. Анализы крови и мочи без патологии. Показатели антител (АТ) к кардиолипину 6,26 отн.ед./мл (N – антител не обнаружено), АТ к фосфолипидам IgM < 0,5 Ед/мл (референсные значения < 10,0); АТ к фосфолипидам IgG 7,4 Ед/мл (референсные значения < 10,0); АТ к бета-2-гликопротеину 1 5,38 отн.ед/мл (референсные значения < 20); глюкоза 5,1 ммоль/л (N), гомоцистеин плазмы крови 7,24 мкмоль/л (N).

Осмотр окулиста в межприступном периоде: анизокория. Прямая реакция на свет ослаблена, содружественная отсутствует. Нарушение аккомодации. Фоновая ангиопатия сетчатки обоих глаз. На глазном дне патологии не выявлено. Нейровизуализационное исследование (МРТ головного мозга): патологических изменений не получено. МР-ангиография интракраниальных артерий: без патологии ЭЭГ: эпилептиформной активности не выявлено

Таким образом, на основании клинико-анамнестических данных поставлен клинический диагноз: мигрень с аурой; сопутствующий диагноз: синдром зрачка Эйди. Рекомендовано совместное наблюдение специалистов, включая невролога и окулиста. Пациентке проведен курс профилактической терапии мигрени, который способствовал значительному урежению приступов головной боли.

Результаты исследования и их обсуждение

Величина зрачка зависит от баланса функций двух гладких мышц радужной оболочки глаза: сфинктера зрачка, суживающей зрачок и дилататора зрачка, расширяющей зрачок, получающих симпатическую и парасимпатическую иннервацию. Расширение зрачка (мидриаз) может быть обусловлено гипоактивностью парасимпатической иннервации мышцы, суживающий зрачок или гиперактивностью мышцы, расширяющей зрачок, имеющей симпатическую иннервацию [2, 5, 9]. Зрачковые реакции и размеры зрачка отражают функциональное состояние активности ствола мозга, ретикулярной формации и глазодвигательного нерва. Асимметрия зрачков может быть физиологической (наблюдается у 20-30% здоровых людей). Наибольшую диагностическую значимость имеет патологическая анизокория при нейрохирургических заболеваниях. Анизокория с нарушением зрачковых реакций и ограничением движений глазных яблок может свидетельствовать о поражении корешка или ствола глазодвигательного нерва при серьезных жизнеугрожающих состояниях (аневризма супраклиноидной части внутренней среднемозговой артерии (ВСА), опухолях головного мозга, тяжелой нейротравме). При этом появление мидриаза и неврологической симптоматики указывает на локализацию патологического процесса на стороне поражения или нарастающий отек мозга и требует оказания неотложных мероприятий.

В клинической практике другими причинами анизокории являются закрытоугольная глаукома, орбитальная гамартома, обширная группа нейропатий, включая синдром Гийена-Барре, миопатии и отравления медикаментами. Инфекционно-токсическое поражение парасимпатического цилиарного ганглия чаще возникает при ветряной оспе, реже при кори, гриппе, инфекционном мононуклеозе и др. [1, 3, 4, 6, 8].

Тонический зрачок Эйди может сочетаться с редким синдромом Росса в виде триады симптомов: тонического зрачка, арефлексии и сегментарным ангидрозом, приводящим к нарушению терморегуляции. Механизм заболевания пока остается неясным [9].

Довольно редко наблюдается эпизодическая асимметрия зрачков при мигрени, которую обозначают термином «доброкачественный эпизодический односторонний мидриаз». Синдром идиопатического эпизодического одностороннего мидриаза представляет собой гетерогенную группу заболеваний, которая проявляется парасимптической недостаточностью сфинктера радужки у одних и симпатической гиперактивностью дилататора радужки у других пациентов. Болеют чаще женщины молодого возраста, страдающие мигренью. При этом анизокория может возникнуть изолированно или во время мигренозного приступа. Длительность эпизодического мидриаза длится от 10 минут до 7 дней и может сопровождаться цефалгией, ипсилатеральным помутнением зрения, болью в области орбиты, светочувствительностью или покраснением глаза во время приступа, что позволило ряду исследователей предположить, что данный синдром может быть вариантом течения офтальмоплегической мигрени [13]. Цилиарная ганглиоплегическая мигрень может представлять собой новую форму мигрени с селективным парасимпатическим парезом [7].

Синдром Эйди является достаточно редким проявлением парасимпатической денервацией/поражением ресничного ганглия или постганглионарных волокон [2, 3, 5]. Впервые возможную взаимосвязь мигрени и тонического зрачка Эйди установил Мэсси в 1981году, выявив значительную семейную отягощенность по мигрени у своих пациентов. Более чем через 10 лет появились единичные сообщения о сочетании мигрени и тонического зрачка Эйди. Клинически синдром характеризуется мидриазом, отсутствием или ослаблением прямой реакции на свет, редко замедлением реакции на аккомодацию [2, 4]. В большинстве случаев мидриаз носит односторонний характер. При полном синдроме Эйди зрачковые тонические реакции сочетаются с гипорефлексией (синдром Холмса-Эйди) [2, 13].

Диагностика тонического зрачка осуществляется инстилляцией раствора пилокарпина в низких концентрациях, который приводит к сужению зрачка на пораженной стороне и не влияет на величину нормального зрачка. В долгосрочной перспективе тонические зрачки становятся миотическими [10].

При морфологическом исследования цилиарного ганглия выявлено обеднение нервных элементов и начальных проявлений дегенеративных изменений в цилиарном и спинальном ганглиях, что объясняет повышенную чувствительность сфинктера радужки к холинергическим средствам вследствии денервации постганглионарных парасимпатических волокон [3, 9, 16].

Этиологическая и патогенетическая взаимосвязь синдрома Эйди с мигренью пока не ясны. Повреждение ресничного ганглия и постганглионарных парасимпатических волокон любой этиологии (прежде всего, инфекционно-токсическое), демиелинизация постганглионарных парасимпатических волокон, участвующих в иннервации внутренних гладких мышц глаза [9], а также выраженная вегетативно-сосудистая дисфункция (при синдроме Росса) и т.д. могут привести к появлению тонического зрачка. Предполагаемой причиной развития тонического зрачка может быть длительный спазм сосудов при длительных приступах мигрени [13]. Однако эта гипотеза кажется маловероятной, так как цилиарный ганглий имеет достаточно богатое кровоснабжение [1, 9]. Необходимы дополнительные исследования для понимания возможной связи синдрома Эйди и мигрени.

Заключение

Представлено редкое наблюдение пациентки подросткового возраста с мигренью с аурой с развившимся синдромом Эйди. Механизм развития миотонического зрачка при синдроме Эйди связан с поражением или денервацией парасимпатического ресничного ганглия или постганглионарных волокон. Необходимы дополнительные исследования для понимания возможной связи синдрома Эйди и мигрени.

Литература (references)

1. Астахов Ю.С., Ангелопуло Г.В., Джалиашвили О.А. Глазные болезни: Для врачей общей практики: Справочное пособие - СПб: СпецЛит, 2001. – 240 с. [Astakhov Yu.S., Angelopulo G.V., Dzhaliashvili O.A. Glaznye bolezni: Dlya vrachei obshchei praktiki: Spravochnoe posobie. Eye diseases: For general practitioners: Reference manual-St. Petersburg: SpetsLit, 2001. – 240 p. (in Russian)]

2. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология. Национальное руководство. – М: «ГЭОТАР», 2019. – 428 с. [Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvortsova V.I. Nevrologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Neurology. National leadership. – Moscow: «GEOTAR», 2019. – 428 p. (in Russian)]
3. Кузнецова П.И., Раскуражев А.А., Танашян М.М. Синдром Эйди // Вестник офтальмологии. – 2019. – Т.135, № 4. – С. 83-85. [Kuznetsova P.I., Raskurazhev A.A., Tanashyan M.M. Vestnik oftal'mologii. Bulletin of Ophthalmology. – 2019. – V.135, N.4. – P. 83-85. (in Russian)]
4. Самойлов В.И. Синдромологическая диагностика заболеваний нервной системы. Руководство для врачей. Том I. – СПб: «Специальная Литература», 1997. – 416 с. [Camoilov V.I. Sindromologicheskaya diagnostika zabolevanii nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlya vrachei. Syndromological diagnostics of diseases of the nervous system. A guide for doctors. Volume I. – St. Petersburg: "Special Literature", 1997 – 416 p. (in Russian)]
5. Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы. Руководство для врачей. – СПб: Издательство Политехника, 2017. – 663 с. [Skoromets A.A., Skoromets A.P., Skoromets T.A. Topicheskaya diagnostika zabolevanii nervnoi sistemy. Rukovodstvo dlya vrachei. Topical diagnostics of diseases of the nervous system. A guide for doctors. – St. Petersburg: Politechnika Publishing House, 2017. – 663 p. (in Russian)]
6. Усанов Е.И., Тадтаева З.Г., Жинкина И.В. Зрительные нарушения у детей с опухолями зрительного бугра // Всеросс.научно-практич. конф. "Проблемы нейрохирургии позвоночника и спинного мозга". – Новосибирск, 1996. – С.179-180. [Usanov E.I., Tadtaeva Z.G., Zhinkina I.V. Zritel'nye narusheniya u detei s opukholyami zritel'nogo bugra // Vseross.nauchno-praktich. konf. "Problemy neirokhirurgii pozvonochnika i spinnogo mozga". Vseross.scientific and practical conference "Problems of neurosurgery of the spine and spinal cord". – Novosibirsk, 1996. – P. 179-180. (in Russian)]
7. Barriga F.J., Lo´pez de Silanes C., Gili P., Pareja J.A. Ciliary ganglioplegic migraine: Migraine-related prolonged mydriasis // Cephalalgia. – 2010. – V.31, N3. – P. 291-295.
8. Brooks-Kayal A.R, Liu G.T, Menacker S.J. et. al. Tonic pupil and orbital glial-neural hamartoma in infancy // American Journal of Ophthalmology. – 1995. – V.119, N2. – P.809-811.
9. Caglayana H.Z.B, Colpakb I.A., Kansub T.A. Diagnostic challenge: dilated pupil // Current Opinion Ophthalmology. – 2013. – V.24. – P. 550-557.
10. Drouet A., De Carvalho A., Mage F. et al. Pupille tonique d'Adie et migraine: Une association fortuite? [Adie's tonic pupil and migraine: A chance association?] // Journal Francais d Ophtalmologie. – 2008. – V.31. – P. 85.
11. Iannetti P., Spalice A., Iannetti L. et al. Residual and persistent Adie's pupil after pediatric ophthalmoplegic migraine // Pediatric Neurology. – V.41, N3. – P. 204-206.
12. Soylev M.F., Saatci O., Kavukcu S., Ergin M. Adie's syndrome in childhood // Acta Paediatrica Japonica. -1997. – V.39. – P. 395-396
13. Tafakhori A., Agh Amoll Aii V., ModAbberni A.F, PourmAhmoodi An H. Adie's pupil during migraine attack: case report and review of literature // Acta Neurologica Belgica. – 2011. – V.111. – P. 66-68
14. Thompson H.S. Adie's syndrome: some new observations // Transactions of the American Ophthalmological Society. – 1977. – V.75. – P. 587- 626.
15. Tompson H.S. Neuro-ophthalmology // Archives of Ophthalmology. – 1971. – V. 86. – P. 462-482
16. Yung J.Y, Hwang J.M, KyungYang H.K. Dilute pilocarpine test for diagnosis of Adie's tonic pupil // Scientific Reports. – 2021. – V.11, N1. – P.10089.

Информация об авторах

Тадтаева Зара Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, врач невролог ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tadtaeva2003@mail.ru

Галустян Анна Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО ««Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.galustean@gmail.com

Яковлева Екатерина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, заведующий отделением клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; научный сотрудник ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: eeiakovleva@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.036 3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.8

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПЕНИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

© Алексеева В.А.[1], Овсянкин А.В.[2], Кузьминова Е.С.[2], Крикова А.В.[1], Крутикова Н.Ю.[1], Зайцева В.М.[1]

[1]*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

[2]*Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Россия, 214031, Смоленск, пр. Строителей, 29*

Резюме

Цель. Провести обзор нормативно-правовой базы, регламентирующей лечебно-профилактические мероприятия у детей и подростков с остеопенией в Российской Федерации, изучить актуальный ассортимент кальцийсодержащих препаратов и препаратов витамина Д.

Методика. Проведен анализ нормативных документов, регламентирующих лечебно-профилактические мероприятия у детей и подростков с остеопенией в Российской Федерации, и контент-анализ кальцийсодержащих препаратов и препаратов витамина Д в справочной документации (Реестр лекарственных средств, 2021) методом описательной статистики.

Результаты. Сохранение и поддержание здоровья молодого населения является важной проблемой Российской Федерации, которая регулируется на всех уровнях законодательства. При остеопении у детей и подростков рекомендован прием витамина Д и кальция, препараты которых представлены в различных пероральных формах. Применение некоторых разрешено с раннего возраста, что дает возможность выбора необходимого лекарства.

Заключение. Благодаря основам законодательства, дети и подростки могут получать своевременную и качественную медицинскую помощь, но в связи с недостаточной освещенностью проблемы остеопороза происходит увеличение количества заболевших. Организация просветительской деятельности, раннее выявление нарушений минерального обмена костной ткани, расширение профилактического направления, а также льготное обеспечение пациентов сделает терапию при остеопорозе доступной для всех слоев населения.

Ключевые слова: остеопения, кальций, дефицит витамина D, дети и подростки, медицинская и фармацевтическая помощь, нормативно-правовая база

PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPENIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN RUSSIA

Alekseeva V.A.[1], Ovsyankin A.V.[2], Kuzminova E.S.[2], Krikova A.V.[1], Krutikova N.Y.[1], Zaitseva V.M.[1]

[1]*Smolensk State Medical University, Krupskoj St., 28, 214019, Smolensk, Russia;*

[2]*Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, prosp. Stroiteley, 29, 214031, Smolensk, Russia*

Abstract

Objective. Conduct a review of the regulatory framework governing treatment and preventive measures with manifestations of osteopenia in children and adolescents in the Russian Federation, study the current range of calcium-containing preparations and vitamin D preparations used in children and adolescents.

Methods. The analysis of regulatory documents governing treatment and preventive measures for children and adolescents with manifestations of osteopenia in the Russian Federation, and content analysis of calcium-containing preparations and vitamin D preparations in the reference documentation (Register of Medicines, 2021) by the method of descriptive statistics.

Results. Preserving and maintaining the health of the young population is an important problem of the Russian Federation, which is regulated at all levels of legislation. For osteopenia in children and adolescents, it is recommended to take vitamin D and calcium, the preparations of which are presented in various oral forms. The use of some is allowed from an early age, which makes it possible to choose the necessary medicine.

Conclusion. Children and adolescents can receive timely and high-quality medical care, but due to insufficient coverage of the problem of osteoporosis, an increase in the number of cases occurs. Organization of educational activities, early detection of bone mineral metabolism disorders, expansion of the preventive direction, as well as preferential provision of patients with osteoporosis this will make therapy available to all segments of the population.

Keywords: osteopenia, calcium, vitamin D deficiency, children and adolescents, medical and pharmaceutical care, regulatory framework

Введение

Заболевания костной системы, в частности, остеопороз – это глобальная пандемия, поражающая детей, мужчин и женщин, не смотря на возраст и национальность. По данным ВОЗ, ежегодно миллионы людей страдают от переломов, которые, в свою очередь, могут повлечь за собой инвалидность и смерть. Лечение заболеваний костей несет высокие экономические затраты для общества в целом. Снизить экономическую нагрузку возможно при раннем выявлении минерального дисбаланса костной ткани и проведении профилактических мероприятий. На 8 февраля 2021 г., нарушения и болезни костно-мышечной системы являются ведущим фактором инвалидизации во всем мире [2]. Согласно данным Росстата на 30 ноября 2020 г. количество зарегистрированных болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани у детей снизилось на 2,50%, в то время как аналогичный показатель у взрослого населения возрос на 1,50%. Раннее их выявление снижает риски тяжести исхода.

«Остеопения», «остеопороз» и «остеомаляция» имеют схожую этиологию у детей. Они проявляются в дефиците витамина D и недостаточности кальция [3]. Первые проявления юношеского остеопороза – это боли в спине и коленных суставах, но они, в большинстве случаев, не являются поводом для обращения к врачу, что в последствии становится предрасполагающим фактором к переломам костей даже при незначительных травмах. Кроме этого, у пациентов обнаруживают сутулость, плоскостопие, нарушение осанки, остеохондропатии скелета. Важный критерий для постановки диагноза – сниженная масса кости [6]. Преимущественным методом оценки плотности кости у детей и подростков является двухэнергетическая рентгеновская абсорбция поясничного отдела позвоночника и всего тела без головы (TLBH – total body less head) [7].

Лечение и профилактика остеопений у детей требует комплексного подхода, который включает употребление продуктов богатых кальцием: молоко, творог, сливки, сыры, минеральная вода, бобовые; физическую активность, а также прием медикаментов, в частности, витамина D [4]. Нормой рекомендованного суточного приема витамина D для детей является диапазон в дозах 1670±295 МЕ/сут. на протяжении 6,3±3,9 мес., в зависимости от возраста и сопутствующих патологий. В частности, на основе регрессионного анализа, было установлено, что у детей в возрасте от 0-1 мес. эффективной дозой витамина D является 740 МЕ/сут и с каждым годом дозировка увеличивается примерно на 93 МЕ/сут [2]. При использовании таких доз нормализуется содержание витамина D и не наблюдается гиперкальциемии. Для детей и подростков старше 10 лет профилактическая доза витамина D составляет 2000 МЕ/сут. При этом прием осуществляется непрерывно, с сентября по июль, в летние месяцы доза сокращается на 50% [1]. Помимо витамина D, необходим совместный прием препаратов, содержащих кальций. Именно этот минерал используется организмом для нормального формирования костной ткани. Единственным источником поступления кальция в организм является пища. Но в связи с его низкой всасываемостью, необходим дополнительный прием. Установлено, что умеренная физическая нагрузка и занятия спортом в юношестве положительно влияют на уровень минеральной плотности кости. По результатам исследования, проведенного в Испании, занятия футболом с раннего возраста положительно влияют на состояния костной прочности в пубертате. При игре в футбол наиболее задействованы поясничный отдел позвоночника, бедренные кости и стопы. Большинство остеопоротических переломов во взрослом возрасте происходит именно в этих участках [9].

Целью работы является проведение обзора нормативно-правовой базы, регламентирующей лечебно-профилактические мероприятия у детей и подростков с остеопенией в Российской Федерации, и изучение актуального ассортимент кальцийсодержащих препаратов и препаратов витамина Д.

Методика

Проведен контент-анализ кальцийсодержащих препаратов в справочной документации (Реестр лекарственных средств, 2021) методом описательной статистики и анализ нормативных документов на всех уровнях законодательства, регламентирующих медико-профилактические, диагностические и лечебные мероприятия для детей и подростков с проявлениями дефицита витамина D в Российской Федерации.

Результаты исследования

Все препараты кальция можно разделить на три группы: монопрепараты, витаминно-минеральные комплексы и кальций в комбинации с витамином Д (рис. 1).

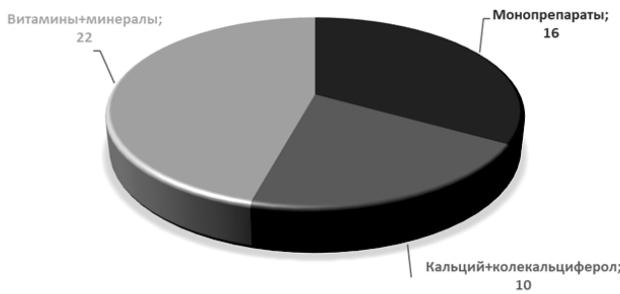

Рис. 1. Препараты кальция, представленные в Реестре лекарственных препаратов на февраль 2021 года.

Пероральные монопрепараты кальция на российском фармацевтическом рынке на 88% представлены российскими производителями в таблетированной форме. Наибольшая доля встречаемой соли в лекарствах составляет кальция глюконат (таб. 1).

Таблица 1. Пероральные монопрепараты кальция (Реестр лекарственных средств, 2021)

Торговое наименование	Международное непатентованное наименование или группировочное (химическое) наименование	Форма выпуска	Страна держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	С какого возраста принимается
Кальция глюконата	Кальция глюконат	Таблетки	Россия	С 3 лет
Кальция глюконата таблетки 0.5 г		Таблетки	Россия	
Кальция глюконат		Таблетки	Россия	
Кальция глюконат-ЛекТ		Таблетки	Россия	
Кальция глюконат		Таблетки	Россия	
Кальция глюконат Велфарм		Таблетки	Россия	
Кальция глюконат		Таблетки	Россия	
Кальция глюконат		Таблетки	Россия	
Кальция глюконат		Таблетки	Россия	
Кальция глюконат Экстратаб		Таблетки жевательные	Россия	
Кальция глюконат		Таблетки	Россия	
Кальция глюконат		Таблетки	Россия	
Кальция глюконат		Таблетки	Россия	
Кальция глюконат Медисорб		Таблетки	Россия	
Кальция глицерофосфат	Кальция глицерофосфат	Таблетки	Украина	С 2 лет
Кальций Сандоз® Форте	Кальция карбонат+Кальция лактоглюконат	Таблетки шипучие	Словения	С 3 лет

Таблица 2. Комбинированные пероральные препараты, содержащие кальций (Реестр лекарственных средств, 2021)

Торговое название	Международное непатентованное наименование или группировочное (химическое) наименование	Форма выпуска	Страна держателя или владельца регистрационного удостоверения	С какого возраста принимается
Берокка® Плюс	Поливитамины+Минералы	Таблетки шипучие; таблетки	Россия	С 15 лет
Био-Макс	Поливитамины+Минералы	Таблетки	Россия	С 12 лет
Витрум® Бьюти Принцесс	Поливитамины+Минералы	Таблетки жевательные	США	С 3 до 7 лет
Витрум® Остеомаг	Поливитамины+Минералы	Таблетки	США	С 12 лет
Витрум® Кидс	Поливитамины+Минералы	Таблетки жевательные	США	С 4 до 7 лет
Дуовит	Поливитамины+Минералы	Драже	Словения	С 10 лет
Кальций Д3	Кальция карбонат+Колекальциферол	Таблетки жевательные	Россия	С 3 лет
Кальций-Д3-МИК	Кальция карбонат+Колекальциферол	Капсулы	Республика Беларусь	С 12 лет
Кальций Д3 КЛАССИК	Кальция карбонат+Колекальциферол	Таблетки жевательные	Россия	Для дозы 500 мг+400 МЕ – с 12 лет; для дозы 500 мг+200 МЕ – с 3 лет
Кальций-Д3 Актавис	Кальция гидрофосфат+Кальция цитрат+Колекальциферол	Таблетки жевательные	Исландия	С 12 лет
Кальций + Витамин С	Аскорбиновая кислота+Кальция карбонат	Таблетки шипучие	Россия	С 12 лет
Кальций-Д3 Никомед	Кальция карбонат+Колекальциферол	Таблетки жевательные	Россия	С 3 лет
Кальций-Д3 Никомед Форте	Кальция карбонат+Колекальциферол	Таблетки жевательные	Россия	С 3 лет
Кальцемин®	Витамин Д3+минералы	Таблетки	Россия	С 5 лет
Кальцемин® Адванс	Витамин Д3+минералы	Таблетки	Россия	С 12 лет
Компливит® кальций Д3	Кальция карбонат+Колекальциферол	Таблетки жевательные	Россия	С 3 лет
Компливит	Поливитамины+Минералы	Таблетки	Россия	С 12 лет
Компливит® Актив жевательный	Поливитамины+Минералы	Таблетки жевательные	Россия	С 3 до 10 лет
Компливит® Кальций Д3 Форте	Кальция карбонат+Колекальциферол	Таблетки жевательные	Россия	С 3 лет
Компливит® Кальций Д3 для малышей	Кальция карбонат+Колекальциферол	Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь	Россия	С раннего возраста
Кальцинова®	Поливитамины+Минералы	Таблетки жевательные	Словения	С 3 лет
Компливит®-Актив	Поливитамины+Минералы	Таблетки	Россия	С 7 до 12 лет
МультиМакс® для школьников	Поливитамины+Минералы	Таблетки жевательные	США	С 7 до 14 лет
Мультимакс®	Поливитамины+Минералы	Таблетки	США	С 12 лет
Селмевит	Поливитамины+Минералы	Таблетки	Россия	С 12 лет
Остеокеа	Кальция карбонат+магния гидроксид+цинка сульфат+колекальциферол	Таблетки	Великобритания	С 3 лет
Пиковит	Поливитамины+Минералы	Таблетки	Словения	С 4 лет
Пиковит Д	Поливитамины+Минералы	Таблетки	Словения	С 4 до 14 лет
Супрадин	Поливитамины+Минералы	Таблетки шипучие; таблетки	Россия	С 12 лет

Монопрепараты кальция производят в виде таблеток (87,50%), таблеток жевательных (6,25%) и таблеток шипучих (6,25%). Препараты представлены двумя видами солей – кальция глюконат (87,50%) и кальция глицерофосфат (6,25%). Также зарегистрирован комбинированный препарат двух солей – кальция карбонат + кальция лактоглюконат (6,25%). Большая часть монопрепаратов кальция (87,50%) на фармацевтическом рынке России представлена отечественными производителями, иностранные производители (12,50%) представлены Украиной и Словенией.

Комбинированные препараты кальция представлены разнообразными формами выпуска и включают в себя, помимо кальция, различные поливитамины и минералы для комплексной профилактики и лечения гиповитаминозов (табл. 2).

Препараты кальция в комбинации с другими витаминами и минералами (поливитамины + минералы) производят в таблетках (59,10%), таблетках шипучих (13,60%), таблетках жевательных (22,70%), и драже (4,50%). Страны-производители – Россия (54,50%), Словения (18,20%), Великобритания (4,50%), США (23,00%).

Препараты кальция+колекальциферола для детей и подростков представлены на фармацевтическом рынке России в виде таблеток жевательных (80,00%), капсул (10,00%) и порошка для приготовления суспензии (10,00%). Из них 89,00% производятся в России, 11,00% - в Республике Беларусь. Это сочетание является наиболее востребованным, так как всасывание кальция полностью происходит под влиянием активных метаболитов витамина D.

Важным критерием является разрешенный возраст приема препаратов у детей. С рождения применяют единственную лекарственную форму – порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, препарат кальция с витамином Д3. С 3 лет допустимо использовать 51,00% рассмотренных лекарственных средств, основную часть которых составляют монопрепараты, содержащие соль кальция глюконата (рис. 2).

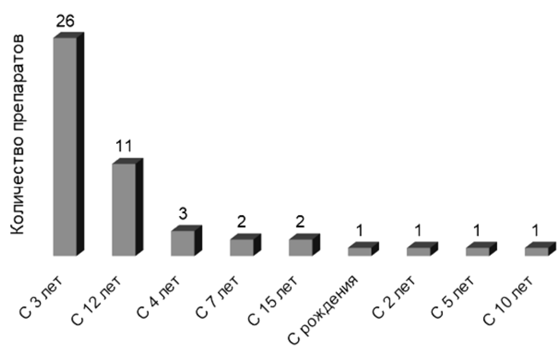

Рис. 2. Разрешенный возраст приема препаратов кальция у детей и подростков

По рекомендации Союза педиатров России детям всех возрастов показан приём профилактических доз витамина Д [5]. Всего зарегистрировано 6 торговых наименований лекарственных препаратов колекальциферола, применяемых у детей. В форме таблеток (16,50%) и таблеток растворимых (16,50%) зарегистрировано по одному препарату. Преобладают отечественные производители, их доля составляет 67,00%, иностранные препараты (32,00%) представлены Словенией и Германией. Наиболее удобной дозировкой является 500 МЕ в одной капле или таблетке. Также препарат Витамин Д3 (Словения) в таблетках выпускается в дозировке 1000 МЕ, а растворимые таблетки Аквадетрим (Россия) – 500 МЕ, 1000 МЕ и 2000 МЕ. В связи с риском возникновения рахита, витамин Д3 применяется с раннего возраста [5]. С рождения разрешены 50,00%, с 4 недель – 33,00%, а препарат Витамин Д3 (Словения) в форме таблеток – с 6 лет (таб. 3).

Стоит отметить, что в последнее время врачами назначаются биологически активные добавки витамина Д, которые показывают свою эффективность. Одним из наиболее популярных является препарат «Детримакс» (США). Он производится в виде капель для приема внутрь на масляной основе в дозировках 200 МЕ и 500 МЕ в одной капле, а также в растворимых таблетках по 1000 МЕ и 2000 МЕ. В рекомендациях по применению разрешено их использование для детей с рождения.

При анализе назначенных лекарственных препаратов, исходя из медицинских карт детей, получающих медицинскую помощь в ФГБУ «Федеральном центре травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства Здравоохранения РФ (г. Смоленск), установлено, что всем пациентам рекомендуется профилактический прием витамина Д («Вигантол», «Аквадетрим», «Детримакс») и диета богатая кальцием. Кроме этого, в назначениях встречают комбинированные препараты кальция и витамина Д («Компливит Кальций Д3 для малышей», «Кальций Д3-Никомед») и поливитамины с кальцием («Кальцинова»).

Таблица 3. Зарегистрированные препараты колекальциферола (Реестр лекарственных средств, 2021)

Торговое наименование	Международное непатентованное наименование или группировочное (химическое) наименование	Форма выпуска	Страна держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Дозировка	С какого возраста принимается
Компливит® Аква Д3	Колекальциферол	Капли для приема внутрь	Россия	15000 МЕ/мл, в одной капле 500 МЕ	С 4-х недель
ДэТриФерол		Капли для приема внутрь	Россия	15000 МЕ/мл, в одной капле 500 МЕ	С 4-х недель
Аквадетрим		Капли для приема внутрь	Россия/Польша	15000 МЕ/мл, в одной капле 500 МЕ	С рождения
Аквадетрим		Таблетки растворимые	Россия	500 МЕ, 1000 МЕ, 2000 МЕ в таблетке	С рождения
Витамин D3		Таблетки	Словения	500 МЕ, 1000 МЕ в таблетке	С 6-ти лет
Вигантол®		Капли для приема внутрь (масляные)	Германия	15000 МЕ/мл, в одной капле 500 МЕ	С рождения

Анализируя нормативно-правовую документацию Российской Федерации, установлено, что, согласно Конституции РФ, ребенок имеет социальные права, которые вступают в силу с самого рождения. Также возможности детей прописаны в Конвенции о правах ребенка. ФЗ-323 подтверждает, что охрана здоровья детей, в независимости от их социального и семейного благополучия, подлежит особому статусу, и при оказании медицинской помощи детское население имеет приоритетные права.

Одной из целей государственной политики Российской Федерации в интересах детей является поддержка семей, обеспечение обучения, воспитания и оздоровления несовершеннолетних, защита их прав и подготовка к полноценной жизни в обществе. В медицинских организациях государственной системы здравоохранения осуществляются мероприятия по бесплатной медицинской помощи детям, которая подразумевает не только профилактику и лечение заболеваний, но и медицинскую реабилитацию, а также санаторно-курортное лечение.

Одними из 4 ключевых направлений в национальных проектах РФ с 2019 по 2024 г. является здравоохранение и демография, целями которых являются снижение смертности, а также поддержание здоровья населения. В структуру национального проекта здравоохранения входит Федеральный проект «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям».

Указом Президента РФ, в целях совершенствования государственной политики в сфере защиты детства, 2018-2027 гг. объявлены Десятилетием детства. Главным пунктом плана основных мероприятий, проводимых в рамках этой программы, является здоровьесбережение. Делается упор на подготовку и переподготовку высококвалифицированных кадров по направлению «Педиатрия», совершенствование медицинских организаций для лечения и реабилитации детей и подростков, а также просветительскую деятельность по детским заболеваниям для обычного населения.

С целью создания современной эффективной модели здоровьесбережения обучающихся в общеобразовательных организациях Минздравом России совместно с Минпросвещения России в пяти регионах (в том числе, в Смоленской области) в 2018 г. завершилась реализация пилотного проекта «Школьная медицина». Усовершенствовалась система своевременной диспансеризации школьников, что дает раннюю диагностику различных заболеваний.

Согласно Приказу №901н, первичная медицинская помощь по профилю «травматология и ортопедия» предусматривает мероприятия по лечению травм и заболеваний костно-мышечной системы, реабилитации и формированию здорового образа жизни.

В 1995 г. была создана Российская Ассоциация по Остеопорозу (РАОП), целью которой является совершенствование медицинской помощи больным остеопорозом. 21 апреля 2021 г. опубликованы переработанные клинические рекомендации по остеопорозу, разработанные экспертами РАОП. Но клинических рекомендаций по лечению и профилактике остеопенических заболеваний у детей нет. Кроме того, в настоящее время «остеопороз» ставится только узкими специалистами, что значительно усложняет раннюю диагностику. Для окончательного подтверждения диагноза ребенку необходима коллективная работа травматолога-ортопеда и детского эндокринолога, ведь остеопороз проявляется в нарушении состояния как опорно-двигательного аппарата, так и в регуляции кальциевого обмена на гормональном уровне.

Заключение

Сохранение и поддержание здоровья молодого населения является важной проблемой Российской Федерации. Ежегодно происходит усовершенствование системы здравоохранения, в первую очередь, в сфере педиатрии и ранней диагностики. Однако, недостаточная осведомленность населения о профилактике и лечении некоторых заболеваний, в частности, остеопороза, ведет к увеличению числа заболевших. Благодаря основам законодательства, дети и подростки могут получать своевременную и качественную медицинскую помощь, а широкое разнообразие лекарственных средств дает возможность подобрать необходимый препарат, исходя из возраста и состояния пациента.

Литература (references)

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н. и др. О дозировании витамина D у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т.14, №1. – С. 38-47. [Gromova O.A., Torshin I.J., Zaharova I.N. i dr. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* Current Pediatrics. – 2015. – V.14, N1 – P. 38-47. (in Russian)]
2. Громова, О.А. Витамин D – смена парадигмы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 576 с. [Gromova, O.A. *Vitamin D – smena paradigmy*. Vitamin D – Paradigm shift. – Moscow: GEOTAR-Media, 2017. – 576 p. (in Russian)]
3. Запруднов А.М., Григорьев К.И. Рахит у детей // Русский Медицинский Журнал. – 1997. – №19 – С.6. [Zaprudnov A.M., Grigor'ev K.I. *Russkij Medicinskij Zhurnal.* Russian Medical Journal. – 1997. – N19. – P.6. (in Russian)]
4. Новиков П.И. Роль кальция, витамина D и остеотропных минералов в профилактике и лечении остеопороза // Русский Медицинский Журнал. – 2019. – Т.1, №1 – С.15–20. [Novikov P.I. *Russkij Medicinskij Zhurnal.* Russian Medical Journal. – 2019. – V.1, N1. – P.15-20. (in Russian)]
5. Союз педиатров России. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». – М.: ПедиатрЪ, 2018. — 96 с. [The Union of Pediatricians of Russia. *Nacional'naja programma «Nedostatochnost' vitamina D u detej i podrostkov Rossijskoj Federacii: sovremennye podhody k korrekcii».* The National Program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction". Moscow: Pediatr, 2018. – 96 p. (in Russian)]
6. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Остеопороз в практике семейного врача // РМЖ – 2004. – №12. – С.715. [Toropcova N.V., Benevolenskaja L.I. *Russkij Medicinskij Zhurnal.* Russian Medical Journal. – 2004. – N1. – P.715. (in Russian)]
7. Bachrach, L. K., Gordon, C. M., & Section on Endocrinology. Bone Densitometry in Children and Adolescents // Pediatrics. – 2016. – V.138. – N4. – P. e20162398.
8. Carey J.J., Buehring B. Current imaging techniques in osteoporosis // Clinical and Experimental Rheumatology – 2018. – V. 114. – N36. – P. 115-126.
9. Lozano-Berges G., Matute-Llorente Á., González-Agüero A. et al. Soccer helps build strong bones during growth: a systematic review and meta-analysis // European Journal of Pediatrics – 2017. – V.177. – N3. – P. 295-310.

Информация об авторах

Алексеева Василина Александровна **–** аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vasilina.alekseeva@pharminnotech.com

Овсянкин Анатолий Васильевич **–** главный врач ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Смоленск), заведующий кафедрой травматологии и ортопедии с военно-полевой хирургией (ВПХ) ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Кузьминова Елена Станиславовна **–** заведующая консультативной поликлиникой врач-травматолог-ортопед ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Смоленск). E-mail: Elena.Kuzminova@orthosmolensk.ru

Крикова Анна Вячеславовна **–** доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, декан фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

Крутикова Надежда Юрьевна **–** доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: krutnad@mail.ru

Зайцева Вера Михайловна **–** кандидат психологических наук, доцент кафедры лингвистики, начальник международного управления педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: verazaytseva@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.12–008.331–0523.7–084 3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.9

ПСИХОФИЗИЧЕСКАЯ ТРЕНИРОВКА У ПОДРОСТКОВ С ВЫСОКИМ НОРМАЛЬНЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ

© Нежкина Н.Н., Тимофеева Л.Н.

Ярославский государственный медицинский университет, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5

Резюме

Цель. Оценить эффективность психофизической тренировки у подростков с высоким нормальным артериальным давлением

Методика. Наблюдали 80 подростков 12-16 лет с высоким нормальным АД. 40 человек (основная группа) прошли курс психофизической тренировки, состоявший из 12 занятий, остальным 40 пациентам осуществлялся стандартный комплекс немедикаментозных мероприятий (группа сравнения). Обследование включало анализ вариабельности сердечного ритма с активной ортостатической пробой и биоимпедансметрию с оценкой компонентного состава тела.

Результаты. Установлено, что у подростков основной группы имело место значимое снижение цифр АД. После прохождения курса психофизической тренировки по данным анализа вариабельности сердечного ритма отмечено увеличение общей мощности спектра нейрогуморальной регуляции и снижение симпатической реактивности. Результаты ортостатической пробы указывают на рост функциональной активности парасимпатической системы. Зарегистрирована положительная динамика компонентного состава тела в виде уменьшения доли жировой ткани и внеклеточной жидкости на фоне увеличения процента активной клеточной массы в тощей массе тела.

Заключение. Психофизической тренировка является эффективным методом немедикаментозной коррекции повышенного АД у подростков.

Ключевые слова: высокое нормальное артериальное давление, подростки, психофизическая тренировка

PSYCHOPHYSICAL TRAINING IN ADOLESCENTS WITH HIGH NORMAL BLOOD PRESSURE

Nezhkina N.N., Timofeeva L.N.

Yaroslavl state medical university, 5, Revolutionary St., 150000, Yaroslavl, Russia

Abstract

Objective. To evaluate the effectiveness of psychophysical training in adolescents with high normal blood pressure

Methods. 80 adolescents aged 12-16 years with high normal blood pressure were observed. 40 people (the main group) underwent a course of psychophysical training consisting of 12 classes, the remaining 40 patients underwent a standard set of non-drug measures (the comparison group). The examination program included the analysis of heart rate variability with the use of an active orthostatic test and bioimpedance measurement with an assessment of the body component composition.

Results. It was found that there was a significant decrease in blood pressure in adolescents of the main group. After passing the course of psychophysical training, according to the analysis of heart rate variability, an increase in the total power of the spectrum of neurohumoral regulation at rest and a decrease in sympathetic reactivity were noted. The results of the orthostatic test indicate an increase in the functional activity of the parasympathetic system. Positive dynamics of the body component composition was registered in the form of a decrease in the proportion of adipose tissue and extracellular fluid against the background of an increase in the percentage of active cell mass in the lean body mass.

Conclusion. Psychophysical training is an effective method of non-drug correction of elevated blood pressure in adolescents.

Keywords: high normal blood pressure, adolescents, psychophysical training

Введение

При оценке уровня артериального давления (АД) выделяется дефиниция «высокое нормальное артериальное давление» (ВНАД). В течение длительного времени это состояние обозначали как «предгипертензию» или «пограничную гипертензию», однако в 2003 году согласно Европейским согласительным документам по артериальной гипертензии было рекомендовано пользоваться термином «высокое нормальное артериальное давление». ВНАД достаточно широко распространено среди подростков, его частота составляет 2,2-3,5% [11]. Целесообразность выделения этой группы лиц связана с тем, что они имеет высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и, прежде всего, артериальной гипертензии, особенно при сочетании ВНАД с избыточной массой тела [1, 3, 4, 12]. У подростков с ВНАД ранние профилактические мероприятия в отношении возможного развития кардиоваскулярной патологии наиболее эффективны, в связи с чем исследования ВНАД являются актуальным вопросом педиатрической и превентивной кардиологии [2].

Цель работы – оценить эффективность психофизической тренировки у подростков с высоким нормальным артериальным давлением.

Методика

Под нашим наблюдением находилось 80 подростков 12-16 лет с ВНАД, в том числе 42 мальчика и 38 девочек. Критерий ВНАД – регистрация систолического и/или диастолического АД ≥ 90-го, но менее 95-го процентиля для данного пола, возраста и роста, зафиксированная на трех визитах к врачу [3]. Оценивали функциональное состояние вегетативной нервной системы посредством анализа вариабельности сердечного ритма с помощью программно-аппаратного комплекса «Поли-Спектр-8/Е» (производство фирмы «Нейрософт»). Исследование выполнялось утром после 10-минутного отдыха через 1,5 ч. после еды, девушкам в первую фазу менструального цикла. Показатели регистрировали в состоянии покоя в положении лежа на спине при спокойном дыхании и в ходе активной ортостатической пробы, каждая запись продолжалась 5 мин. Учитывали TP (total power) – общую мощность спектра нейрогуморальной регуляции; процентные доли высокочастотных (%HF), низкочастотны (% LF) и очень низкочастотных (% VLF) колебаний, вычисляли отношение LF/HF, характеризующее симпатико-парасимпатический баланс, а также коэффициенты 30/15 и LF/HFor/LF/HFf, отражающие соответственно реактивность парасимпатической и симпатической систем. У подростов с избыточной массой тела (n = 42) определяли компонентный состав тела методом биоимпедансметрии на приборе «ДИАМАНТ-АСТ». Рассчитывались жировая (ЖМТ), безжировая (БМТ), активная клеточная (АКМ) масса, общая (ОЖ), внутриклеточная (ВнКЖ) и внеклеточная (ВКЖ) жидкость и относительные показатели: %ЖМТ и %АКМ в БМТ. Для оценки эффективности психофизической тренировки обследование проводилось до и после окончания курса.

Цифровые данные обрабатывали с помощью программы StatPlus 2009. Вычисляли средние значения показателей, их ошибки, медиану и интерквартильный размах (Q25-Q75). Вариационные ряда проверяли на соответствие закону нормального распределения (признак Шапиро-Уилка), в зависимости от его результатов применяли критерии Стьюдента или Манна-Уитни. Достоверность различий относительных величин (%) определяли с использованием углового преобразования Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

Выделено 2 группы по 40 подростков в каждой, сопоставимых по полу и возрасту. Число пациентов с избыточной массой тела в них была практически одинаковой (соответственно 22 и 20 человек). В первую группу (сравнения) вошло 40 подростков, которым проводили стандартный комплекс немедикаментозных мероприятий, назначаемых при ВНАД (расширение двигательного режима, при избыточной массе тела – гипокалорийная диета, коррекция синдрома вегетативной дистонии). Вторая (основная) группа сформирована из 40 подростков, которые 3 раза в неделю занимались психофизической тренировкой (ПФТ), курс состоял из 12 занятий, каждое из них включало 3 блока (модуля): теоретический, динамической самодиагностики и практический.

Теоретический блок состоял из 4 мини-лекций о влиянии ВНАД на состояние здоровья и риск развития сердечно-сосудистой патологии, значении правильного питания, рациональной двигательной активности и психологической саморегуляции.

Модуль динамической самодиагностики включал оценку самочувствия, ЧСС и АД .Практический модуль представлял собой цикл занятий ПФТ, разработанных для подростков с синдромом вегетативной дистонии по симпатикотоническому типу, каждое из которых состояло из трех частей [10]. Первая – динамическая (40 мин.) направлена на уменьшение гиподинамии, расход жировой ткани, рост аэробных возможностей и представлена ритмопластическими упражнениями аэробики. Тренировочные значения ЧСС не превышали 145 уд/мин. На 10, 17 и 20 минутах в занятие включались короткоинтервальные высокоинтенсивные нагрузки каждая по 3 мин. с ЧСС до 170 уд/мин. Вторая часть – статическая (15 мин.). Все упражнения выполнялись с использованием фитболов, обеспечивающих более активное вовлечение в работу мышц туловища, что способствует формированию мышечного корсета, улучшению их кровоснабжения. Подбор мячей проводился индивидуально с учетом длины тела. Упражнения выполнялись из исходных положений сидя и лежа на мяче в медленном темпе. Третья часть занятия (20 мин.) представлена сеансом психофизической саморегуляции в состоянии релаксации. Исходное положение – лежа на спине, руки разогнуты в локтях, ноги выпрямлены, все мышцы расслаблены, глаза закрыты. Ключевые формулы направлены на снижение уровня личностной тревожности и поддержание хорошего настроения за счет удовлетворения от движения.

Установлено, что после курса ПФТ у подростков по отношению к их сверстникам из группы сравнения имело место значимое снижение цифр АД (табл. 1).

Таблица 1. Динамика артериального давления у подростков (% к исходным значениям, M±m)

Показатели АД	Группы подростков	
	Сравнения (n=40)	Основная (n=40)
Систолическое АД	2,5±0,5	4,2±0,4*
Диастолическое АД	2,6±0,7	4,6±0,6*
Среднее АД	2,7±0,6	4,7±0,5*

Примечание: * – $p<0,05$

Анализа вариабельности сердечного ритма (табл. 2) показал, что в основной группе после курса ПФТ отмечено увеличение общей мощности спектра нейрогуморальной регуляции в покое (TP f) и снижение показателя реактивности симпатической системы – (LF/HFor) / (LF/HFf). В ортостазе у этих пациентов наблюдалось увеличение %HF, коэффициента 30/15, уменьшение %VLF, что отражает рост функциональной активности холинергической системы. В группе сравнения значимой динамики параметров ВСР не выявлено.

Таблица 2. Динамика показателей вариабельности ритма сердца у подростков тела у подростков с высоким нормальным артериальным давлением (Me, Q25 – Q-75)

Показатели	Группа сравнения (n=40)		Основная группа (n=40)	
	Исход	Динамика	Исход	Динамика
TP f, мс²	2635 (1345-3876)	2640 (1576-3648)	2580 (1155-3977)	4478 * (2229-4666)
% HF, f	39,0 (25,9-44,6)	38,6 (25,7-44,7)	38,6 (25,0-48,9)	46,6 (27,9-47,9)
%LF, f	29,1 (20,8-34,9)	30,0 (23,8-34,8)	31,1 (21,1-37,1)	32,3 (21,8-36,9)
%VLF, f	31,9 (22,28-39,3)	29,9 (23,0-43,0)	30,3 (21,6-40,1)	21,1 (20,1-37,7)
TP or, мс²	1855 (1177-2377)	1866 (1277-2378)	1891 (1219-2320)	1877 (1278-2477)
% HF, or	12,5 (7,9-17,9)	12,5 (8,0-18,7)	12,5 (7,6-16,0)	27,5* (16,0-34,0)
%LF, or	40,0 (33,7-51,1)	40,2 (32,7-50,9)	41,3 (32,1-49,1)	43,0 (35,0-51,9)
%VLF, or	47,5 (33,9-53,8)	47,3 (31,7-53,9)	46,2 (36,6-54,0)	29,5* (21,0-36,8)
K 30/15	1,60 (1,35-1,77)	1,47 (1,30-1,67)	1,55 (1,40-1,60)	1,67* (1,40-1,92)
(LF/HFor) / (LF/HFf)	4,5 (3,9-6,5)	4,6 (3,0-7,7)	5,1 (3,2-7,6)	2,6* (2,0-3,9)

Примечание: f – фоновая запись, or – ортостатическая проба, * – $p<0,05$

Известно, что увеличение активности холинергической системы у подростков с повышенным АД оказывает сдерживающее влияние на его величину, продолжительность артериальной гипертензии, снижает риск поражения органов-мишеней. Напротив, симпатикотония и избыточная реактивность симпатоадреналовой системы, являются значимыми факторами стойкого повышения АД у подростков, в том числе при развитии артериальной гипертензии у юных спортсменов [5-9].

У пациентов с избытком массы тела, прошедших курс ПФТ, отмечена положительная динамика компонентного состава тела (табл. 3). Это выразилось уменьшением жировой массы и внеклеточной жидкости, а также увеличением процента активной клеточной массы в тощей массе тела (%АКМ).

Таблица 3. Динамика показателей компонентного состава тела у подростков с высоким нормальным артериальным давлением в сочетании с избытком массы тела (% от должных значений)

Показатели	Группа сравнения (n=22)		Основная группа (n=20)	
	Исход	Динамика	Исход	Динамика
ЖМТ	120±8	119±7	122±6	111±5*
БМТ	110±9,0	111±8	112±7	112±5
АКМ	94±6	95±5	94±6	96±4
% АКМ	45±3	50±4	47±3	63±4*
ОЖ	111±7	110±6	111±5	100±5
ВКЖ	122±6	120±7	122±5	103±7*
ВнКЖ	105±6	105±6	104±5	105±4

Примечания: ЖМТ – жировая масса, БМТ – безжировая (тощая) масса, АКМ – активная клеточная масса, ОЖ – общая жидкость, ВКЖ – внеклеточная, ВнКЖ – внутриклеточная жидкость, * – $p<0,05$

Заключение

Применение психофизической тренировки у подростков с высоким нормальным артериальным давлением способствует улучшению функционального состояния вегетативной нервной системы, что сопровождается снижением симпатического тонуса и увеличением активности холинергической системы. По данным биоимпедансметрии у подростков с избыточной массой тела происходит уменьшение доли жировой ткани и внеклеточной жидкости с увеличением активной клеточной массы. Позитивные изменения вегетативной регуляции и компонентного состава тела сопровождаются снижением цифр систолического, диастолического и среднего АД. Таким образом, психофизической тренировки является эффективным методом немедикаментозной коррекции повышенного АД у подростков.

Литература (references)

1. Агапитов Л.И., Черепенина И.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у детей и подростков в свете новых клинических рекомендаций Американской академии педиатрии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т.64, №4. – С. 114-127. [Agapitov L.I., Cherepenina I.V. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2019. – V.64, N4. – P. 114-127. (in Russian)]
2. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков // Системные гипертензии. – 2020. – Т.17, №2. – С. 7-35. [Aleksandrov A.A., Kisljak O.A., Leont'eva I.V. Sistemnye gipertenzii. Systemic hypertension. – 2020. – V.17, N2. – P. 7-35. (in Russian)]
3. Антропова О.Н., Осипова И.В. Высокое нормальное артериальное давление: распространенность и прогностическое значение // Профилактическая медицина. – 2015. – Т.18, №5. – С. 60-62. [Antropova O.N., Osipova I.V. Profilakticheskaja medicina. Preventive medicine. – 2015. – V.18, N5. – P. 60-62. (in Russian)]
4. Голубева А.М., Нежкина Н.Н., Спивак Е.М. Психофизическая тренировка как здоровьеукрепляющая технология у подростков с избыточной массой тела // Курортная медицина. – 2018. – №2. – С. 80-84. [Golubeva A.M., Nezhkina N.N., Spivak E.M. Kurortnaja medicina. Spa medicine. – 2018. – N2. – P. 80-84. (in Russian)]
5. Спивак Е.М., Печникова Н.В. Особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при первичной артериальной гипертензии у подростков // Ярославский педагогический вестник. – 2012. –

Т.3, №3 – С. 155-158. [Spivak E.M., Pechnikova N.V. Jaroslavskij pedagogicheskij vestnik. Yaroslavl Pedagogical Bulletin. – 2012. – V.3, N3 – P. 155-158. (in Russian)]
6. Спивак Е.М., Печникова Н.В., Гущин А.Г., Головин Н.Л. Показатели вариабельности сердечного ритма и психофизиологического состояния организма подростков с нормальным и повышенным артериальным давлением // Ярославский педагогический вестник. – 2012. – Т.3, №3. – С. 159-161. [Spivak E.M., Pechnikova N.V., Gushhin A.G., Golovin N.L. Jaroslavskij pedagogicheskij vestnik. Yaroslavl Pedagogical Bulletin. – 2012. – V.3, N3 – P. 159-161. (in Russian)]
7. Спивак Е.М. Характер нарушений функционального состояния вегетативной нервной системы при первичной артериальной гипертензии у подростков // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т.20, №2. – С. 120-124. [Spivak E.M. Arterial'naja gipertenzija. Arterial hypertension. – 2014. – V.20, N2. – P. 120-124. (in Russian)]
8. Спивак Е.М., Курбанова И.М. Особенности вегетативной регуляции и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у юных спортсменов // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т.3, №3. – С. 20-23. [Spivak E.M., Kurbanova I.M. Voprosy prakticheskoj pediatrii. Questions of practical pediatrics. –2008. – V.3, N3. – P. 20-23. (in Russian)]
9. Спивак Е.М., Нежкина Н.Е. Особенности адаптации сердечно-сосудистой системы к нагрузке у юных спортсменов с различными типами вегетативной регуляции // Спортивная медицина: наука и практика. – 2014. – №1. – С. 32-36. [Spivak E.M., Nezhkina N.E. Sportivnaja medicina: nauka i praktika. Sports medicine: science and practice. – 2014. – N1. – P. 32-36. (in Russian)]
10. Нежкина Н.Н., Спивак Е.М. Психофизическая тренировка в педиатрии. – Ярославль: Филигрань, 2021. – 162 с. [Nezhkina N.N., Spivak E.M. Psihofizicheskaja trenirovka v pediatrii. Psychophysical training in pediatrics. – Jaroslavl': Filigran', 2021. – 162 p. (in Russian)]
11. McNiece K.L., Poffenbarger T.S., Turner J.L. et al. Prevalence of hypertension and prehypertension among adolescents // The Journal of Pediatrics. – 2007. – V.150, N6. – P. 640-644.
12. Tompkins C.L., Moran K., Preedom S., Brock D.W. Physical activity-induced improvements in markers of insulin resistance in overweight and obese children and adolescents // Current Diabetes Reviews. – 2011. – V.3, N7. – P. 164-170.

Информация об авторах

Нежкина Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: E-mail: natanezh@mail.ru

Тимофеева Лариса Валерьевна – кандидат медицинских наук доцент кафедры педиатрии № 1 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: timofeevalara@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.131.3-053.32 3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.10

СИСТЕМНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ДИНАМИКЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

© Николаева Т.Н.[1], Майден И.В.[1], Климачев А.М.[2]

[1]Ярославский государственный медицинский университет, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5
[2]Ярославский областной перинатальный центр, Россия, 150042, Ярославль, Тутаевское шоссе, 31б

Резюме

Цель. Дать характеристику системного кровообращения в зависимости от динамики артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных для установления дополнительных критериев его длительной персистенции

Методика. Методом эхокардиографии **о**бследовано 30 глубоконедоношенных детей с очень низкой (n=16) и экстремально низкой (n=14) массой тела при рождении. Определяли диаметр артериального протока на 3 и 5 сутки. Выделено 2 группы: основная, которую составили 20 пациентов с сохраняющимся на 5 сутки гемодинамически значимым ОАП и группа сравнения - 10 детей, у которых ОАП к этому времени стал гемодинамически незначимым. Системное кровообращение исследовалось методом эхокардиографии на 3 сутки жизни. Оценивались систолический и диастолический диаметры и объемы левого желудочка, размер правого желудочка и левого предсердия, толщина межжелудочковой перегородки, параметры насосной и сократительной функции миокарда, а также линейные скорости кровотока по магистральным сосудам.

Результаты. Глубоконедоношенные новорожденные с благоприятной динамикой ОАП к 5 дню жизни имеют большие показатели гестационного возраста, массы и длины тела при рождении, у них реже отмечается низкая оценка по шкале Апгар. Системное кровообращение у них характеризуется меньшими размерами полостей желудочков и левого предсердия, корня аорты и толщины межжелудочковой перегородки. При неблагоприятной динамике ОАП выше показатели ударного и сердечного индексов, что свидетельствует о энергозатратном гиперкинетическом типе системного кровообращения.

Заключение. Фактором, способствующим сохранению гемодинамически значимого артериального протока к 5 суткам жизни у глубоконедоношенных новорожденных являются нарушения системного кровообращения в виде дилатации желудочков, левого предсердия, корня аорты, увеличения толщины межжелудочковой перегородки, а также гиперкинетической направленности центральной гемодинамики.

Ключевые слова: недоношенные дети, артериальный проток, системное кровообращение

SYSTEMIC BLOOD CIRCULATION WITH DIFFERENT DYNAMICS OF THE ARTERIAL DUCT IN DEEPLY PREMATURE NEWBORNS

Nikolaeva T.N.[1], Maiden I.V.[1], Klimachev A.M.[2]

[1]Yaroslavl state medical university, 5 Revolutionary St., 150000, Yaroslavl, Russia
[2]Yaroslavl Regional Perinatal Center, 31b, Tutaevskoe highway, 150042, Yaroslavl, Russia

Abstract

Objective. To characterize the systemic circulation depending on the dynamics of the ductus arteriosus in deeply premature newborns to establish additional criteria for its long-term persistence

The methodology. Echocardiography was used to examine 30 preterm infants with very low (n=16) and extremely low (n=14) birth weight. The diameter of the arterial duct was determined on days 3 and 5. There were 2 groups: the main group, which consisted of 20 patients with hemodynamically significant OAP remaining on day 5, and the comparison group – 10 children whose OAP had become hemodynamically insignificant by this time. Systemic circulation was studied by echocardiography on the 3rd day of life. The systolic and diastolic diameters and volumes of the left ventricle, the size of the right ventricle and the left atrium, the thickness of the interventricular septum, the parameters of the pumping and contractile function of the myocardium, as well as the linear velocities of blood flow through the main vessels were evaluated.

Results. Deep-premature newborns with favorable dynamics of OAP by the 5th day of life have high indicators of gestational age, weight and body length at birth; they are less likely to have a low score on the Apgar scale. Their systemic circulation is characterized by smaller dimensions of the ventricular cavities and the left atrium, the aortic root and the thickness of the interventricular septum. With unfavorable dynamics of OAP, the indicators of shock and cardiac indices are higher, which indicates an energy-consuming hyperkinetic type of systemic circulation.

Conclusion. A factor contributing to the preservation of a hemodynamically significant arterial duct by the 5th day of life in deeply premature newborns are disorders of systemic circulation in the form of dilation of the ventricles, left atrium, aortic root, an increase in the thickness of the interventricular septum, as well as hyperkinetic orientation of central hemodynamics.

Key words: premature babies, ductus arteriosus, systematic blood circulation

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) у новорожденных детей – одна из наиболее актуальных проблем неонатальной кардиологии. Их доля в структуре всех пороков развития составляет 30%, показатель частоты – 8 случаев на 1 000 родившихся живыми [2]. Показатели летальности от ВПС сохраняются достаточно высокими. Большое значение для снижения числа неблагоприятных исходов имеет ранее выявление ВПС и внедрение эффективных скрининговых технологий в широкую неонатологическою практику [4-7]. Открытый артериальный проток (ОАП) – один из наиболее распространённых ВПС [1]. Наибольшая частота этого заболевания регистрируется среди преждевременно родившихся детей, составляя при разном сроке гестации от 10% до 90% [3]. У недоношенных новорожденных в силу многих факторов процесс закрытия артериального протока нарушается. Гемодинамически значимый ОАП сопровождается гиперволемией малого круга кровообращения и снижением системного кровотока, что утяжеляет течение раннего неонатального периода в этой группе детей [8, 11]. Функционирование артериального протока у недоношенных новорожденных ассоциировано с формированием бронхолегочной дисплазии, тяжелой патологии центральной нервной системы (внутрижелудочковые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция), некротизирующего энтероколита, ретинопатии недоношенных, что часто приводит к неблагоприятному исходу. Уточнение факторов риска и поиск предикторов длительного функционирования артериального протока является актуальной проблемой неонатологии.

Цель работы – дать характеристику системного кровообращения в зависимости от динамики артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных для установления дополнительных критериев его длительной персистенции.

Методика

Под нашим наблюдением находилось 30 глубоконедоношенных детей с ОАП – пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Ярославского областного перинатального центра, в том числе 16 с очень низкой и 14 с экстремально низкой массой тела при рождении. С помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) дважды определяли диаметр протока. Первую ЭхоКГ проводили на 3 сутки, и у всех пациентов в этом возрасте диагностировали гемодинамически значимый проток (ГЗОАП). Повторно дети обследовались на 5 сутки, и в зависимости от результатов ЭхоКГ они были распределены на 2 группы. Основную группу составили 20 пациентов, у которых к 5 суткам жизни сохранялся ГЗОАП. В группу сравнения вошло 10 больных с положительной динамикой ОАП, который стал гемодинамически незначимым (ГНЗОАП). Центральная гемодинамика исследовалась методом ЭхоКГ на 3 сутки жизни. Оценивались основные морфометрические показатели: систолический и диастолический диаметры и объемы левого желудочка (ЛЖ), размер правого желудочка и левого предсердия, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, параметры насосной и сократительной функции миокарда, а также линейные скорости кровотока по магистральным сосудам.

Цифровые данные обрабатывали с помощью программы StatPlus 2009. Вычисляли средние значения показателей, их ошибки, медиану и интерквартильный размах (Q25-Q75). Вариационные ряда проверяли на соответствие закону нормального распределения (признак Шапиро-Уилка), в зависимости от его результатов применяли критерии Стьюдента или Манна-Уитни. Достоверность различий относительных величин (%) определяли с использованием углового преобразования Фишера.

Результаты исследования и их обсуждение

Известно, что размеры структур сердца и магистральных сосудов в растущем детском организме тесно связаны с антропометрическими показателями [9, 10, 12]. Учитывая это, мы сравнивали не абсолютные величины морфометрических параметров, а рассчитывали их отношение к массе тела, что позволило сравнивать пациентов с различным уровнем физического развития.

Установлено, что глубоконедоношенные новорожденные с благоприятной динамикой ОАП к 5 дню постнатальной жизни (формирование гемодинамически незначимого варианта протока) имеют большие показатели гестационного возраста, массы и длины тела при рождении, у них реже отмечалась низкая оценка по шкале Апгар (табл. 1). Это является подтверждением того, что вероятность сохранения ГЗОАП у глубоконедоношенных тем выше, чем ниже срок их гестации и антропометрические показатели при рождении. Длительной персистенции ОАП также способствует асфиксия, проявившаяся низкими оценками по шкале Апгар [3, 10].

Таблица 1. Гестационный возраст, антропометрические параметры и оценка по шкале Апгар у глубоконедоношенных новорожденных при различной динамике ОАП (M±m)

Показатели	Группы пациентов	
	Сравнения (n=10)	Основная (n=20)
Гестационный возраст, нед.	29,2±0,4	27,2±0,3*
Масса тела при рождении, г.	1310±77	1028± 95*
Длина тела при рождении, см	37,3±0,5	35,3±0,3*
Доля детей с оценкой по Апгар на 1 мин. <4 баллов, %	33,3	75,0*
Доля детей с оценкой по Апгар на 5 мин. <4 баллов, %	20,0	65,0*

Примечание: * – p<0,05

При анализе данных ЭхоКГ (таблица 2) выявлено, что у пациентов с благоприятной динамикой ОАП к 5 дню жизни наблюдаются меньшие размеры полостей желудочков и левого предсердия, корня аорты и толщины межжелудочковой перегородки. При неблагоприятной динамике ОАП выше показатели ударного и сердечного индексов, что свидетельствует о энергозатратном гиперкинетическом типе системного кровообращения.

Таблица 2. Показатели системной гемодинамики у глубоконедоношенных новорожденных при различной динамике ОАП (M±m)

Показатели	Группы пациентов	
	Сравнения (n=10)	Основная (n=20)
Конечно-диастолический размер ЛЖ / кг массы	9,4±0,6	12,9±0,6**
Конечно-диастолический объем ЛЖ / кг массы	2,2±0,1	3,0±0,1**
Конечно-систолический размер ЛЖ / кг массы	5,7±0,5	7,7±0,5*
Конечно-систолический объем ЛЖ / кг массы	0,40±0,03	0,65±0,04**
Размер левого предсердия / кг массы	6,4±0,5	8,9±0,6*
Размер правого желудочка / кг массы	3,8±0,5	5,2±0,4*
Диаметр корня аорты / кг массы	5,9±0,3	6,9±0,2*
Толщина межжелудочковой перегородки / кг массы	3,8±0,2	4,4±0,2
Толщина задней стенки ЛЖ / кг массы	3,3±0,2	3,4±0,2
Ударный объем, мл	2,0±0,2	2,4±0,2
Минутный объем кровообращения, л	0,301±0,03	0,351±0,03
Ударный индекс, мл/м^2	17,2±1,3	24,9±1,2*
Сердечный индекс, мл/мин x м^2	2,6±0,2	3,6±0,2*
Фракция выброса, %	78±3	77±4

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, * – p<0,05, ** – p<0,01

Заключение

Проведенное исследование позволило установить, что фактором, способствующим сохранению гемодинамически значимого артериального протока к 5 суткам жизни, кроме малого гестационного возраста, сниженных антропометрических показателей при рождении и интранатальной гипоксии является выраженность нарушений системного кровообращения. Они проявляются дилатацией желудочков, левого предсердия, корня аорты, увеличением толщины межжелудочковой перегородки, а также гиперкинетической направленностью центральной гемодинамики.

Литература (references)

1. Бокерия Е.Л., Шаталова К.В. Детская кардиохирургия. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2016. – С. 24-40. [Bokerija E.L., Shatalova K.V. *Detskaja kardiohirurgija.* Pediatric cardiac surgery. – Moscow: NCSSH im. A.N. Bakuleva, 2016. – P. 24-40. (in Russian)]
2. Бокерия Е.Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть I: врожденные пороки сердца // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т.64, №3. – С. 5-10. [Bokerija E.L. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2019. – V.64, N3. – P. 5-10. (in Russian)]
3. Герасимов Н.А., Шибаев А.Н., Лебедева Т.Ю. и др. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных: современное представление о давней проблеме // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т.14, № 4. – С. 6-17. [Gerasimov N.A., Shibaev A.N., Lebedeva T.Ju. i dr. *Astrahanskij medicinskij zhurnal.* Astrakhan Medical Journal. – 2019. – V.14, N4. – P. 6-17. (in Russian)]
4. Карпова А.Л., Спивак Е.М., Пыханцева А.Н. Диагностическое значение определения величины сатурации кислорода у доношенных новорожденных // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т.31, №5. – С. 6-10. [Karpova A.L., Spivak E.M., Pyhanceva A.N. *Permskij medicinskij zhurnal.* Perm Medical Journal. – 2014. – V.31, N5. – P. 6-10. (in Russian)]
5. Карпова А.Л., Спивак Е.М., Пыханцева А.Н. и др. Пульсоксиметрия как метод раннего неонатального скрининга на наличие критических пороков сердца у детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2015. – Т.10, № 4. – С. 68-72. [Karpova A.L., Spivak E.M., Pyhanceva A.N. i dr. *Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie.* Neonatology: news, opinions, training. – 2015. – V.10, N4. – P. 68-72. (in Russian)]
6. Карпова А.Л., Бокерия Е.Л., Николаева Т.Н. Скрининг сатурации крови кислородом как метод выявления врожденных пороков сердца у новорожденных: современные подходы, проблемы, мнения // Детские болезни сердца и сосудов. – 2015. – N4. – С. 29-37. [Karpova A.L., Bokerija E.L., Nikolaeva T.N. *Detskie bolezni serdca i sosudov.* Children's heart and vascular diseases. – 2015. – № 4. – P. 29-37. (in Russian)]
7. Карпова А.Л., Бокерия Е.Л., Николаева Т.Н. и др. Скрининговые технологии выявления врожденных пороков сердца у новорожденных // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – Т.12, № 2. – С. 40-49. [Karpova A.L., Bokerija E.L., Nikolaeva T.N. i dr. *Neonatologija: novosti, mnenija, obuchenie.* Neonatology: news, opinions, training. – 2016. – V.12, N2. – P. 40-49. (in Russian)]
8. Климачев А.М., Спивак Е.М., Майден И.В. Прогнозирование течения открытого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных // Современные тенденции науки, практики и образования в педиатрии. – Тверь, 2020. – С. 135-139. [Klimachev A.M., Spivak E.M., Majden I.V. *Sovremennye tendencii nauki, praktiki i obrazovanija v pediatrii.* Current trends in science, practice and education in pediatrics. – Tver', 2020. – P. 135-139. (in Russian)]
9. Климачев А.М., Спивак Е.М., Богачева А.Н., Климачева О.В., Галаганова Н.Н. Клинические особенности различных вариантов открытого артериального протока у глубоконедоношенных детей //
10. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т.61, №3. – С.150. [Klimachev A.M., Spivak E.M., Bogacheva A.N., Klimacheva O.V., Galaganova N.N. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2016. – V.61, N3. – P.150. (in Russian)]
11. Климачев А.М., Спивак Е.М. Клинические особенности глубоконедоношенных новорожденных при различных вариантах открытого артериального протока // Смоленский медицинский альманах. – 2020. – №2. – С.85-88. [Klimachev A.M., Spivak E.M. *Smolenskij medicinskij al'manah.* Smolensk Medical Almanac. – 2020. – N2. – P.85-88. (in Russian)]
12. Спивак Е.М., Карпова А.Л., Климачев А.М., Кондакова Н.Н. Клиническая и гемодинамическая характеристика открытого артериального протока у глубоконедоношенных новорожденных детей // Вопросы практической педиатрии. – 2013. – Т.8, № 6. – С. 16-19. [Spivak E.M., Karpova A.L., Klimachev A.M., Kondakova N.N. *Voprosy prakticheskoj pediatrii.* Questions of practical pediatrics. – 2013. – V.8, N6. – P. 16-19. (in Russian)]
13. Спивак Е.М., Климачев А.М., Майден И.В. Центральная гемодинамика при открытом артериальном протоке у недоношенных новорожденных детей // Ярославский педагогический вестник. – 2013. – Т.3,

№1. – С. 127-130. [Spivak E.M., Klimachev A.M., Majden I.V. *Jaroslavskij pedagogicheskij vestnik.* Yaroslavl Pedagogical Bulletin. – 2013. – V.3, N1. – P. 127-130. (in Russian)]

Информация об авторах

Николаева Татьяна Никитична – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии №1 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: E-mail: ttn40@mail.ru

Майден Ирина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии №1 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: irima-2009@mail.ru

Климачев Алексей Михайлович – кандидат медицинских наук, ГБУЗ Ярославской области «Областной перинатальный центр», врач отделения функциональной диагностики. E-mail: kv-184@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.12 3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.11

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТА, ИНФИЦИРОВАННОГО SARS-COV-2

© Мамадалиев Д.М., Бибиков В.Н., Литвинов А.А., Ульбашев Д.С.
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70

Резюме

Цель. На примере клинического наблюдения продемонстрировать возможность возникновения картины острого коронарного синдрома у пациента, зараженного SARS-CoV-2.

Методика. Пациенту С., госпитализированному по экстренным показаниям в «Госпиталь COVID-19» Пироговского Центра, проведено развернутое обследование с анализом жалоб, анамнеза, лабораторных и инструментальных обследований. Несмотря на положительную динамику после консервативного лечения, на 10 сут. отмечено ухудшение самочувствия. Клинические параметры больного были расценены соответствующими инфаркту миокарда без подъема сегмента ST. Консилиум врачей в составе инфекциониста, кардиолога, реаниматолога, сердечно-сосудистого и эндоваскулярного хирурга принял решение выполнить экстренную коронароангиографию с целью обнаружения и устранения гемодинамически значимого препятствия.

Результаты. Значимого поражения коронарного русла обнаружено не было, отмечено лишь замедленное дистальное контрастирование.

Заключение. Механизм возникновения острого повреждения миокарда, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, представляет огромный интерес. Мы предполагаем, что происходит прямое повреждение миоцитов вирусом во время его проникновения в клетку через рецепторы к АПФ2. Респираторная дисфункция и гипоксемия оказывает дополнительное цитопатическое действие на кардиомиоциты. А микрососудистые тромбозы, возникающие в результате цитокинового шторма, эндотелиальной дисфункции и коагулопатии приводят к снижению коронарной перфузии миокарда.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда

ACUTE CORONARY SYNDROME IN PATIENT WITH SARS-COV-2 INFECTION

Mamadaliev D.M., Bibikov V.N., Litvinov A.A., Ulbashev D.S.
Pirogov National Medical & Surgical Center, 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., 105203, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To demonstrate the possibility of an acute coronary syndrome pattern in a patient infected with the SARS-CoV-2 via a presented clinical case.

Methods. In hospitalized for emergency reasons at the "COVID-19 Hospital" of the Pirogov Center patient S. detailed examination with an analysis of complaints, anamnesis, laboratory and instrumental examinations was performed. Despite positive dynamics after therapy, on the 10^{th} day an aggravation of symptoms was noticed. It seemed that the patient's clinical parameters corresponded to a myocardial infarction without ST elevation. A council of physicians including the infectiologist, cardiologist, resuscitator, cardiovascular and endovascular surgeons decided to perform an emergency coronary angiography in order to detect and eliminate a hemodynamically significant obstacle.

Results. No significant brake in coronary circulation was detected. Only delayed distal contrast was noted.

Conclusions. Physiology of the acute myocardial injury caused by SARS-CoV-2 infection is of great interest. We assume there is a direct damage of myocytes by the virus during its penetration into the cell through the APF2 receptors. Respiratory dysfunction and hypoxemia have an additional cytopathic effect on cardiomyocytes. Microvascular thrombosis after cytokine storm, endothelial dysfunction and coagulopathy reduces coronary myocardial perfusion.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, acute coronary syndrome, myocardial infarction

Введение

В декабре 2019 г. с г. Ухань провинции Хубей началась пандемия чрезвычайных масштабов, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2 [1, 2]. В России были предприняты беспрецедентные меры для борьбы с эпидемией. Почти все учреждения здравоохранения были задействованы в оказании помощи населению. В том числе, с этой целью на территории ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России был развернут «Госпиталь COVID-19».

Несмотря на то, что инфицирование COVID-19 преимущественно протекает с респираторными симптомами, зарегистрировано большое количество случаев, когда вместо дыхательной недостаточности на первый план выходит поражение сердечно-сосудистой системы [3]. Настоящее клиническое наблюдение демонстрирует возможность возникновения картины острого коронарного синдрома у пациента, зараженного вирусом SARS-CoV-2.

Цель исследования – на примере клинического наблюдения продемонстрировать возможность возникновения картины острого коронарного синдрома у пациента, зараженного SARS-CoV-2.

Методика

Медицинская помощь оказана пациенту С., 64 лет, согласно актуальным на представленный период временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Научное описание клинического наблюдения выполнено в классическом стиле и в соответствии с рекомендациями SWIHM 2019: информированное добровольное согласие получено, продемонстрированные ключевые данные тщательно собраны, обработаны и деиндефицированы.

Описание клинического случая

В «Госпиталь COVID-19» Пироговского Центра по экстренным показаниям госпитализирован больной С. 64 лет. При опросе предъявлял жалобы на сухой кашель, одышку в покое, повышение температуры тела до 37,5°С. Из анамнеза удалось выяснить, что пациент был болен с ноября 2019 г., по месту жительства проводилось лечение без выраженного положительного эффекта, с начала апреля 2020 г. отметил усиление сухого кашля, появление одышки в покое. Также в течение последнего года отмечал давящие боли за грудиной при умеренной физической нагрузке.

При объективном обследовании на фоне дыхательной недостаточности определено тяжелое общее состояние: температура тела 36,2°С; дыхание затрудненное, поверхностное, неритмичное, ЧДД=22/мин; SpO_2=85% без инсуффляции кислорода; ЧСС=116/мин; АД=130/80 mm Hg; NEWS2 (+COVID19) = 9 баллов. В связи с этим пациент был сразу доставлен в отделение реанимации для интенсивной терапии.

Было проведено развернутое обследование больного, выявлено увеличение C-RP до 71,9 мг/л, D-димера до 2,53 мкг/мл, при ПЦР-диагностике мазка из ротоглотки подтверждено наличие РНК SARS-CoV-2. На фоне консервативного лечения без применения аппаратной поддержки дыхания состояние пациента улучшилось и стабилизировалось (NEWS2 (+COVID19) = 2-5 баллов), на 3 сут. после госпитализации больной был переведен в профильное коечное отделение для дальнейшей восстановительной терапии. Однако на 10 сут. пациент отметил усиление одышки и появление боли в левом мезогастрии, при обследовании обнаружено снижение сатурации (SpO_2=87% на инсуффляции кислорода), увеличение концентрации тропонина I до 0,963 нг/мл. По данным эхокардиографии выявлено снижение глобальной систолической функции, гипокинез верхушечного сегмента межжелудочковой перегородки, среднего и верхушечного сегментов передней и боковой стенок левого желудочка сердца.

Клинические параметры пациента были расценены соответствующими инфаркту миокарда без подъема сегмента ST. Консилиум врачей в составе инфекциониста, кардиолога, реаниматолога, сердечно-сосудистого и эндоваскулярного хирурга принял решение выполнить экстренную коронароангиографию с целью обнаружения и устранения гемодинамически значимого препятствия.

По результатам проведенного исследования выявлен правый тип венечного кровотока. При этом значимого поражения коронарного русла обнаружено не было, отмечено лишь замедленное дистальное контрастирование (рис. 1-3).

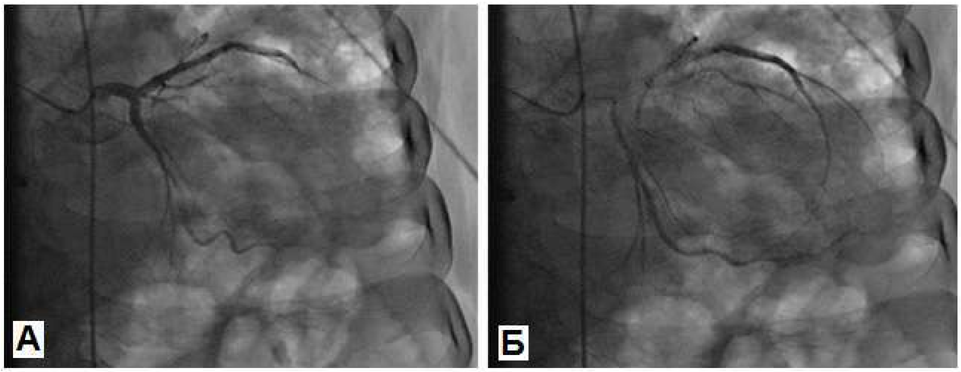

Рис. 1. Бассейн левой коронарной артерии из левой прямой проекции.
А и Б – последовательные фазы контрастного заполнения венечных артерий

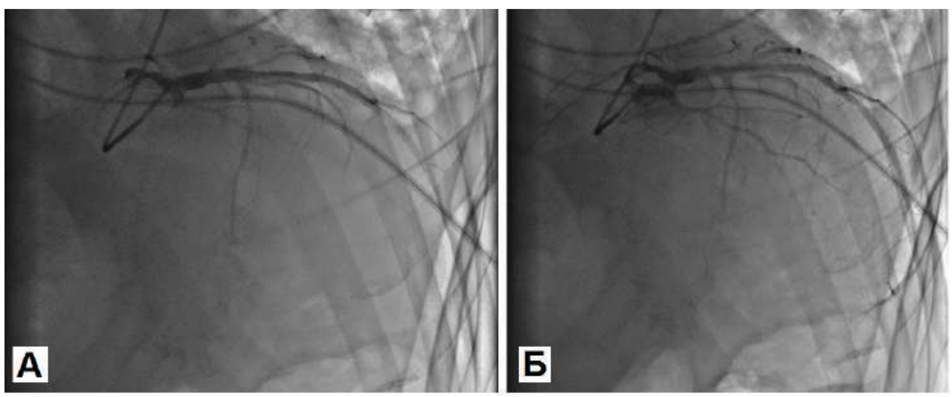

Рис. 2. Бассейн левой коронарной артерии из правой краниальной проекции.
А и Б – последовательные фазы контрастного заполнения венечных артерий

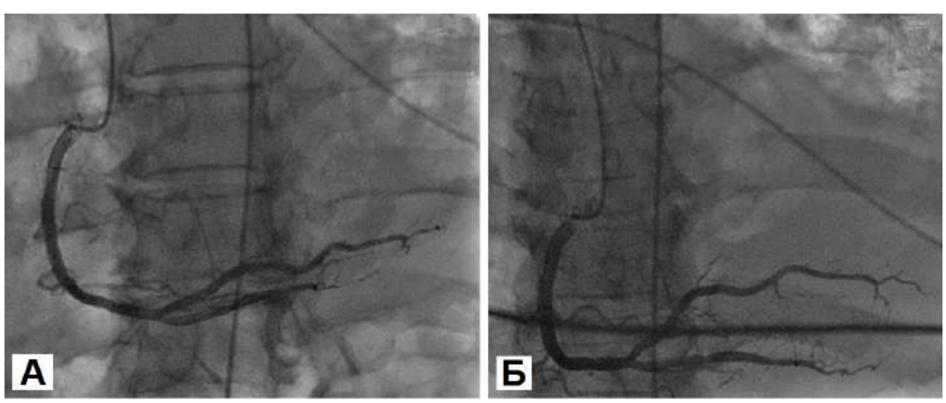

Рис. 3. Бассейн правой коронарной артерии из правой прямой (А)
и левой краниальной проекции (Б)

Таким образом, инвазивное диагностическое исследование не повлияло на тактику лечения пациента. Была продолжена интенсивная терапия в условиях отделения реанимации.

Обсуждение клинического случая

В исследовании SARS показано, что обратимое нарушение функции левого желудочка часто встречается у больных COVID-19 даже без исходной кардиологической патологии [12]. Согласно исследованию Wang D. острое повреждение миокарда наблюдалось у 7,2% пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии, у 16,7% происходило нарушение ритма, что усложняло лечение этой группы больных [2]. А по сообщениям NHC среди умерших от COVID-19, в 11,8% случаев обнаружено серьезное повреждение сердца с увеличением уровнями тропонина I [14].

В настоящий момент известно, что вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени через поверхностные рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), находящиеся не только на эпителиоцитах легких и энтероцитах тонкой кишки, но и эндотелиальных клетках артерий, вен, а также миоцитах сердечно-сосудистой системы [4]. Взаимодействуя с рецепторами и проникая в клетку, вирус истощает АПФ2, и выработка ангиотензина II с помощью фермента АПФ1 не получает противодействия. Ангиотензин II в итоге приводит к дисфункции эндотелия в таких органах, как сердце и головной мозг.

Одним из важных проявлений тяжелой инфекции COVID-19 является нарушение свертывающей системы крови, характеризующееся повышенным уровнем D-димера и фибриногена [9]. Прогрессирующая гипериммунная реакция организма, возникающая при репликации SARS-CoV-2, приводит к нарастающему вентиляционно-перфузионному нарушению, утрате гипоксического вазоконстрикторного рефлекса, повреждению эндотелия с микрососудистым тромбозом легких, почек, головного мозга, сердца и других органов [3, 5-8, 10, 13]. Нарастание дыхательной недостаточности вплоть до ОРДС, вероятнее всего, также является важным звеном в повреждении сердечной мышцы [11].

Заключение

Таким образом, механизм возникновения острого повреждения миокарда, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, представляет огромный интерес. Есть предположение, что происходит прямое повреждение миоцитов вирусом во время его проникновения в клетку через рецепторы к АПФ2. Респираторная дисфункция и гипоксемия оказывает дополнительное цитопатическое действие на кардиомиоциты. А микрососудистые тромбозы, возникающие в результате цитокинового шторма, эндотелиальной дисфункции и коагулопатии приводят к снижению коронарной перфузии миокарда.

Литература (references)

1. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis // Critical Care and Resuscitation Journal. – 2020. – [published online ahead of print, 2020 Apr 15]
2. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // The New England Journal of Medicine. – 2020. – doi: 10.1056/NEJMoa2002032
3. Iba T., Levy J.H., Warkentin T.E. et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2019. – V.17, N11. – P. 1989-1994.
4. Hamming I., Timens W., Bulthuis M.L.C. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // The American Journal of Pathology. – 2004. – V.203. – P. 631-637.
5. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // Lancet. – 2020. – V. 395. – P. 497-506.
6. Li S.S., Cheng C.W., Fu C.L. et al. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echo-cardiographic follow-up study // Circulation. – 2003. – V. 108. – P. 1798-1803.
7. Tan C.W., Low J.G.H., Wong W.H. Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability // American Journal of Hematology. – 2020. – doi 10.1002/ajh.25822
8. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe corona-virus disease 2019 patients with coagulopathy // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – https://doi.org/10.1111/jth.14817

9. Thompson B.T., Chambers R.C., Liu K.D. Acute respiratory distress syndrome // The New England Journal of Medicine. – 2017. – V.377. – P. 562-572.
10. Wang J., Hajizadeh N., Moore E.E. et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – April 2020. – https://doi.org/10.1111/jth.14828
11. Wang D., Hu B., Hu C.et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // The Journal of the American Medical Association. – 2020. – doi: 10.1001/jama.2020.1585
12. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Interim guidance. Version 1.2. – March 2020. – https://www.who.int/publicationsdetail/clinical-management-of-severeacute-respiratory-infection-when-novelcoronavirus-(ncov)-infection-is-suspected
13. Wong C.K. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome // Clinical and Experimental Immunology. – 2004. – V.136. – P. 95-103.
14. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system // Nature Reviews Cardiology. – 2020. – V.17, N5. – P. 259-260.

Информация об авторах

Мамадалиев Дильшот Махмутович – кандидат медицинских наук, врач сердечно-сосудистый хирург Клиники грудной и сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМХЦ им Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: depshi4@mail.ru

Бибиков Виктор Николаевич – врач сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Клиники грудной и сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМХЦ им Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: bibikoff@yandex.ru

Литвинов Алексей Андреевич – врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению Клиники грудной и сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМХЦ им Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: md.litvinov@yandex.ru

Ульбашев Даниил Сергеевич – клинический аспирант кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии ИУВ ФГБУ «НМХЦ им Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: dan103@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.379-008.64-089.844 3.1.9 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.12

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ БАЛЛОННОЙ АНГИОПЛАСТИКИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ И НЕЙРОИШЕМИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

© Мусаев А.И.[1], Кулбаев У.А.[2], Алиев М.Ж.[1]
[1]*Городская клиническая больница №1, Кыргызская Республика, 720054, Бишкек, ул. Ю. Фучика, 15*
[2]*Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Кыргызская Республика, 720020, Бишкек, улица Ахунбаева, 92*

Резюме

Цель. Оценить результаты баллонной ангиопластики у больных с ишемической и нейроишемической формой синдрома диабетической стопы.

Методика. Наблюдались 41 больной сахарным диабетом осложненным гнойно-некротическим процессом нижних конечностей. Выделены две группы: контрольная (20 чел.) и основная (21 чел.). В основной группе больным выполнена баллонная ангиопластика, а в контрольной проведено традиционное лечение (антибиотики, сосудорасширяющие, антикоагулянты, сахароснижающие средства). Помимо общеклинического обследования выполняли ультразвуковую допплерометрию, ультразвуковое дуплексное сканирование, а также транскутанную оксиметрию. А до ангиопластики и после неё ангиографию сосудов нижних конечностей для выявления уровня поражения магистральных сосудов и оценить выполнения баллонной ангиопластики. Изучались ближайшие и отдаленные результаты. Больные проходили обследование через 1 мес., 6 мес., 1-2 года после операции на протяжении 2 лет.

Результаты. В ближайшем периоде после баллонной ангиопластики больные чувствовали себя удовлетворительно и заживление раны шло быстрее. В основной группе в отдаленные сроки у 2 возник рецидив язвы с гнойно-некротическим процессом, у 2 обнаружено нарушение проходимости подколенной артерии, им проведена повторная баллонная ангиопластика. В контрольной группе осложнения отмечены у 7: у 2 произведена ампутация на уровне бедра через год, у 4 рецидив язвы и у одного некроз пальцев стопы (экзартикуляция пальцев). Отдаленные результаты обеих групп изучены в сроки от 1 месяца до 2 лет. До 1 мес. обследовано – 40 больных, до 6 мес. – 37, до 1 года – 35 и до 2 лет 34.

Заключение. Метод способствует снижению частоты высоких ампутаций нижней конечности и ликвидации гнойно-некротического процесса, улучшению кровоснабжения мягких тканей голени и состояния больных. После перенесенной ангиопластики необходимо продолжить комплексное лечение, наблюдение и обследование.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, ишемия, нейроишемия, лечение, баллонная ангиопластика

CLINICAL RESULTS OF BALLOON ANGIOPLASTY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC AND NEUROISCHEMIC FORM OF DIABETIC FOOT SYNDROME

Musaev A.I.[1], Kulbaev U.A.[2], Aliev M.Zh.[1]
[1]*City Clinical Hospital N1, 15, Yu. Fuchik St., 720054, Bishkek, Kyrgyz of Republic*
[2]*Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, 92, Akhunbaev St., 720020, Bishkek, Kyrgyz Republic*

Abstract

Objective. To evaluate the results of balloon angioplasty in patients with ischemic and neuroischemic forms of diabetic foot syndrome.

Methods. A total of 41 patients with diabetes mellitus complicated by purulent-necrotic process of the lower extremities were studied. Two groups were identified: control (20 people) and main (21 people). In the main group, the patients underwent balloon angioplasty, and in the control group, traditional treatment (antibiotics, vasodilators, anticoagulants, hypoglycemic agents) was carried out. In addition to the general clinical examination, Doppler ultrasound, duplex ultrasound scanning, and transcutaneous oximetry were performed. Before and after angioplasty, angiography of the vessels of the lower extremities was performed to identify the level of damage to the great vessels and to evaluate the performance of balloon angioplasty. The immediate and long-term results were studied. The patients were examined 1 month later, 6 months later, 1-2 years after surgery for 2 years.

Results. In the immediate period after balloon angioplasty, the patients felt satisfactory, wound healing was faster. In the main group, in the long-term period, 2 patients had a recurrent ulcer with a purulent-necrotic process, 2 patients had a violation of the popliteal artery patency, they underwent repeated balloon angioplasty. In the control group, complications were noted in 7 patients: 2 of them had amputation at the hip level after a year, 4 - recurrent ulcers, and 1 patient had necrosis of the toes (exarticulation of the toes). Long-term results of both groups from 1 month to 2 years were studied. Up to 1 month, 40 patients were examined, up to 6 months. – 37, up to 1 year– 35 and up to 2 years – 34 patients.

Conclusions. The method allows to reduce the frequency of high amputations of the lower limb and to eliminate the purulent-necrotic process, improve the blood supply to the soft tissues of the lower leg and the condition of patients. After angioplasty, it is necessary to continue complex treatment, observation and examination**.**

Keywords: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, ischemia, neuroischemia, treatment, balloon angioplasty

Введение

Проблема лечения синдрома диабетической стопы обусловлена ростом заболеваемости сахарным диабетом и наряду с этим увеличивается, и количество больных с синдромом диабетической стопы (СДС) и его гнойно-некротическими осложнениями (формирование трофических язв, гангрена пальцев, флегмона стопы) лечение которых сложное и продолжительное, и не всегда успешное [5, 6].

Как утверждают многие исследователи [7, 9] прогрессирование воспалительного и некротического процесса является нередко показанием для выполнения ампутации конечности и если в течение 12 мес. не восстанавливается кровоток, то увеличивается частота ампутаций конечности, а при улучшении кровотока, можно ограничиться некрэктомией или экономной резекцией (экзартикуляция, ампутация пальцев). Причиной развития осложнений при СДС является позднее обращение больного и недостаточное его обследование, что связано с тем, что при нейроишемической форме длительное время отсутствует болевой синдром и пациенты обращяются лишь при прогрессировании осложнений [4, 7]. Учитывая эти особенности при СДС необходимо выполнить инструментальные исследования, чтобы своевременно использовать лечение, направленное на улучшение кровоснабжения тканей [1, 8].

С внедрением в практику эндоваскулярных технологий для повышения и даже восстановления кровотока, позволяют улучшить эффективность лечения больных с ишемической и нейроишемической формой СДС. Из эндоваскулярных технологий используется баллонная ангиопластика и шунтирующие операции, но большинство исследователей отдают предпочтение ангиопластике, которую можно использовать повторно при возникновении рецидива [2, 3, 11]. Эти операции увеличили количество положительных результатов лечения больных ишемической и нейроишемической формой СДС, но, к сожалению, не всегда удается добиться восстановления проходимости сосудов нижней конечности, это связано с разнообразием анатомических особенностей поражения сосудов при сахарном диабете, техническими трудностями выполнения вмешательства и не адекватным выбором метода [12].

Синдром диабетической стопы – это глобальная проблема всего мира, так как при этом оценивается огромные экономические затраты, а после операции снижается качество жизни пациентов [10]. В литературе имеются сообщения о возможности восстановления кровотока при СДС, но не даны результаты клинического течения раневого процесса в ближайшие сроки после ангиопластики и не определена оценка этого вмешательства в отдаленные сроки, что и явилось предметом нашего исследования.

Целью работы была в оценке клинических результатов баллонной ангиопластики у больных с ишемической и нейроишемической формой синдрома диабетической стопы.

Методика

В работу включены 41 больной с СДС, осложненного гнойно-некротическим воспалительным процессом. У 14 была ишемическая форма, у 27 нейроишемическая, которые получали лечение в отделении гнойной хирургии Национального госпиталя министерства здравохранения Кыргызской Республики и хирургическом отделении ГКБ №1, г Бишкек в период с января 2018 по 2019 гг. Из 41 женшин было 16 (39,1%), мужчин 25 (60,9%). В возрасте до 60 лет был один больной, от 61 до 70 лет-20, от 71 до 80 лет-17 и старше 80 лет-3. Средний возраст составил 69,7±6,8лет. У всех наблюдаемых сахарный диабет был 2 типа.

Сроки заболевания сахарным диабетом колебались от 5 до 25 лет, но у большинства (28 чел.) срок заболевания превышал 15 лет. Все они многократно получали лечение стационарно и амбулаторно, но улучшение состояния было кратковременным, особенно в последние 1,5-2 лет. Что бы можно было судить об эффективности ангиопластики мы выделили две группы: первая основная, больным выполнена ангиопластика (21 чел.) и вторая (20 чел.), которые получали медикаментозное лечение, обе группы по основным показателям были равнозначны (по шкале SAPS).

В обследовании больных, наряду с обшепринятыми клинико-лабароторными исследованиями, выполняли ультразвуковую допплерографию и допплерометрию, а также ультразвуковое дуплексное сканирование, ангиография, которое позволяло определить уровень, протяженность и характер окклюзии, что имеет немаловажное значение в выборе и исходе вмешательста. Ещё выполняли транскутанную оксиметрию. Эти исследования проведены у всех больных с СДС.

Статическая обработка полученных результатов выполнялась с помощью программы IBM. SPSS. Statistics-16. Для оценки признаков применяли метода вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M) средней квадратичной (σ) величин и ошибки ряда (m), степень достоверности вычисляли по таблице Стьюдента.

Результаты исследования

У большинства больных удается восстановить кровоток в одной или двух артериях нижних конечностей. Оценка результатов этого метода была основана на наблюдении в ближайшие сроки за больными и на протяжении двух лет после баллонной ангиопластики.

В результате выполненного комплекса исследований у 21 больных для восстановления проходимости сосудов решено выполнить баллонную ангиопластику. До выполнения ангиопластики и после нее выполняли ангиографию сосудов нижних конечностей.

При этом были выявлены следующие изменения: 1) Окклюзия передней тибиальной артерии с обеих сторон в сочетании с окклюзией задней тибиальной артерии и межостной артерией у 9 больных. 2) Окклюзия передней тибиальной артерии и задней тибиальной артерии с обеих сторон у 4 больных. 3) Стеноз передней тибиальной артерии в сочетании с межостной артерией у 3 больных. 4) Ступенчатое окклюзия передней тибиальной артерии с обеих сторон у 1 больного. 5) Окклюзия общей бедренной артерии в сочетании поверхностной бедренной артерии и окклюзия межостной артерии у 1 больного. 6) Окклюзия поверхностной бедренной артерии в сочетании с переднейи задней тибиальной артерией у 2 больных. 7) Окклюзия задней тибиальной артерии у 1 больного.

Ангиопластику делали под местной анастезией (новокаин 0,5%, 20 мл), выполняли пункцию общей бедренной артерии и вводили интродьюссер 6 Фр и выполняли поэтапную дилятацию места окклюзии. Первым этапом была пункция и установление катетера, затем проводили проводник за зону поражения сосудов для обеспечения баллонной ангиопластики, осуществляли раскрытие баллона на разных уровнях артерий и операцию заканчивали контрольной ангиографией для оценки проходимости сосудов. Осложнений при выполнении ангиопластики мы не наблюдали. Типы операции даны в табл. 1.

Необходимо отметить, что у одного больного при окклюзии передней и задней тибиальной артерии в сочетании с межостной артерией реканализация была не возможной, а у одного при окклюзии передней тибиальной артерии с окклюзией поверхностной бедренной артерии выполнено стентирование. После выполненной ангиопластики определено насыщение кислорода мягких тканей и при этом получили положительный результат. До ангиопластики насыщение кислорода составило 72,4±1,18%, а после ангиопластики 86,4±1,37% (различия достоверны $P<0,05$).

После ангиопластики больные получали антикоагулянты, антиагреганты и сердечно-сосудистые средства, строгий постельный режим 24 часа, холод на место пункции.

Таблица 1. Типы реканализации артерий

Типы вмешательств	Число больных
1. Реканализация бедренной артерии	1
2. Реканализация передней тибиальной артерии	2
3. Реканализация задней тибиальной артерии	2
4. Реканализация поверхностной бедренной артерии	1
5. Реканализация передней тибиальной артерии и задней тибиальной артерии с межостной артерией (реканализация была невожможной)	1
6. Реканализация передней тибиальной артерии и задней тибиальной артерии с межостной артерией	7
7. Реканализация передней тибиальной артерии с задней тибиальной артерией.	6
8. Реканализация передней тибиальной артерии с межостной артерией	
9. Реканализация передней тибиальной артерии и стентирование поверхностной бедренной артерии	1
Всего	21

Оценка результатов выполнена у 21 больных, которым выполнена ангиопластика, но что бы можно было судить об эффективности ангиопластики на течение раневого процесса клинические показатели сопоставили с больными с ишемической и нейроишемической формой СДС у 20 больных, которые получали только медикаментозное лечение. Показатели течения раневого процесса даны в табл. 2.

Таблица 2. Течение раневого процесса больных основной и контрольной групп

Показатели	Основная группа $M_1 \pm m_1$	Контрольная группа $M_2 \pm m_2$	Р-степень достоверности $M_2 - M_1$
Исчезновение отека	3,1±0,19	4,5±0,13	<0,05
Очищение раны	4,1±0,17	5,8±0,18	<0,01
Появление грануляций	6,8±0,11	8,2±0,21	<0,01
Появление эпителизации	8,2±0,13	9,4±0,17	<0,05
Сроки стационарного лечения	14,7±0,27	18,8±0,27	<0,001

При сравнении показателей раневого процесса было отмечено, что у больных, которым выполнена ангиопластика быстрее исчезал отек и очистилась рана, раньше появились грануляция, эпителизация тканей и сокращались сроки стационарного лечения. В ближайшем послеоперационном периоде (до 1 мес.) клиническое улучшение отмечено у всех больных, исчез болевой синдром, раннее очищение раны, а у больных с гангреной пальцев выполнена ампутация и экзартикуляция пальцев, раны заживали сравнительно быстро.

Через 6 месяцев после ангиопластики обследованы (20 чел.) состояние удовлетворительное было у 19 человек, а у 1 пациента возник рецидив язвы с прогрессрующим гнойно-некротичским процессом. Через год обследовано 18 больных, рецидив язв обнаружен у 1 и при дуплексном сканировании нижних конечностей у 2 выявлено нарушение проходимости подколенной артерии, им выполнена повторная баллонная ангиопластика, а затем проведено комплексное лечение. Состояние больных улучшилось. Через 2 года обследовано 15 больных, из них рецидива гнойно-воспалительных осложнений не выявлено, за этот период при исследовании сосудов нижних конечностей прогрессирование нарушения кровоснабжения не выявлено.

Наблюдения за больными перенесшими баллонную ангиопластику на протяжении 2 лет показало, что рецидив гнойно-воспалительных осложнений имел место у 2 (через 6 мес. и год). Повторное нарушение проходимости сосудов обнаружено у 2, им потребовалась повторная баллонная ангиопластика. За два года умерло 2 больных от заболеваний, не связанных с СДС и его осложнениями (острый инфаркт миокарда у 1, короновирусная пневмония явилась причиной смерти еще у 1), оба были в возрасте старше 75 лет.

Обследование больных контрольной группы показало: через 6 месяцев рецидив язвы возник у 2 из 17 наблюдаемых, выполнена высокая ампутация бедра в связи с прогрессированием гнойно-некротического процесса. Через год рецидив язв у 2, а у одного некроз пальцев (произведена экзартикуляция пальцев стопы). Через 2 года, еще у 2 рецидив язв. За период наблюдения в течении 2 лет умерло 2 больных (оба от коронавирусной пневмонии).

Таким образом, у больных контрольной группы из 20 рецидив в различные сроки выявлен у 7(35%), у 2 выполнена высокая ампутация бедра и двое умерли от заболеваний не связанных с СДС. Все больные на протяжении 2-х лет наблюдались и им проводили лечение, направленное на предотвращение рецидива окклюзий и воспалительных осложнений. Оно включало контроль за уровнем сахара крови, выполнялась региональная лимфостимуляция и инфракрасное облучение голени.

Обсуждение результатов исследования

Собственные наблюдения показали, что у больных с СДС необходимо выполнять исследование, направленное на выявления нарушения проходимости сосудов нижних конечностей, чтобы выполнять ангиопластику до возникновения гнойно-некротического и других осложнений.

Рассматривая полученные результаты лечения тяжелой группы больных, а в основном это были лица пожилого и старческого возраста, можно отметить целесообразность применения ангиопластики при нарушении проходимости сосудов, когда восстановительную операцию выполнить невозможно. Наблюдалась небольшая группа больных, но их результаты позволили отметить положительное влияние ангиопластики на течение раневого процесса, а для больных это очень важно, они избавляются от мучительных перевязок, а рецидивы язв после этого вмешательства возникают редко. Эти положительные качества ангиопластики отмечают и другие исследователи [2, 8]. Но положительных результатов можно добиться лишь в том случае, если после ангиопластики продолжить наблюдение за больными и проводить профилактические курсы лечения [3, 11, 12].

Метод ангиопластики это инновационный современный метод, который широко используются в странах СНГ и зарубежом [2, 3]. Без этого метода и состояние, и качество жизни больных сахарным диабетом прогрессивно ухудшается, а при своевременной диагностике и использовании баллонной ангиопластики можно улучшить результаты лечения.

Но, к сожалению, в республике Кыргызстан данный метод – финансово затратная процедура. Чтобы не допустить развития осложненных форм при сахарном диабете, необходимо улучшить работу эндокринологических диспансеров и тесное содружество между врачами ГСВ. Решать проблемы сахарного диабета, а также применять меры профилактики для снижения заболеваемости, это медико-социальная задача и она должна решаться на государственном уровне.

Выводы

1. Обоснована возможность применения баллонной ангиопластики при ишемической и нейроишемической форме СДС, выполнение которой способствует улучшению кровоснабжения мягких тканей голени и состоянию больных.
2. При возникновении гнойно-некротического процесса при СДС, не поддающегося консервативному лечению, необходимо выполнить детальное обследование для своевременного выполнения восстановления проходимости сосудов.
3. После выполненной ангиопластики больным необходимо продолжить комплексное лечение и динамическое наблюдение и обследование.

Литература (references)

1. Бондаренко О.Н., Аюбова Н.Л., Галстян Г.Р., Дедов И.И. Транскутанная оксиметрия в динамическом наблюдении за пациентами с сахарным диабетом и критическом ишемии нижних конечностей // Сахарный диабет. – 2013. – Т.58, №1. – С. 33-42. [Bondarenko O.N., Ajubova N.L., Galstjan G.R., Dedov I.I. *Saharnyj diabet*. Diabetes mellitus. – 2013. – V.58, N1. – P. 33-42. (in Russian)]
2. Бондаренко О.Н. Галстян Г.Р., Дедов И.И. Особенности клинического течения критической ишемии нижних конечностей и роль эндоваскулярной реваскуляризации у больных сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2015. – Т.18, №3. – С. 57-69. [Bondarenko O.N. Galstjan G.R., Dedov I.I. *Saharnyj diabet*. Diabetes mellitus. – 2015. – V.18, N3. – P. 57-69. (in Russian)]

3. Бондарь И.А. Клинические исходы эндоваскулярных вмешательств у больных сахарным диабетом с критической ишемией нижних конечностей // Атеротромбоз. – 2019. – №1. – С. 25-35. [Bondar' I.A. *Aterotromboz*. Atherothrombosis. – 2019 – N1. – P. 25-35. (in Russian)]
4. Гавриленко А.В., Котов А.Э., Лонков Д.А. Хирургическое лечение критической ишемии нижних конечностей у больных сахарным диабетом // Анналы хирургии. – 2012. – №2. – С. 10-15. [Gavrilenko A.V., Kotov A.Je., Lonkov D.A. *Annaly hirurgii.* Annals of Surgery. – 2012. – N2. – P. 10-15. (in Russian)]
5. Давиденко. О.П. Синдром диабетической стопы, его роль и место в современном диабетологии (обзор литературы) // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – №5. – (14.00.00. медицинские науки.) [Davidenko. O.P. *Medicina i obrazovanie v Sibiri.* Medicine and education in Siberia. – 2014. – N5. – (14.00.00. medicinskie nauki.). (in Russian)]
6. Дедов. И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т.67, №1. – С. 7-13. [Dedov. I.I. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2012. – V.67, N1. – P. 7-13. (in Russian)]
7. Дубровщик О.И., Гарелик П.В., Довнар И.С. и др. Реальные возможности снижения ампутаций нижних конечностей у пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – Т.52, №4. – С. 26-29. [Dubrovshhik O.I., Garelik P.V., Dovnar I.S. i dr. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* Journal of Grodno State Medical University. – 2015. – V.52, N4. – P. 26-29. (in Russian)]
8. Малахов Ю.С., Батрашов В.А., Ференец М.В. и др. Прогностическая значимость показателей чрескожного наружного давления кислорода после реваскуляризации у больных с язвенно-некротическими поражениями нижних конечностей // Вестник Национального медико-хирургического центра имени Н.И. Пирогова. – 2015. – Т.10, №3. – С. 32-35. [Malahov Ju.S., Batrashov V.A., Ferenec M.V. i dr. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra imeni N.I. Pirogova.* Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov. – 2015. – V.10, N3. – P. 32-35. (in Russian)]
9. Светухин А.М., Земляной А.Б. Гнойно-некротические формы синдрома диабетической стопы // Consilium Medicum. – 2002. – Т.10, №4. – С. 10-14. [Svetuhin A.M., Zemljanoj A.B. *Consilium Medicum.* Consilium Medicum. – 2002. – V.10, N4. – P. 10-14. (in Russian)]
10. Edmonds M., Manu C., Vas P. The current burden of diabetic foot disease // Journal of Clinical Orthopaedics and Trauma. – 2021. – N17. – P. 88-93.
11. Hinchliffe R.J., Andros G., Apelqvist J. et al. A systematic review of the effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral arterial disease // Diabetes Metabolism Research and Reviews. – 2012. –N1. – P. 179-217.
12. Erratum in: Diabetes Metabolism Research and Reviews. – 2012. – V.28, N4. – P. 376. Fiedrichs S. [corrected to Friederichs. S]. PMID: 22271740
13. Lepäntalo M., Fiengo L., Biancari F. Peripheral arterial disease in diabetic patients with renal insufficiency: a review // Diabetes Metabolism Research and Reviews. – 2012. – V.28, N1. – P. 40-45.

Информация об авторах

Мусаев Акылбек Инаятович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии общей практики с курсом комбустиологии КГМА имени И.К. Ахунбаева, Кыргызкая Республика. E-mail: musa-aliev-69@mail.ru

Алиев Мусабай Жумашович – кандидат медицинских наук, врач хирургического отделения №1 городской клинической больницы №1, г. Бишкек, Кыргызкая Республика. E-mail: musa-aliev-69@mail.ru

Кулбаев Улукбек Абдиманапович – аспирант кафедры хирургии общей практики с курсом комбустиологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, E-mail: ulukkulbaev@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.37-002.4-08:615.37:615.277.3 3.1.9 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.13

КОРРЕКЦИЯ СИНДРОМА СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 5-ФТОРУРАЦИЛА И РОНКОЛЕЙКИНА

© Ибраимов Д.С.[1], Алиев М.Ж.[2], Жусуп уулу Улан.[1]

[1]*Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Кыргызская Республика, 720020, Бишкек, ул. Ахунбаева, 92*

[2] *Городская клиническая больница №1, Кыргызская Республика, 720054, Бишкек, ул. Ю. Фучика, 15*

Резюме

Цель. Оценить эффективность коррекции синдрома системной воспалительной реакции при остром панкреатите с использованием ронколейкина и 5-фторурацила.

Методика. Представлены результаты коррекции синдрома системной воспалительной реакции у 38 больных. Выделили контрольную группу (18 чел.) и основную (20 чел.). Больные контрольной группы получали обезболивающие средства, антиферментную, инфузионную, антибактериальную, противовоспалительную и симптоматическую терапию. В основной группе наравне с традиционной терапией, больные получали ронколейкин и 5-фторурацил. Ронколейкин получали внутривенно в дозировке 0,5-1,0 мг, в зависимости от тяжести состояния больных и лабораторных показателей с перерывом 3 дня на курс лечения 3-4 введений, 5-фторурацил получали внутривенно 10-15 мг/кг массы тела и интраоперационно (орошение сальниковой сумки), и интрадуктально 2 мл препарата, после аспирации панкреатического сока из Вирсунгова протока. Дополнительно исследовали клинические критерии синдрома системной воспалительной реакции (температура тела, частота дыхания и пульса), а также лабораторные критерии (лейкоцитарный индекс интоксикации, прокальцитонин) и инструментальные (ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография).

Результаты. В контрольной и основной группе до начала лечения у большинства пациентов выявляли по 3-4 признака ССВР. Исследования выполненное в динамике показали, что в группе больных, где использованы ронколейкин и 5-фторурацил уже на 3-4 сутки отмечено уменьшения показателей ССВР, и на 6-7 сутки лишь у 2 больных сохранились количества признаков воспаления. Также отмечено положительная динамика в результате лабораторных исследований, снижение количества показателей ЛИИ, а также уровня амилазы и прокальцитонина, что подтвердило эффективность лечения больных основной группы.

Заключение. При остром панкреатите необходимо исследовать признаков синдрома системной воспалительной реакции в динамике, для оценки эффективности лечения и своевременного выявления осложнений, так как показатели определяют тяжесть воспалительного процесса и интоксикации. Применение ронколейкина и 5-фторурацила в комплексе способствует коррекции ССВР.

Ключевые слова: поджелудочная железа, острый панкреатит, ССВР, методы коррекции синдрома системной воспалительной реакции, ронколейкин, 5-фторурацил

CORRECTION OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY REACTION SYNDROME IN ACUTE PANCREATITIS USING 5-FLUOROURACIL AND RONCOLEUKIN

Ibraimov D.S.[1], Aliev M.Zh.[2], Zhusup U.U.[1]

[1]*Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, 92, Akhunbaeva St., 720020, Bishkek, Kyrgyz of Republic*

[2]*City Clinical Hospital N1, 15, Yu. Fuchika St.,720054, Bishkek, Kyrgyz of Republic*

Abstract

Objective. To evaluate the effectiveness of the correction of the systemic inflammatory response syndrome in acute pancreatitis using roncoleukin and 5-fluorouracil.

Methods. The results of the correction of the systemic inflammatory response syndrome in 38 patients are presented. A control group (18 people) and a main group (20 people) were identified. The patients in the control group received pain relievers, antienzyme, infusion, antibacterial, anti-inflammatory and symptomatic therapy. In the main group, along with traditional therapy, the patients received roncoleukin and 5-fluorouracil. Roncoleukin was received intravenously at a dosage of 0.5-1.0 mg, depending on the severity of the patient's condition and laboratory parameters with an interval of 3 days for a course of treatment of 3-4 injections, 5-fluorouracil was received intravenously at a dose of 10-15 mg/kg body weight and intraoperatively (irrigation of the omental bursa), and intraductally 2 ml of the drug, after aspiration of pancreatic juice from the Wirsung duct. Additionally, we studied the clinical criteria of the systemic inflammatory reaction syndrome (body temperature, respiratory and pulse rate), as well as laboratory (leukocyte intoxication index, procalcitonin) and instrumental (ultrasound, computed and magnetic resonance imaging) criteria.

Results. In the control and main groups, before the start of treatment, the majority of patients showed 3-4 signs of SIRS. Studies carried out in dynamics showed that in the group of patients where roncoleukin and 5-fluorouracil were used, a decrease in SIRS values was noted already on the 3-4th day, and on the 6-7th day only 2 patients retained the number of signs of inflammation. Also, a positive trend was noted as a result of laboratory studies, a decrease in the number of LII indicators, as well as the level of amylase and procalcitonin, which confirmed the effectiveness of treatment of patients in the main group.

Conclusions. In acute pancreatitis, it is necessary to investigate the signs of the systemic inflammatory response syndrome in dynamics, to assess the effectiveness of treatment and timely identify complications, since the indicators determine the severity of the inflammatory process and intoxication. The use of roncoleukin and 5-fluorouracil in the complex promotes the correction of SIRS.

Keywords: pancreas, acute pancreatitis, SIRS, methods of correcting systemic inflammatory response syndrome, roncoleukin, 5-fluorouracil

Введение

Острый панкреатит – распространенное заболевание, которое занимает 3-е место после аппендицита и холецистита, лечение которого требует комплексного подхода с учетом основных звеньев этиопатогенеза [1-3]. При этой патологии идет нарушение нервной, иммунной и нейроэндокринной системы, в результате чего наблюдаются различной степени метаболические нарушения [2-4].

В последние годы многие исследователи стали обращать особое внимание на проявление воспалительной реакции со стороны органов и систем человека в ответ на воздействие повреждающих факторов независимо от локализации процесса (ожоги, заболевание, операции, травмы и др.) [4-8].

На согласительной конференции Ассоциации Американских пульмонологов и Общества специалистов критической медицины (ACCP/SCCM) в 1992 г., был предложен термин «синдром системного воспалительного ответа (реакции)» (ССВР), который включает клинические показатели (гипер-или гипотермия, тахипноэ или гипопноэ, тахикардию и лейкоцитоз более 12 тыс., или лейкопению) и пересмотрели классификацию в 2012 г. повторно [9, 10].

Но при накоплении опыта в изучении ССВР клинические показатели рядом исследователей дополнены лабораторными и инструментальными исследованиями, применение которых позволяет врачу избрать наиболее адекватные методы коррекции синдрома системной воспалительной реакции [6, 11, 12].

В последние годы приоритетным методом лечения больных с острым панкреатитом без перитонеальных симптомов, является консервативная терапия и при этом широко используются медикаментозные средства, направленные на снижение болевого синдрома, метаболических нарушений и воспаления [7, 8, 13]. Особое внимание хирургов обращено на противовоспалительную терапию и коррекцию иммунологических нарушений, в этом плане использовали региональную лимфостимуляцию (Мусаев А.И. и Усубакунов У.Э., (2016) [5], включающую антибиотики, гепарин и иммунокорректор – тактивин при осложненных формах желчнокаменной болезни и отметили положительные сдвиги.

Несмотря на применение медикаментозных средств как до операции, так и после нее, а также как самостоятельного медикаментозного лечения, частота осложнений остается на высоком уровне, варьируя от 18,7 до 27,5%, и летальность от 3,6 до 32,5% [4, 6, 11, 14].

Продолжаются поиски новых и совершенствование известных методов, чтобы повысить результативность лечения больных острым панкреатитом. В доступной литературе мы не обнаружили сведений о динамике показателей ССВР при остром панкреатите и о возможности его коррекции, в то время как при этой патологии имеет место выраженный эндотоксикоз.

Целью работы явилось оценки эффективности коррекции синдрома системной воспалительной реакции при остром панкреатите с использованием ронколейкина и 5-фторурацила.

Методика

Под наблюдением находилось 38 больных в хирургических отделениях ГКБ № 1 г. Бишкек, в период с 2018 по 2020 гг. включительно. Из них мужчин 21 (55,3%) и женщин 17 (44,7%). Возраст поступивших колебался от 21 до 72 лет. В возрасте от 20-30 лет было 7 больных, 31-40 – 14, 41-50 – 11, 51-60 – 4 и старше 61 лет – 2. Наибольшее число пациентов приходилось на долю трудоспособного возраста. Давность заболевания колебалась от 6 ч. до 7 сут.

Причинами развития острого панкреатита были: погрешности в диете (прием острой и жирной пищи) у 14 поступивших, заболевания печени и желчных путей у 17, злоупотребление алкоголем у 7. Основными жалобами при поступлении были на выраженные опоясывающие боли в правом подреберье и эпигастрии, нарастающую слабость, диспепсические явления, метеоризм, нарушение гемодинамики.

Выделяли больных по степени тяжести: среднетяжелая степень у 24 и тяжелая степень у 14. В результате обследования отечная форма панкреатита выявлена у 33 больных, у 2 стерильный и у 3 инфицированный панкреонекроз.

Что бы оценить влияние методов коррекции на показатели ССВР и результаты лечения больных острым панкреатитом, выделили 2 группы. Контрольную группу составили 18 (47,4%) больных, которые получали традиционное лечение: голод, холод, спазмолитическое, антиферментное, антисекреторное, дезинтоксикационное лечение, а также антибиотики и адекватное обезболивание. В основную группу входили 20 (52,6%) больных, которые на фоне традиционной терапии получали ронколейкин и 5-фторурацил. Ронколейкин применяется для коррекции иммунитета при других заболеваниях, а 5-фторурацил, являясь антиметаболитом, цитостатиком и имея схожую структуру с физиологическими субстантами и кофакторами, угнетает синтез РНК и ДНК, тем самым тормозит внутриклеточное образование панкреатических ферментов [4].

Необходимо отметить, что по основным показателям обе группы больных были равнозначны. В обследовании, кроме общеклинических данных (анализ крови и мочи, сахар крови, свертываемость, ЭКГ, показатели функционального состояния печени и почек), исследовали клинические критерии синдрома системной воспалительной реакции (температура тела, частота дыхания и пульса), а также лабораторные критерии (ЛИИ по Кальф-Калифу Л.Я. (1941); прокальцитонин, уровень диастазы, альбумина). А дополнением к обследованиям были инструментальные исследования (УЗИ, КТ, МРТ). При УЗИ определяли размеры, локализацию поджелудочной железы, а также осматривали сальниковую сумку и брюшную полость на предмет содержание свободной жидкости. В неясных случаях направляли для уточнения диагноза на КТ и МРТ исследование. Степень тяжести эндотоксикоза определяли по критериям, разработанным Р.А. Оморовым и У.Д. Имашевым (2000).

Результаты обработаны методом вариационной статистики с определением средней арифметической (М), средней квадратичной (σ) величин и ошибки ряда (m), степень достоверности вычисляли по таблице Стьюдента.

Результаты исследования

Было обращено внимание на литературные данные последних лет и выяснили сведения о механизме действия препаратов таких как, ронколейкин и 5-фторурацил, которых применяли в лечении заболевании органов брюшной полости [1, 4]. Казалось, что целесообразно использование этих препаратов при остром панкреатите, учитывая их механизм действия и добиться коррекции показателей синдрома системной воспалительной реакции.

При поступлении в клинику большинство больных госпитализированы в отделение реанимации, где получали лечение, направленное на коррекцию нарушенных функций органов и систем. Частота выявленных признаков ССВР была равнозначна в обеих группах (табл. 1).

Таблица 1. Распределение признаков СВВР в контрольной и основной группах при поступлении

Группы	Клинические признаки			Лабораторные (M±m)			
	1 признак	2 признака	3 и более признака	диастаза, ед	прокальцитонин, нг/мл	ЛИИ	лейко-циты, $10^9/_л$
Контрольная, n=18	1	4	13	1242,0±41,2	0,428±0,004	5,1±0,21	18,8±1,12
Основная, n=20	-	6	14	1318,0±31,8	0,462±0,002	5,8±0,31	19,4±1,28
Всего	1	10	27	2560,0	0,890	10,9	38,2

Среди поступивших пациентов с одним признаком ССВР был лишь один больной контрольной группы, а у большинства отмечено наличие 3-4 клинических признаков, из лабораторных показателей наблюдалось повышение фермента, но у 14 больных было отмечено повышение всех показателей, их состояние было более тяжелое**.** Был повышен уровень прокальцитонина и лейкоцитарный индекс интоксикации. Полученные результаты подтвердили высокую частоту признаков ССВР при остром панкреатите.

В основной группе дополнительно к традиционному лечению назначали препарат ронколейкин и 5-фторурацил. Ронколейкин в дозировке 0,5-1 мг разведенный на 0,9% физиологическом растворе хлорида натрия ввели внутривенно медленно один раз в 3 дня в зависимости от тяжести состояния больных и лабораторных показателей. По мере улучшения состояния, препарат прекращали вводить на 3 сутки, а при отрицательной динамике продолжали на протяжении ещё 6-7 дней с промежутками 3 суток с малой дозой. Монотерапия данным препаратом не проводилась.

5-фторурацил получали внутривенно 10-15 мг/кг массы тела, а также интраоперационно орошали сальниковую сумку, ввели интрадуктально в малых дозах разведденый на физиологическом растворе натрия хлорида (Вирсунгов проток), после аспирации панкреатического сока, это выполнено у 3 больных. Ронколейкин и 5-фторурацил выпускается в Российской Федерации. Ронколейкин (интерлейкин-2) обладает выраженной иммунокоррегирующей активностью всех видов бактериального, вирусного и противомикробного иммунитетов.

Для подавления секреторной активности применяли 5-фторурацил. Фторурацил – антиметаболит урацила. Механизм действия обусловлен превращением препарата в тканях в активный метаболит фторуридинмонофосфат, который является конкурентным ингибитором фермента тимидилатсинтетазы, принимающего участие в синтезе нуклеиновых кислот. Как изменились показатели ССВР, представлены в табл. 2. Анализ динамики показателей ССВР показал, что положительные сдвиги более выражены у больных, получавших в комплексе лечения ронколейкин и 5-фторурацил, что обусловлено влиянием их на основные звенья патогенеза острого панкреатита (иммунологическую реактивность и подавление секреции поджелудочной железы).

На 6 сутки с момента лечения у больных контрольной группы клинические проявления ССВР сохранились в количестве 3-4 признаков у 8 из 18, в то время как основной у 2 из 20 обследованных. Также более выраженная положительная динамика лабораторных тестов, наблюдалась у больных основной группы. Результаты исследования показали возможность и целесообразность коррекции применения ронколейкина и 5-фторурацила для ССВР у больных острым панкреатитом. Проследили и за клиническим течением острого панкреатита в обеих группах. Наблюдение за больными основной группы показало, что улучшение состояния больных наступало на 3-4 сутки, лишь у 3 из 20 наблюдаемых пациентов показатели ССВР оставались на прежнем уровне.

При УЗИ обнаружено увеличение жидкости в сальниковой сумке, им выполнено лапароскопическое дренирование сальниковой сумки с оценкой состояния поджелудочной железы, а затем продолжено медикаментозное лечение в прежнем объеме. Еще у одного больного в процессе лечения положительной динамики в показателях ССВР не наблюдалось. На 4 сутки с момента поступления при УЗИ обнаружен очаг деструкции в поджелудочной железе.

Учитывая состояние больного, показателей крови и признаков инфицированного панкреонекроза выполнено оперативное лечение: деперитонизация, абдоминизация и некросеквестрэктомия с перитонеальным диализом, а также интрадуктально вводили препарат 5-фторурацил в дозировке 2 мл в Вирсунгов проток, после аспирации панкреатического сока поджелудочной железы. Так как, воспалительный процесс был вовлечен в желчный пузырь и произведена холецистэктомия, дренирование холедоха по Вишневскому (с целью декомпрессии желчного протока), оментобурсостомия, дренирование брюшной полости и сальниковой сумки. Летальных исходов в основной группе не было.

Таблица 2. Динамика показателей ССВР больных с острым панкреатитом контрольной и основной групп

Группы и сроки исследования	Клинические признаки, количество			Лабораторные показатели			
	1	2	3-4	ЛИИ	лейкоциты, $10^9/_л$	диастаза, ед	прокальцитонин, нг/мл
Контрольная группа, n=18: при поступлении, $M_2 \pm m^1$	1	4	13	5,1±0,21	18,8±1,12	1242,0±41,2	0,428±0,004
3 сутки, $M_2 \pm m^2$	2	5	11	4,6±0,19	16,8±1,17	1117,0±31,5	0,401±0,003
Степень достоверности, M_1-M_2				>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
6 сутки, $M_3 \pm m_3$	6	4	8	3,6±0,41	12,4±1,22	728,0±21,8	0,383±0,002
Р-степень достоверности, M_2-m_3				<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Основная группа, n=20: при постулении, $M_4 \pm m_4$	-	6	14	5,8±0,31	19,4±1,28	1318,0±31,8	0,462±0,002
3 сутки, $M_5 \pm m_5$	6	4	10	3,8±0,3	16,1±1,19	1010,0±21,5	0,312±0,01
Степень достоверности, M_4-M_5	-	-	-	<0,01	<0,05	<0,05	<0,01
6 сутки, $M_6 \pm m_6$	16	2	2	2,1±0,51	10,4±1,33	612,0±9,2	0,282±0,01
Степень достоверности, M_5-M_6	-	-	-	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
M_1-M_4	-	-	-	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
M_2-M_5	-	-	-	<0,01	>0,05	<0,05	<0,01
M_3-M_6	-	-	-	<0,01	<0,05	<0,05	<0,01

Таким образом, в основной группе возникли осложнения у 4 больных из 20 получавших консервативное лечение: у 3 состояние ухудшилось и при контрольном УЗИ обнаружена увеличение объема жидкости в сальниковой сумке, а также свободная жидкость выявлена в подпеченочном пространстве и левом боковом канале. У одного из них был инфицированный панкреонекроз, проведено хирургическое лечение. Все осложнения вылечены к моменту выписки.

В контрольной группе улучшение состояния больных было отмечено позднее (на 5-6 сутки). Несмотря на проводимую традиционную терапию показатели ССВР изменились незначительно.

Из 18 пациентов у 6 было отмечено увеличение жидкости в сальниковой сумке и в брюшной полости. Из 6 у 3 выполнена лапароскопическая санация и дренирование сальниковой сумки и брюшной полости. У 3-х продолжалось прогрессирование воспалительного процесса и при УЗИ отмечены признаки деструкции ткани поджелудочной железы, увеличение жидкости не только в сальниковой сумке, но и в брюшной полости с присоединением симптомов перитонита, а лабораторные показатели ССВР были высокими. Этим больным выполнена лапаротомия верхнесрединным доступом и произведена деперитонизация, абдоминизация и некрсеквестрэктомия с перитонеальным диализом. Из них у 2 больных с острым панкреатитом был обнаружен деструктивный калькулезный холецистит и им выполнена холецистэктомия, дренирование холедоха по Вишневскому, оментобурсостомия, дренирование сальниковой сумки, забрюшинного пространства и брюшной полости.

Несмотря, на проведенной интенсивной терапии у 2 положительной динамики не наблюдалась. Общее состояние больных постепенно ухудшалось, и они умерли от нарастающей полиорганной недостаточности.

Обсуждение результатов исследования

В процессе лечения больных с острым панкреатитом для оценки их эффективности, в динамике определяли клинические и лабораторные признаки ССВР, показатели прокальцитонина и УЗИ, КТ, МРТ в двух сопоставимых группах. Полученные результаты исследования больных с острым панкреатитом показали, что при этой патологии ценным является определение клинических и лабораторных тестов ССВР, они дают возможность оценить степень эндотоксикоза и проследить в динамике какова эффективность [13, 14]. Использование традиционной терапии эффективно лишь при отечной форме, а применение ронколейкина влияющего на иммунологическую реактивность и 5-фторурацила – оказывающего действия на подавление функции поджелудочной железы позволяют коррегировать признаки ССВР.

По литературным данным ряд исследователей отмечают ценность ронколейкина в лечении воспалительных заболевании [4]. Они утверждают о необходимости включение в комплекс лечения иммунокорректор. 5-фторурацил применяется в лечении рака толстой и прямой кишки, молочной железы, пищевода, желудка, поджелудочной железы, а также начали использовать при остром панкреатите [1, 4], и отметили положительный эффект. При остром панкреатите назначение ронколейкина в сочетании с 5-фторурацилом, учитывая их механизм действия, мы получили положительный эффект.

Таким образом, более информативными показателями воспаления являются определение уровня прокальцитонина и ЛИИ. В процессе наблюдения отмечено снижение уровня прокальцитонина и ЛИИ, а повышение этих показателей указывает на возникновение деструктивного или инфильтративного процесса, которое требует дополнительного обследования и лечения с выяснением причин.

Выводы

1. При остром панкреатите у большинства больных имеют место 3-4 клинических признаков ССВР, что подтверждает тяжесть воспалительного процесса и интоксикации.
2. Применение ронколейкина и 5-фторурацила в комплексе с традиционной терапией способствует коррекции ССВР.
3. При остром панкреатите необходимо выполнять исследование признаков ССВР в динамике, для оценки эффективности лечения и своевременного выявления осложнений.

Литература (references)

1. Агапов М.А., Хорева М.В., Горский В.А. Возможности коррекции синдрома системной воспалительной реакции при остром деструктивном панкреатите // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – №7. – С. 18-23. [Agapov M.A., Horeva M.V., Gorskij V.A. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2011. – N7. – P. 18-23. (in Russian)]
2. Дарвин В.В., Онищенко С.В., Логинов Е.В., Кабанов А.А. Тяжелый острый панкреатит: факторы риска неблагоприятного исхода и возможности их устранения // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т.23, №2. – С. 76-83. [Darvin V.V., Onishchenko S.V., Loginov E.V., Kabanov A.A. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii*. Annals of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. – 2018. – V.23, N2. – P. 76-83. (in Russian)]
3. Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А., Гришин А.В., Андреев В.Г. Диагностика и лечение острого панкреатита. – М: Видар-М, 2013. – 384 с. [Ermolov A.S., Ivanov P.A., Blagovestnov D.A., Grishin A.V., Andreev V.G. *Diagnostika i lechenie ostrogo pankreatita.* Diagnostics and treatment of acute pancreatitis. – Moscow: Vidar-M, 2013. – 384 p. (in Russian)]
4. Малков И.С. Лечение острого панкреатита: поиски и решения // Практическая медицина. – 2010. – Т.2, №41. – С. 24-29. [Malkov I.S. *Practicheskaya medicina*. Practical medicine. – 2010. – V.2, N41. – P. 24-29. (in Russian)]
5. Мусаев А.И., Усубакунов У.Э. Лимфостимулирующая терапия в коррекции синдрома системной воспалительной реакции // Казанский медицинский журнал. – 2016. – №2. – С. 239-244. [Musaev A.I., Usubakunov U.E. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal.* Kazan medical journal. – 2016. – N2. – P. 239-244. (in Russian)]
6. Таха Хамза Диб Али. Энтопротекторная терапия в лечении больных острым панкреатитом: Дисс. … канд. мед. наук. – Рязань, 2016. – 148 с. [Taha Hamzi Dib Ali. *Endoprotektornaya terapiya v lechenii bolnih*

ostrym pancreatitom. (kand.dis.) Endoprotective therapy in the treatment of patients with acute pancreatitis (Candidate Thesis). – Ryazan, 2016. – 148 p. (in Russian)]

7. Подолужный В.И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2017. – Т.2, №4. – С. 62-71. [Podoluzhnyi V.I. *Fundomentalnaya i klinicheskaya medicina*. Fundamental and clinical medicine. – 2017. – V.2, N4. – P. 62-71. (in Russian)]
8. Скутова В.А., Данилов А.И., Феоктистова Ж.А. Острый панкреатит: актуальные вопросы диагностики и комплексного лечения // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №2. – С. 78-84. [Skutova V.A., Danilova A.I., Feoktistova J.A. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoy medicinskoy akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2016. – V.15, N2. – P. 78-84. (in Russian)]
9. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G. et.al. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus // Gut Journal. – 2013. – V.62, N1. – P. 102-111.
10. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P. et.al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. ACCP/SCCM. Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine // Chest Journal. – 1992. – V.101, N6. – P. 1644-1655.
11. Brand M., Götz A., Zeman F., Behrens G. et.al. Acute necrotizing pancreatitis: laboratory, clinical, and imaging findings as predictors of patient outcome // American Journal of Roentgenology. – 2014. – V.202, N6. – P. 1215-1231.
12. Goodchild G., Chouhan M., Johnson G.J. Practical guide to the management of acute pancreatitis // Frontline Gastroenterology. – 2019. – V.10, N3. – P. 292-299.
13. Karakayali F.Y. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – V.20, N37. – P. 13412-13423.
14. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – V.20, N38. – P. 13879-13892.

Информация об авторах

Алиев Мусабай Жумашович – кандидат медицинских наук, врач хирургического отделения №1 городской клинической больницы №1, г. Бишкек, Кыргызская Республика. E-mail: musa-aliev-69@mail.ru

Ибраимов Доолатбек Сейтакунович – доктор медицинских наук, ассистент кафедры хирургии общей практики с курсом комбустиологии КГМА им. И.К. Ахунбаева, Кыргызская Республика. E-mail: musa-aliev-69@mail.ru

Жусуп уулу Улан – аспирант кафедры хирургии общей практики с курсом комбустиологии КГМА им. И.К. Ахунбаева, Кыргызская Республика, Бишкек. E-mail j.ulan91@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-006.81 3.1.6 Онкология, лучевая терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.14

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ БЕЗРЕЦИДИВНОГО ТЕЧЕНИЯ МЕЖДУ РАДИКАЛЬНОЙ ОПЕРАЦИЕЙ И ПОЯВЛЕНИЕМ МЕТАСТАЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ КОЖИ T1-T4NOMO И T1-T4NXM0

© Соловьев В.И., Зуй В.С., Бочкова М.А.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Оценка продолжительности безрецидивного течения в период между радикальной операцией и появлением метастазов у пациентов с меланомой кожи T1-T4NoMo и T1-T4NxM0 в ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический диспансер».

Методика. Основой исследования стали данные территориального канцер регистра ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер» (СООКД). Изучена официальная учетно-отчетная медицинская документация из хирургических отделений №1 и №2 СООКД с 2016 по 2019 г. (операционные журналы, истории болезни и амбулаторные карты) больных с диагнозом меланомы кожи. В основу настоящей работы положен анализ результатов лечения 207 человек. Пациенты были разделены на группы в зависимости от возраста, пола, стадии, продолжительности светлого промежутка и исходам лечения. Количество пациентов в основной группе составило 187 человек, а в контрольной 20.

Результаты. При сравнении результатов лечения в обеих группах установлено, что у 40 пациентов из основной и контрольной группы (n=207) наблюдался прогресс заболевания и разница в продолжительности безрецидивного течения между двумя группами является достоверной ($p<0,05$).

Заключение. Установлено, что проблема диагностики и лечения данного злокачественного новообразования все еще является проблемой современной медицины, требующей пристального внимания и изучения. Необходимо прилагать больше усилий, направленных на более тщательное и частое наблюдение для своевременного выявления метастазов при меланоме кожи. Следует уделять пристальное внимание на раннее выявление меланомы кожи. Необходима уточняющая объективизация такими методами как дерматоскопия, сиаскопия, ультразвуковое исследования опухоли и регионарных зон.

Ключевые слова: меланома, безрецидивное течение, метастазы

DURATION OF RELAPSE-FREE COURSE BETWEEN RADICAL SURGERY AND THE APPEARANCE OF METASTASES IN PATIENTS WITH SKIN MELANOMA T1-T4NOMO AND T1-T4NXM0

Solovyov V.I., Zuj V.S., Bochkova M.A.

Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., Smolensk, 214019, Russia

Abstract

Objective. To assess the duration of relapse-free course in the period between radical surgery and the appearance of metastases in patients with skin melanoma T1-T4NoMo and T1-T4NxM0 in the Smolensk Regional Oncology Dispensary.

Methods. The study was based on the data of the territorial cancer registry of the Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary (SOOKD). The official accounting and reporting medical documentation from the surgical departments N1 and N2 of the SOOKD from 2016 to 2019 (operating logs, medical histories and outpatient records) of patients with a diagnosis of skin melanoma was studied. This study is based on the analysis of the results of treatment of 207 people. The patients were divided into groups depending on their age, gender, stage, duration of the light interval and treatment outcomes. The number of patients in the main group was 187, and in the control group – 20.

Results. When comparing the results of treatment in both groups, it was found that 40 patients from the main and control groups (n=207) showed disease progress and the difference in the duration of relapse-free course between the two groups is significant ($p<0.05$).

Conclusions. It is established that the problem of diagnosis and treatment of this malignant neoplasm is still a problem of modern medicine that requires close attention and study. It is necessary to make more efforts aimed at more thorough and frequent monitoring for the timely detection of metastases in skin melanoma. Close attention should be paid to early detection of skin melanoma. It is necessary to specify the objectification by such methods as dermatoscopy, siascopy, ultrasound examination of the tumor and regional zones.

Keywords: melanoma, relapse-free course, metastases

Введение

Меланома является злокачественной опухолью нейроэктодермального происхождения, развивающейся из меланоцитов, расположенных преимущественно в коже. Во всём мире отмечается неизмененная тенденция к постоянному росту заболеваемости меланомой кожи. По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире регистрируется около 132 000 новых случаев меланомы [1].

По оценке Американского онкологического сообщества (American Cancer Society) к 2019 г. в США зарегистрировано около 87 110 случаев новых заболеваний меланомой (52170 мужчин и 39940 женщин). За последние 30 лет темп роста меланомы в мире возрос [2]. Наибольшая заболеваемость отмечается в развитых странах Северной Европы (Великобритании, Норвегии, Финляндии, Исландии, Дании, Швеции, Швейцарии и Германии, где она составляет от 8 до 18 на 100 тыс. населения. Наименьшие показатели заболеваемости в Европе отмечаются в Португалии, на Кипре и в Болгарии – менее 5 на 100 тыс., средние показатели 5-10 на 100 тыс.) характерны для Литвы, Латвии, Словакии, Украины, Польши. Чаще всего меланома кожи развивается среди населения со светлой кожей [2].

На территории Российской Федерации меланома кожи занимает первое место в структуре заболеваемости среди онкологических заболеваний [4, 5]. Несмотря на постоянный прогресс методов диагностики и лечения, в течение последних 12 лет в России отмечается стойкое увеличение показателей заболеваемости меланомой кожи. В России в 2019 г. взято на учёт с впервые в жизни установленным диагнозом меланома кожи составляет 10609 человек [2]. К сожалению, за 10 последних лет прирост данного заболевания у мужчин составил 45%, у женщин – 41%, при среднегодовом темпе прироста 4,2% и 3,5% соответственно. Не исключением является и население Смоленской области [3]. В 2020 г. количество впервые выявленных больных с диагнозом меланома кожи составило 91 человек.

Однако проблема диагностики и лечения данного злокачественного новообразования все еще является проблемой современной медицины, требующей пристального внимания и изучения. К сожалению, результаты диагностики, а, следовательно, и эффективность лечения остаются неудовлетворительными, поэтому улучшение результатов лечения меланомы – одна из важнейших задач современной онкологической науки. Необходима уточняющая объективизация такими методами как дерматоскопия, сиаскопия, ультразвуковое исследования опухоли и регионарных зон. Так же возможно внедрение новейших технологий искусственного интеллекта, такими можно назвать автоматическое картирование поверхности тела (ATBM) и интеллектуальный скрининг меланомы (Moleanalyzer.pro) [8].

Целью работы была оценка продолжительность безрецидивного течения в период между операцией и появлением метастазов у пациентов, страдающих меланомой кожи T1-T4NoMo и T1-T4NxM0 в ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический диспансер».

Методика

Основой исследования стали данные территориального канцер регистра Смоленского областного онкологического клинического диспансера. Изучена официальная учетно-отчетная медицинская документация из хирургических отделений №1 и №2 СООКД с 2016 по 2019 г. (операционные журналы, истории болезни и амбулаторные карты) больных с диагнозом меланомы кожи. Пациенты были разделены на группы в зависимости от возраста, пола, стадии, продолжительности светлого промежутка и исходам лечения. Количество пациентов в основной группе составило 187 человек, а в контрольной 20.

Статистическая обработка результатов исследования была выполнена с использованием расчета средних величин, критерия Стьюдента при критическом уровне значимости 0,05. Анализ осуществлялся с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты исследования

В основу исследования положен анализ результатов лечения 207 пациентов, с меланомой кожи различных локализаций. В 67% были женщины, а в 33% мужчины. Все они были обследованы в поликлиническом отделении и в последующем находились на стационарном лечении в хирургических отделениях №1 и №2 ОГБУЗ «Смоленского областного онкологического клинического диспансера».

Каждому больному на догоспитальном этапе было проведено стандартное обследование: сбор анамнеза, осмотр визуальных локализаций, физикальный осмотр, тщательное исследование кожных покровов и видимых слизистых, пальпация периферических лимфоузлов; дерматоскопия; R-графия органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях; УЗИ периферических лимфоузлов, органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза; общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и количества тромбоцитов; определение уровня ЛДГ при метастатической меланоме; биохимический анализ крови с определением показателей функции печени, почек, уровня щелочной фосфатазы, кальция, глюкозы.

Средний возраст женщин составил – 53±15,8 года, тогда как мужчин – 55±14,6 лет. В соответствии с целью исследования были сформированы две группы, которые были сопоставимы по возрасту, стадиям и методам лечения:

Таблица 1. Локализация и степень распространенности меланомы кожи у больных основной группы пролеченных в СООКД в 2016-1019 гг. (n=187)

Локализация меланомы	Стадия	Абс.	%
Меланома кожи межлопаточной области	TisN0M0	2	1,069%
	T1aN0M0	11	5,88%
	T1bN0M0	3	1,6%
Меланома кожи подключичной области	T1aN0M0	4	2,14%
	T1bN0M0	2	1,069%
Меланома кожи поясничной области	T1aN0M0	5	2,67%
Меланома кожи плеча	TisN0M0	9	4,81%
	T1aN0M0	4	2,14
	T1bN0M0	3	1,6%
Меланома кожи передней грудной стенки	TisN0M0	4	2,13%
	T1aN0M0	8	4,27%
	T1bN0M0	5	2,67%
	T2aN0M0	6	3,2%
Меланома кожи эпигастральной области	T1aN0M0	4	2,14%
	T1bN0M0	3	1,6%
	T2aN0M0	3	1,6%
	T2bN0M0	7	3,74%
Меланома кожи подмышечной области	T1bN0M0	1	0,53%
	T2aN0M0	5	2,67%
Меланома кожи ягодичной области	T2aN0M0	2	1,06%
	T2bN0M0	1	0,53%
Меланома кожи голени	TisN0M0	9	4,81%
	T1aN0M0	12	6,42%
	T1bN0M0	10	5,35%
	T2aN0M0	9	4,81%
Меланома кожи бедра	T1aN0M0	14	7,49%
	T1bN0M0	6	3,2%
	T2aN0M0	10	5,34%
	T2bN0M0	10	5,34%
	T3aN0M0	15	8,02%
Всего:		187	100%

1) Основная группа (n=187) – больные, которым в период с 2016 по 2019 г. был выполнен стандарт предоперационного обследования и с учетом степени распространения процесса проведено хирургическое лечение меланомы кожи в объёме широкого иссечения. Критериями включения в основную группу служили: наличие меланомы кожи различных локализаций без клинически выявленных метастазов.

Степень распространения меланомы кожи в этой группе представлена в табл. 1. При тщательном анализе сведений представленных в таблице оказалось, что у 100% больных метастазов обнаружено не было, что послужило причиной проведения хирургического лечения в объёме широкого иссечения опухоли.

Из общего числа у 20 пациентов (9,66%) было выявлено поражение регионарных лимфоузлов после проведения стандартного предоперационного обследования. Это послужило основанием для выполнения хирургического лечения под наркозом в объёме широкого иссечения меланомы кожи с регионарной лимфаденэктомией и проведением адъювантной иммунотерапии. Все эти больные в нашем исследовании составили контрольную группу №2.

Критериями включения в контрольную группу служили: наличие морфологически подтвержденного основного и метастатического процесса в послеоперационном материале. Локализация и степень распространения меланомы кожи в этой группе представлена в табл. 2.

Таблица 2. Локализация и степень распространенности меланомы кожи у больных контрольной группы пролеченных в СООКД в 2016-1019 гг. (n=20)

Локализация меланомы	Стадия	Абс.	%
Меланома кожи межлопаточной области	T2aN1aM0	1	5%
	T2bN1aM0	1	5%
	T1bN2bM0	1	5%
	T1bN2bM0	1	5%
Меланома кожи плеча	T3aN3M0	1	5%
	T4bN1bM0	1	5%
	T1bN1bM0	1	5%
Меланома кожи передней грудной стенки	T3aN1bM0	1	5%
	T1aN1aM0	1	5%
	T2aN2aM0	1	5%
	T1bN2cM0	1	5%
Меланома кожи подмышечной области	T1bN1aM0	1	5%
	T2bN2aM0	1	5%
Меланома кожи голени	T1aN1aM0	1	5%
	T2aN1bM0	1	5%
	T2bN3M0	1	5%
Меланома кожи бедра	T1aN1aM0	1	5%
	T1bN2aM0	1	5%
	T2aN2bM0	1	5%
	T3aN3M0	1	5%
Всего:		20	100%

Таким образом, у 100% больных данной группы был установлен диагноз меланома кожи с наличием метастазов, что послужило причиной проведения оперативного лечения и адъювантной иммунотерапии.

При дальнейшем изучении результатов лечения в основной группе была высчитана средняя продолжительность безрецидивного течения в период между радикальной операцией и появлением метастазов у пациентов с меланомой кожи T1-T4NoMo (табл. 3).

Таблица 3. Распределение больных из основной группы пролеченных в СООКД по продолжительности безрецидивного течения в период между радикальной операцией и появлением метастазов с меланомой кожи T1-T4N0M0 (n=40)

Стадия у пациентов из основной группы	Локализация меланомы кожи	Кол-во пациен-тов	Прогресс или рецидив	Продолжи-тельность безрецидивного течения между первичной операцией и появлением рецидива или прогресса	Средняя продолжи-тельность безрецидив-ного течения в данной группе пациентов
T1BN0M0	Межлопаточная область	4	Прогресс метастазы в регионарные лимфоузлы	3 года	
T1AN0M0	Передняя грудная стенка	1	Прогресс метастазы в регионарные лимфоузлы	2 года	
T1BN0M0	Передняя грудная стенка	2	Прогресс метастазы в регионарные лимфоузлы	1 год 3 месяца	
T2AN0N0	Эпигастальная область	1	Прогресс метастазы в регионарные лимфоузлы	9 месяцев	
T1BN0M0	Эпигастральная область	1	Прогресс метастазы в регионарные лимфоузлы	1 год 11 месяцев	
T2AN0M0	Подмышечная область	4	Прогресс метастазы в регионарные лимфоузлы	1 год	
T2BMN0 M0	Правое плечо	2	Прогресс метастазы в регионарные лимфоузлы	10 месяцев	1 год 6 месяцев
T2AN0M0	Поясничная область	2	Прогресс местные метастазы по коже	1 год 2 месяца	
T2aN0M0	Ягодичная область	2	Прогресс местные метастазы по коже	3 года	
T2bN0M0	Ягодичная область	1	Прогресс метастазы в регионарные лимфоузлы	8 месяцев	
T1aN0M0	Правая голень	2	Прогресс метастазы в регионарные лимфоузлы	1 год 4 месяца	
T1bN0M0	Левая голень	1	Прогресс метастазы в регионарные лимфоузлы	1 год 11 месяцев	
T2aN0M0	Правая голень	2	Прогресс метастазы в регионарные лимфоузлы	3 года 7 месяцев	
T2bN0M0	Правое бедро	1	Прогресс метастазы в регионарные лимфоузлы	4 года	
T2aN0M0	Левая бедро	2	Прогресс метастазы в регионарные лимфоузлы	1 год 10 месяцев	
T2bN0M0	Правое бедро	2	Прогресс метастазы в регионарные лимфоузлы	2 года 7 месяцев	
T3aN0M0	Левое бедро	2	Прогресс метастазы в регионарные лимфоузлы	1 год	

Далее при анализе результатов лечения в контрольной группе так же была высчитана средняя продолжительность безрецидивного течения в период между радикальной операцией совместно с проведением адъювантной иммунотерапии в после операционном периоде и появлением метастазов у пациентов с меланомой кожи T1-T4NxMo (табл. 4).

Обсуждение результатов исследования

При сравнении пациентов обеих групп нами было установлено, что в основной группе средняя продолжительность безрецидивного течения составляет 1 год и 6 месяцев, а в контрольной группе 5 месяцев, что говорит о том, что разница в продолжительности безрецидивного течения является достоверной. ($P<0,05$), что соответствует данным литературы [1].

Таблица 4. Распределение больных из контрольной группы пролеченных в СООКД по продолжительности безрецидивного течения в период между радикальной операцией совместно с проведением адъювантной иммунотерапии в послеоперационном периоде и появлением метастазов с меланомой кожи T1-T4NxM0

Стадия у пациентов из контрольной группы	Локализация меланомы кожи	Кол-во пациентов	Прогресс или рецидив	Продолжительность безрецидивного течения между первичной операцией и появлением рецидива или прогресса.	
T2aN1aM0	Меланома кожи межлопаточной области	1	Прогресс метастазы в оба легких	1 год	5 месяцев средняя продолжи-тельность безрицидив-ного течения в данной группе
T1bN2bM0	Меланома кожи межлопаточной области	1	Прогресс метастазы в левое легкое	9 месяцев	
T2aN2aM0	Меланома кожи передней грудной стенки	1	Прогресс метастазы в оба легких	5 месяцев	
T2bN2aM0	Меланома кожи подмышечной области	1	Прогресс метастазы в левое легкое	11 месяцев	
T2aN2bM0	Меланома кожи бедра	1	Прогресс метастазы в печень	8 месяцев	
T3aN3M0	Меланома кожи бедра	1	Прогресс метастазы в печень	5 месяцев	
T4bN1bM0	Меланома кожи плеча	1	Прогресс местные метастазы по коже	4 месяца	
T2bN3M0	Меланома кожи голени	1	Прогресс местные метастазы по коже	5 месяцев	

Продолжительность безрецидивного течения при локализации меланомы на нижних конечностях оказалась выше в обеих группах больных (среднее в основной группе 2 года 7 месяцев, а в контрольной группе 6 месяцев), что является достоверным значением ($p<0.05$). Наиболее частая локализация меланомы кожи у женщин – голень, у мужчин – область спины. Все полученные нами результаты исследования соответствуют данным современной литературы [2].

При разделении пациентов обеих групп по полу, нами было установлено, что женщины болеют в 2 раза чаще, чем мужчины, а продолжительность безрецидивного течения у мужчин и женщин практически одинакова (в среднем 1 год). Средний возраст возникновения меланомы кожи у женщин составил 53±15,8 года, тогда как у мужчин – 55±14,6 лет. Минимальный и максимальный возраст возникновения меланомы был отмечен у женщин – 18 и 96 лет соответственно, тогда как для мужчин – 23 и 88 лет. Возраст наибольшего безрецидивного течения у женщин 52 года, а у мужчин 49 лет, разница не является достоверной ($p<0,05$) [3].

Так же можно сделать вывод о том, что на ранних стадиях продолжительность безрецидивного течения заметно выше 1 год и 9 месяцев, чем при распространенных стадиях онкологического заболевания (5 месяцев), (разница является достоверной). Это свидетельствует о том, что необходимо своевременное выявление меланомы на ранних стадиях, это заметно улучшает результаты лечения и прогноз. Внедрение уточняющей объективизации в рутинную практику – необходимость для раннего выявления.

Искусственный интеллект (ИИ) активно внедряется в современную жизнь, и медицина не является исключением. Специализированный ИИ лучше всего подходит для визуальной диагностики, например, для раннего выявления меланомы [6].

Искусственный интеллект на основе нейросетей активно используется и для распознавания изображений, полученных в медицинских целях. Например, в дерматоонкологии распознаванию подвергаются цифровые изображения, полученные при помощи дерматоскопа или фотоаппарата. Цифровое изображение каждого новообразования состоит из нескольких миллионов пикселей (точек), каждый из которых окрашен в один из миллионов цветов. Превалирование того или иного цвета на снимке, характер распределения пикселей определенного цветового диапазона, а также размер и форма областей, на которых распределены данные точки, – все это, по сути, является диагностическими признаками, позволяющими отличить на микрофотографии злокачественное новообразование от доброкачественного [7].

Визуализация в дерматологии играет решающую роль в оценке и мониторинге рака кожи. Хотя клиницисты в первую очередь полагаются на свое зрение, для повышения его возможностей были созданы различные методы.

Цифровая фотография используется в среднем 82,2% американских дерматологов для постановки диагноза и динамического наблюдения [8]. Этот метод способствует раннему выявлению меланомы у пациентов группы высокого риска [9]. Разновидностью цифровых снимков является ультрафиолетовая фотография в определенном УФ-диапазоне. Общий снимок тела (total-body photography, TBP) подразумевает выполнение от 4 до 50 (в среднем 24) фото пациента в нескольких ракурсах [9]. Дополнение TBP к самоанализу кожи повышает суммарную эффективность методов с 60 до 72% и увеличивает специфичность диагностики с 96 до 98% [5].

Автоматическое тотальное картирование тела (Automated Total Body Mapping, ATBM) – разновидность TBP, позволяющая делать снимок тела в автоматическом режиме и сравнивать фотографии одного и того же участка с использованием компьютерного алгоритма. Данный метод позволяет выявить вновь появившиеся новообразования путем сопоставления актуального и предыдущего снимка. Является эффективным методом выявления меланомы у пациентов с большим количеством невусов [8]. Дерматоскопия использует 10 и более кратное увеличение для выявления широкого спектра дерматологических заболеваний. Снимки, выполненные с помощью дерматоскопа, можно сохранять для дальнейшего наблюдения.

Таким образом методами навигации являются дерматоскопия, ультразвуковое исследование опухоли, регионарных зон, сиаскопия и использование искусственного интеллекта.

Выводы

1. В Смоленской области женщины болеют в 2 раза чаще, чем мужчины. Наиболее частая локализация меланомы кожи у женщин – голень, у мужчин – область спины.
2. В СООКД пациентам с меланомой кожи проводится радикальное хирургическое лечение в объеме широкого иссечения опухоли, при прогрессировании заболевания в лимфатические узлы – лимфаденэктомия. Так же больные проходят рекомендуемые режимы адъювантной терапии меланомы кожи в зависимости от степени риска рецидива и стадии распространенности меланомы кожи, согласно практическим рекомендациям по лекарственному лечению злокачественных опухолей 2020 года.
3. Своевременное выявление прогресса непосредственно зависит от регулярного динамического наблюдения. Необходимо прилагать больше усилий, направленных на более тщательное и частое наблюдение для своевременного выявления метастазов при меланоме кожи. Проблема диагностики и лечения данного злокачественного новообразования все еще является проблемой современной медицины, требующей пристального внимания и изучения.
4. Необходима уточняющая объективизация такими методами как дерматоскопия, сиаскопия, ультразвуковое исследования опухоли и регионарных зон. Так же возможно внедрение новейших технологий искусственного интеллекта, такими можно назвать автоматическое картирование поверхности тела и интеллектуальный скрининг меланомы.

Литература (references)

1. Арапова О.С., Фёдоров Н.М. Динамика заболеваемости и смертности от меланомы кожи в Тюменской области в сравнении с Российской Федерацией за период 2014-2018 гг. // Академический журнал Западной Сибири. – 2019. – Т.15, – N5(82). – С. 16-19. [Arapova O.S., Fedorov N.M. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri*. Academic Journal of Western Siberia. – 2019. – T.15, – N5(82). – P. 16-19. (in Russian)]
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. илл. – 236 с. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. (red.) Sostoyanie onkologicheskoj pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu – M.: MNIOI im. P.A. Gercena, filial FGBU «NMIRC» Minzdrava Rossii, 2016. ill. – 236 p. (in Russian)]

3. Мерабишвили В.М. Злокачественная меланома. Эпидемиология, аналитические показатели эффективности деятельности онкологической службы (Популяционное исследование) // Вопросы онкологии. – 2017. – Т.63, N2. – С. 221-233. [Merabishvili V.M. *Voprosy onkologii*. Oncology issues. – 2017. – T.63, N2. – P. 221-233. (in Russian)]
4. Черношвец Е.Н., Кисилѐва А.Н., Гуло С.Л. и др. Заболеваемость и смертность населения от злокачественных новообразований в Смоленской области // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14, – N3. – С. 33-37. [Chernoshvec E.N., Kisilѐva A.N., Gulo S.L. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy – 2015. – T.14, N3. – P. 33-37. (in Russian)]
5. Abbas O., Miller D.D., Bhawan J. Cutaneous malignant melanoma: update on diagnostic and prognostic biomarkers // The American Journal of Dermatology. – 2014. – V.36, N5. – P. 363-379.
6. Balch C.M., Gershenwald J.F., Soong S.L., Thompson J.F. Update on the melanoma staging system the importance of sensual node stanging and primary tumor mitotic rate // Journal of Surgical Oncology. – 2011. – V.104, – P. 379-385.
7. Lugović-Mihić L., Ćesić D., Vuković P. et al. Melanoma Development: Current Knowledge on Melanoma Pathogenesis // Acta Dermatovenerologica Croatica. – 2019. – V.27, N3. – P. 163-169.
8. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification // In Vivo. – 2014. – V.28, N6. – P. 1005-1011.
9. Sondak V.K., Glass L.F., Geller A. Risk stratified screening for detection of melanoma // JAMA Network. – 2015. – V.313, N6 – P. 616-624.

Информация об авторах

Соловьев Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: solovyev-nk@list.ru

Зуй Владимир Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: zuy67@mail.com

Бочкова Маргарита Анатольевна – ординатор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Rita1012@rambler.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 613.81:616-036.886 3.1.6 Онкология, лучевая терапия
DOI: *10.37903/vsgma.2021.3.15*

МАРКЕР СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА ТЯЖЕЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИИ

© Рындин А.А.[1], Соловьев В.И.[2], Зуй В.С.[2]
[1]*Республиканский Научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им Н.Н. Александрова, Респ. Беларусь, 223040, Минский р-н, аг. Лесной*
[2]*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

Резюме

Цель. Оценить факторы прогноза осложнений 3 и более степени по классификации Клавьена-Диндо после радикальной цистэктомии (РЦ) с разными методами отведения мочи при раке мочевого пузыря (РМП).

Методика. Ретроспективно проанализированы результаты серии РЦ, выполненных по поводу РМП в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 1999 по 2012 гг. Всего в исследование включено 849 пациентов (75 женщин и 774 мужчины) в возрасте от 30 до 90 лет (медиана – 67 лет). Данные об осложнениях ≥3 степени по классификации Клавьена-Диндо в раннем послеоперационном периоде (90 дней после операции) получены из медицинской документации. Анализирована связь данного показателя с более чем 90 различными периоперационными факторами, характеризующими биологию пациента, опухоли, операцию и периоперационное ведение с использованием моно- и мультивариантной логистической регрессии. Анализ осуществлялся с применением пакета программ Windows 10, Microsoft Excel и SPSS 13.0. на базе кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты. Всего в исследуемой когорте в течение 90 дней после операции осложнения ≥ 3 степени отмечались у 116 пациентов (13,7%; 95%ДИ 11,4-16,0%). При анализе полученных данных статистически значимую связь с возникновением осложнений ≥ 3 степени по классификации Клавьена-Диндо имели возраст пациента (p=0,04), хирург-оператор (p=0,013) и СОЭ (p<0,0001). Было исследована связь СОЭ с послеоперационными осложнениями, при этом оказалось, что частота осложнений ≥3 степени при СОЭ ≤ 10 мм/ч, 11- 30 мм/ч и > 30 мм/ч составила 6,6%, от 25,5% и 5,4%, соответственно. Независимое прогностическое значение СОЭ в пределах от 10 до 30 мм/ч было подтверждено в мультивариантном логистическом регрессионном анализе, отношение шансов составило 4,6 (95%ДИ 2,4-8,8; p<0,0001). При анализе структуры осложнений было отмечено, что рост числа осложнений в группе пациентов с предоперационной СОЭ 11-30 мм/ч происходил за счет основных категорий, требующих релапаротомии (гастроинтестинальные, мочевые, раневые) и не включал тромбоэмболические осложнения.

Заключение. В настоящем исследовании мы впервые показали существенное прогностическое значение СОЭ в предсказании тяжелых послеоперационных осложнений после РЦ. При этом соотношение риска осложнений и СОЭ носило нелинейный характер с максимальной частотой осложнений при значениях СОЭ от 10 до 30 мм/ч.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, радикальная цистэктомия, тяжелые осложнения, СОЭ

MARKER OF SYSTEMIC INFLAMMATION AS A PROGNOSTIC FACTOR FOR SEVERE COMPLICATIONS AFTER RADICAL CYSTECTOMY

Ryndin A. A.[1], Solovyov V.I.[2], Zuy V.S.[2]
[1]*Republican Scientific and Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N. N. Alexandrov, ag. Lesnoy 223040, Minsk district, Rep. Belarus*
[2]*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*

Abstract

Objective. To investigate the prognostic factors for complications of grade ≥3 according to the Clavien-Dindo classification after radical cystectomy (RC) with different methods of urinary diversion in bladder cancer (BC) patients.

Methods. The results of a series of RCs performed on BC in our institution from 1999 to 2012 are retrospectively analyzed. In total, the study included 849 patients (75 women and 774 men) aged 30 to 90 years (median-67 years). Data on severe complications, grade ≥3 according to the Clavien-Dindo classification in the early postoperative period (90 days after surgery) were obtained from medical records. The relationship of the severe complication rate with more than 90 different perioperative factors characterizing the patient's biology, tumors, surgery, and perioperative management using uni- and multivariate logistic regression was analyzed. The analysis was carried out using the software package Windows 10, Microsoft Excel and SPSS 13.0. on the basis of the Department of Oncology of the Smolensk State Medical University under the Ministry of Health of the Russian Federation.

Results. A total of 116 patients (13.7%; 95% CI 11.4-16.0%) had complications of grade ≥3 within 90 days after surgery in the study cohort. In the analysis of the obtained data, the patient's age (p=0.04), the surgeon (p=0.013), and ESR (p<0.0001) had a statistically significant association with the occurrence of complications ≥3 degrees according to the Clavien-Dindo classification. The association of ESR with postoperative complications was investigated, and it turned out that the frequency of complications ≥3 degrees with ESR ≤10 mm/h, 11– 30 mm/h and >30 mm/h was 6.6%, 25.5% and 5.4%, respectively. The independent prognostic value of ESR in the range from 10 to 30 mm/h was confirmed in a multivariate logistic regression analysis, the odds ratio was 4.6 (95%CI 2.4-8.8; p <0.0001). When analyzing the structure of complications, it was noted that the increase in the number of complications in the group of patients with preoperative ESR of 11-30 mm/h occurred due to the main categories requiring relaparotomy (gastrointestinal, urinary, wound) and did not include thromboembolic complications.

Conclusion. In this study, we showed for the first time a significant prognostic value of ESR in predicting of severe postoperative complications after RC. At the same time, the risk-to-ESR ratio was non-linear, with a maximum complication rate at ESR values from 10 to 30 mm/h.

Keywords: bladder cancer, radical cystectomy, severe complications, ESR

Введение

Радикальная цистэктомия (РЦ) считается стандартным методом лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря [14]. В настоящее время для реконструкции мочевых путей после РЦ чаще всего применяются сегменты кишечника. РЦ с реконструкцией мочевых путей является одной из наиболее сложных процедур в онкоурологии. Осложнения после РЦ отмечаются в 50-60% случаев, а летальность достигает 3-12% [4]. Систематизировать анализ послеоперационных осложнений позволило внедрение в 2004 г. классификации Clavien-Dindo [6]. Осложнения 1-2 степени классификации Clavien-Dindo обычно не имеют отдаленных последствий. Тяжелые осложнения в раннем послеоперационном периоде оказывают значительное влияние на физическое и психическое здоровье пациентов, качество жизни, а также увеличивают риск послеоперационной летальности. Выявление предикторов тяжелых послеоперационных осложнений после РЦ может улучшить результаты лечения за счет более точной оценки риска хирургического вмешательства и модификации алгоритмов ведения пациента.

Прогнозирование тяжелых послеоперационных осложнений РЦ затруднено в связи с недостаточной чувствительностью существующих методов. В настоящее время имеются 3 номограммы, позволяющие прогнозировать летальность в 30- и 90-дневном периоде после РЦ: номограмма Isbarn et al. [6], модель MSKCC [8] и номограмма Aziz et al. [18], точность которых составляет 70,1%, 70,2% и 78,8%, соответственно [3,8,18].

Изучение факторов, влияющих на возникновение осложнений, позволит понять их причины и, соответственно, разработать методы их профилактики. У пациентов с высоким риском осложнений раннее применение методов диагностики послеоперационных осложнений будет способствовать их более раннему выявлению и, более раннему началу лечения. Точное прогнозирование тяжелых послеоперационных осложнений и летальности необходимо на этапе выбора метода лечения. Оно позволяет предложить альтернативный, менее травматичный вариант лечения пациентам с высоким риском осложнений и раннего прогрессирования опухоли.

Целью исследования явилось выявление предикторов тяжелых осложнений (≥3 степени по классификации Clavien-Dindo) в течение первых 90 дней после РЦ с различными видами отведения мочи у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря.

Методика

Из базы данных, содержащей сведения более чем о 1000 РЦ, выполненных в РНПЦ ОМР им Н.Н. Александрова в период с 1999 по 2012 гг., были отобраны все случаи (табл., когда операция проводилась по поводу рака мочевого пузыря и с использованием следующих видов отведения мочи: ортотопический резервуар (n=481; 56.7%); операция Брикера (n=115; 13.5%); гетеротопический континентный резервуар (n=24; 2.8%); уретерокутанеостомия (n=229; 27%). Критерием исключения было выполнение пациенту уретеросигмостомии или операции Майнц 2. Всего в исследование включено 849 пациентов: 75 (8,8 %) женщин и 774 (91,2 %) мужчин. Средний возраст пациентов колебался от 30 до 90 лет, медиана составила 67 лет. Характеристики пациентов и проведенного лечения представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов и методов лечения

Показатель	n (%)
Возраст (лет): ≤ 50	85 (10,0)
51-60	210 (24,7)
61-70	332 (39,1)
71-90	222 (26,2)
Пол: мужской	774 (91,2)
женский	75 (8,8)
Метод отведения мочи:	
Операция Брикера	115 (13,5)
Гетеротопический континентный резервуар	24 (2,8)
Ортотопический резервуар	481 (56,7)
Уретерокутанеостомия	229 (27,0)
ASA (показатель анестезиологического риска)	
1-2	398 (46,9)
3-4	451 (53,1)
Индекс коморбидности Чарльсона[1]: ≤2	783 (92,1)
>3	60 (7)
Индекс массы тела[2]: >25	385 (51,4)
25-30	325 (38,3)
>30	126 (14,8)
Радикальность операции: R0	790 (93)
R1	7 (0,9)
R2	52 (6,1)
Степень дифференцировки опухоли: G1	86 (10,1)
G2	293 (34,5)
G3-4	470 (55,4)
Простатэктомия в анамнезе	7 (0,9)
Стадия заболевания: I	70 (8,2)
II	244 (28,7)
III	286 (33,7)
IV	249 (29,4)
cT[3]: 1	21 (2,5)
2	532 (62,7)
3 и 4	296 (34,8)
cN: 0	789 (92,9)
1	7 (0,9)
2-3	53 (6,2)
Метастатическое поражение: M+	35 (4,1)
M-	814 (95,9)
Длительность операции, мин.: <100	16 (1,9)
100-200	282 (33,2)
205-300	450 (53)
>300	101 (11,9)
Предоперационный уровень СОЭ[4]: ≤10	181 (24,4)
11-29	302 (40,3)
≥30	259 (35,3)

Примечание: [1]У 6 пациентов неизвестен;[2]у 11 пациентов неизвестен; [3]cT0 не было; [4]известен у 742

После получения данных о послеоперационных осложнениях РЦ из медицинской документации (карты стационарных пациентов, амбулаторные карты) была проведена оценка их тяжести в соответствии с классификацией Clavien-Dindo [6]. Послеоперационными считались осложнения, возникшие в период госпитализации, либо в течение 30 дней после РЦ [5]. При наличии нескольких четко связанных друг с другом осложнений с увеличивающейся степенью тяжести (например, несостоятельность кишечного анастомоза, сепсис, почечная недостаточность, смерть) указывалась только наиболее тяжелое или причинное осложнение (несостоятельность кишечного анастомоза V степени) [5]. Осложнения, возникшие у одного пациента и не имевшие связи друг с другом, учитывались отдельно.

Прогностическая значимость факторов в отношении развития тяжелого осложнения (≥3 степени) была оценена в моно- и мультивариантном логистических регрессионных анализах. Анализу подверглись более чем 90 демографических, лабораторных предоперационных показателей, характеристик опухоли (стадия, степень дифференцировки), симптомов и осложнений заболевания, а также параметров хирургической операции и ведения периоперационного периода (анестезия, питание, гидратация и др.) (табл. 2).

Таблица 2. Исследуемые факторы

Пол	Индекс массы тела
Возраст пациента	Коэффициент коморбидности Чарльсона
Дооперационный койко-день	Индекс анестезиологического риска, ASA
Послеоперационный койко-день	Белок крови
Длительность операции	Глюкоза крови
Код хирурга	Мочевина крови
cTNM	Креатинин крови
pTNM	Билирубин крови
Предоперационная лучевая терапия	АСТ
Степень дифференцировки	АЛТ
Гистологическая форма	Гемоглобин крови до операции
Гидронефроз	Гемоглобин крови интраоперационный
Единственная почка	Гемоглобин 1 день после операции
Резидуальная опухоль	Лейкоциты крови
Синхронный рак	Лейкоциты крови 1 день после операции
Метахронный рак	Эритроциты крови до операции
Метод отведения мочи	Эритроциты крови 1 день после операции
Аденомэктомия/простатэктомия в анамнезе	Тромбоциты крови до операции
Назогастральный зонд	Тромбоциты крови 1 день после операции
Механическая подготовка кишечника	СОЭ до операции
Спинальная/эпидуральная анестезия	Анемия
Объем интраоперационной инфузии	Пиурия
Объем кровопотери	Бактериурия
Объем гемотрансфузии	Разница гемоглобина крови до и после опер
Объем перелитой свежезамороженной плазмы	Разница лейкоцитов крови до и после опер
Парентеральное питание	Разница эритроцитов крови до и после опер
Парентеральное питание, суток	Разница тромбоцитов крови до и после
Рост	

Моновариантный анализ был проведен со всеми переменными. Для всех изучаемых факторов вычисляли отношение шансов (ОШ), их 95% доверительные интервалы (ДИ) и статистическую значимость. Переменные с наиболее статистически значимыми ОШ ($p<0,1$) были включены в мультивариантный логистический регрессионный анализ.

Информация о предоперационном уровне скорости оседания эритроцитов (СОЭ) имелась у 742 из 849 (87,4%) пациентов, внесенных в базу данных, и у 103 из 116 (88,7%) пациентов с осложнениями ≥3 степени. Для определения оптимальных пограничных значений СОЭ пациенты были разделены в зависимости от уровня СОЭ на 9 подгрупп: >5 мм/ч, от 6 до 10 мм/ч, от 11 до 15 мм/ч, до 16 до 20 мм/ч, от 21 до 25 мм/ч, от 26 до 29 мм/ч, от 30 до 35 мм/ч, от 36 до 50 мм/ч, от 51 до 70 мм/ч и >70 мм/ч. Было оценено влияние пороговых значений СОЭ на частоту осложнений и проведен мультивариантный логистический регрессионный анализ для подтверждения прогностической значимости СОЭ. Анализ осуществлялся с использованием пакета программ Microsoft Excel и SPSS 13.0. на базе кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Результаты исследования

123 послеоперационных осложнения ≥3 степени по классификации Clavien-Dindo отмечались у 116 пациентов (13,7%, 95% ДИ 11,4-16,0). Характеристика осложнений приведена в табл. 3.

Таблица 3. Осложнения ≥3 степени по классификации Clavien-Dindo

Категория	Осложнение	Количество осложнений, n (%)				
		Всего	Степень тяжести			
			IIIa	IIIb	IVa	V
Гастроинтестинальные (n=54; 43,8%)	Механическая кишечная непроходимость	37 (30,1)	–	26	–	11
	Несостоятельность межкишечного анастомоза	10 (8,1)	–	7	–	3
	Гастроинтестинальная язва, кровотечение	3 (2,4)	1	1	–	1
	Гастроинтестинальная язва, перфорация	2 (1,6)	–	–	–	2
	Несостоятельность швов гастростомы	1 (0,8)	–	1	–	–
	Панкреонекроз	1 (0,8)	–	–	–	1
Инфекционные (n=11; 9%)	Лимфоцеле с нагноением	5 (4,1)	5	–	–	–
	Гнойный пиелонефрит	2 (1,6)	1	1	–	–
	Абсцесс брюшной полости	3 (2,4)	–	3	–	–
	Нагноение кисты почки	1 (0,8)	1	–	–	–
Урогенитальные (n=22; 18%)	Несостоятельность мочевых анастомозов	15 (12,3)	2	11	–	2
	Стриктуры мочевых анастомозов	2 (1,6)	1	1	–	–
	Острая почечная недостаточность	3 (2,4)	2	–	1	–
	Тампонада мочевого резервуара	2 (1,6)	–	2	–	–
Раневые (n=18; 14,8 %)	Расхождение краев апоневроза передней брюшной стенки /эвентерация	14 (11,4)	–	12	–	2
	Нагноение раны	4 (3,2)	4	–	–	–
Кровотечения (n=2; 1,6%)	Внутрибрюшное кровотечение	2 (1,6)	–	1	–	1
Кардиологические (n=5; 4%)	Острая сердечная недостаточность	3 (2,4)	–	–	–	3
	Инфаркт миокарда	2 (1,6)	–	–	1	1
Легочные (n=2; 1,6 %)	Пневмония	1 (0,8)	–	–	–	1
	Пневмоторакс	1 (0,8)	1	–	–	–
Тромботические (n=8; 6,4%)	Тромбоэмболия легочной артерии	8 (6,6)	–	–	2	6
Неврологические (n=1; 0,8%)	Инфаркт мозга	1 (0,8)	–	–	1	–
Всего		123 (100)	18 (14,6)	66 (54,4)	5 (3,4)	34 (27,6)

Было выявлено 18, 66, 5 и 34 осложнения 3a, 3b, 4a и 5 степеней, соответственно. Осложнений 4b степени по классификации Clavien-Dindo не отмечалось. В моновариантном логистическом регрессионном анализе статистически значимыми предикторами тяжелых осложнений в 30-дневном периоде после РЦ оказались возраст пациента, опыт хирурга в выполнении РЦЭ, метастатическое поражение, наличие метахронного рака, простатэктомия в анамнезе и дооперационный уровень СОЭ по Вестергрену (табл. 4).

Тенденцией к статистической значимости характеризовался предоперационный уровень креатинина. В мультивариантном логистическом регрессионном анализе статистически значимо коррелировали с риском осложнений ≥3 степени опыт хирурга (ОШ 2,02; 95% ДИ 1,30-3,12; p=0,01), возраст пациентов (ОШ 1,02; 95% ДИ 1,00-1,05; p=0,035), простатэктомия в анамнезе (ОШ 12.4; 95% ДИ 1.65-93.4; p=0,014) и дооперационное значение СОЭ (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,95-0,98; p<0,0001) (табл. 5).

При анализе частоты тяжелых осложнений в зависимости от различных показателей СОЭ была отмечена существенная разница в количестве осложнений. Большая часть осложнений (77; 66,4%) отмечалась в группе пациентов с СОЭ от 11 до 30 мм/час. Оказалось, что при значениях СОЭ ≤ 10 мм/ч, от 11 до 30 мм/ч и >30 мм/ч частота тяжелых осложнений составляла 6,6% (95%ДИ), 25,5% (95%ДИ) и 5,4% (95%ДИ) соответственно (p<0,0001; табл. 6).

Таблица 4. Результаты моновариантного анализа

Фактор прогноза	ОШ (95%ДИ)	p
Возраст пациента	1,02 (1,00-1,06)	0,03
Опыт хирурга	-	0,03
Хирург 1	1,94 (1,09-3,46)	0,02
Хирург 2	1,43 (0,72-2,80)	0,29
Хирург 3	3,24 (1,64-6,39)	0,0007
Хирург 4	1,94 (0,88-4,27)	0,09
Хирург 5	1,75 (0,77-3,94)	0,18
Хирург 6	3,27 (1,27-8,40)	0,013
Хирург 7	0,93 (0,20-4,21)	0,93
Хирург 8	3,09 (0,80-11,94)	0,1
Метастатическое поражение	2,28 (1,04-5,01)	0,04
Метод отведения мочи	-	0,19
Операция Брикера	-	-
Гетеротопический резервуар	0,8 (0,24-2,56)	0,71
Ортотопический резервуар	0,58 (0,34-0,98)	0,04
Уретерокутанеостомия	0,56 (0,30-1,01)	0,06
Простатэктомия в анамнезе	8,69 (1,91-39,34)	0,005
Предоперационный уровень СОЭ	0,96 (0,95-0,98)	0,0000
Уровень креатинина	0,99 (0,98-1,00)	0,07

Таблица 5. Результаты мультивариантного анализа

Фактор прогноза	ОШ (95% ДИ)	p
Опыт хирурга	2,02 (1,30-3,12)	0,01
СОЭ	0,97 (0,95-0,98)	0,0001
Возраст пациента	1,02 (1,00-1,05)	0,03
Простатэктомия в анамнезе	12,4 (1,65-93,4)	0,014

Независимая прогностическая значимость СОЭ в пределах от 11 до 30 мм/ч была подтверждена в мультивариантном анализе с поправкой на уже установленные факторы риска (опыт хирурга и возраст пациентов). При этом отношение шансов (ОШ) развития тяжелого осложнения составило 4,60 (95% ДИ 2,39-8,83; p<0,0001). Возрастание частоты тяжелых осложнений у пациентов с предоперационным значением СОЭ от 11 до 30 мм/ч отмечалось, главным образом, за счет осложнений, связанных с релапаротомией (гастроинтестинальные, мочевые, раневые) и не включало тромбоэмболические осложнения (табл. 6).

Таблица 6 – Распределение пациентов с осложнениями ≥3 степени по классификации Clavien-Dindo в зависимости от предоперационного уровня СОЭ (мл/ч)

Категории осложнений	Группы СОЭ, n (%)			p
	≤10	11-30	>30	
Гастроинтестинальные, n (%)	3 (1,7)	40 (13,2)	11 (4,2)	<0,0001
Инфекционные, n (%)	1 (0,6)	7 (2,3)	0 (0,0)	0,019
Урогенитальные, n (%)	1 (0,6)	15 (5,0)	2 (0,8)	0,001
Раневые, n (%)	0 (0,0)	16 (5,3)	1 (0,4)	<0,0001
Кровотечения*, n (%)	2 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,059
Кардиологические, n (%)	2 (1,1)	2 (0,7)	0 (0,0)	0,233
Тромботические, n (%)	5 (2,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0,004
Неврологические, n (%)	(0,0)	1 (0,3)	(0,0)	0,715
Пациентов с осложнениями ≥3 степени** / всего в подгруппе, (%)	12 / 181 (6,6)	77 / 302 (25,5)	14 / 259 (5,4)	<0,0001

Примечание: *– за исключением гастроинтестинальных; **– не совпадают с суммой осложнений, поскольку у 7 пациентов наблюдалось несколько осложнений ≥3 степени

Обсуждение результатов исследования

По литературным данным, частота развития тяжелых осложнений после РЦ колеблется от 7 до 24% [16]. Сравнение опубликованных исследований по данной тематике затруднено в связи с разницей в трактовке понятия «тяжелого» осложнения, использованием разных временных рамок для регистрации послеоперационного осложнения, а также использованием разных классификаций послеоперационных осложнений разными авторами. Внедрение системы Clavien-Dindo [6] в качестве стандартной классификации хирургических осложнений в научных исследованиях, а также рекомендаций по описанию осложнений в хирургической литературе [10] позволило систематизировать изучение осложнений. Оценке развития риска осложнений и изучению эффективности мероприятий по их минимизации был посвящен ряд публикаций [10, 13, 16].

Shabsigh et al. при мультивариантном анализе группы из 1142 пациентов, перенесших РЦ, выявили, что статистически значимо увеличивали риск осложнений ≥3 степени по классификации Clavien-Dindo возраст пациента (p=0,04), предшествующие операции на брюшной полости (p=0,03) и объем интраоперационной кровопотери (p=0,04) [13].

По данным G. Novara et al. у 358 пациентов, подвергшихся РЦ с ортотопическим отведением мочи, независимыми предикторами послеоперационных осложнений ≥3 степени по классификации Clavien-Dindo при мультивариантном анализе оказались женский пол (ОР 0,204; p=0,017) и класс анестезиологического риска ASA (ОР 2,85; p=0,013) [11]. В исследовании Svatek R.S. et al. [17] единственным фактором, связанным с возникновением любого осложнения, в том числе, ≥3 степени по классификации Clavien-Dindo в течение 90 дней после операции, был индекс массы тела (ИМТ). По данным M.B. Fisher et al. [7] при мультивариантном анализе риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений был связан с отведением мочи по методу Брикера (ОР 5,58; 95% ДИ 1,23-25,36; p=0,026) и индексом коморбидности Чарльсона (ОР 1,28; 95% ДИ 1,02-1,6; p=0,03).

В исследовании Красного С.А. и соавт. [2] с участием 408 пациентов, подвергшихся РЦ с интестинальным отведением мочи, независимыми предикторами возникновения осложнений ≥3 степени по классификации Clavien-Dindo при мультивариантном анализе были опыт хирурга (ОР 0,48; 95% ДИ 0,24-0,99; p=0,048) и ИМТ>25 (ОР 2,62; 95% ДИ 1,23-5,55; p=0,012). В исследовании Ahmed K. et al. [15] были проанализированы осложнения более 800 роботических РЦ с экстра- и интракорпоральным интестинальным кишечным отведением мочи. При мультивариантном анализе факторами, статистически значимо влияющие на частоту осложнений ≥3 степени по классификации Clavien-Dindo оказались следующие предоперационные факторы: возраст пациентов (ОР 1,47; 95% ДИ 1,15-1,88; p=0,002), ИМТ (ОР 1,04; 95% ДИ 1,01-1,08; p=0,014), предоперационная химиотерапия (ОР 1,87; 95% ДИ 1,12-3,10; p=0,016) и табакокурение (ОР 1,63; 95% ДИ 1,02-2,60; p=0,042), а также интраоперационные факторы: гемотрансфузия (ОР 2,19; 95% ДИ 1,32-3,64; p=0,003).

В собственном исследовании был выявлено следующие факторы прогноза осложнений ≥3 степени по классификации Clavien-Dindo: возраст пациента, опыт хирурга в выполнении РЦ, ранее перенесенная простатэктомия и предоперационный уровень СОЭ по Вестергрену от 11 до 30 мм/ч.

При анализе литературы, посвященной осложнениям РЦ, мы не обнаружили исследований, в которых изучалось влияние предоперационного уровня СОЭ или других маркеров системного воспаления на частоту послеоперационных осложнений. Прогностической значимости маркеров воспаления в отношении ранних послеоперационных осложнений в хирургии посвящено ограниченное количество публикаций.

Togan T. et al. [19] анализировали взаимосвязь предоперационного уровня СОЭ и ранних послеоперационных осложнений аорто-коронарного шунтирования. Пациенты были разделены на 2 группы: (1) n=232, 63,9% с предоперационным уровнем СОЭ <20 мм/ч, (2) n=131, 36,1% с предоперационным уровнем СОЭ >20 мм/ч. Статистический анализ показал значимое возрастание (p<0,05) объема плеврального выпота, частоты раневой инфекции и пневмонии, повторной госпитализации в отделение интенсивной терапии и кардиологическое отделение, а также, летальности в группе 2 (СОЭ >20 мм/ч).

Stryker L.S. et al. [15] изучали значимость предоперационного уровня СОЭ и С-реактивного белка (СРБ) в предсказании исходов ревизионного повторного протезирования коленного сустава после артропластики. В группе из 69 пациентов (44 мужчины и 26 женщин) было проведено 72 процедуры. Неблагоприятный исход операции отмечался в 20 случаях (28%), когда требовалось проведение дополнительных вмешательств по поводу инфекционных осложнений. В группе благоприятного исхода уровень СРБ, в среднем, составлял 173,7 мг/л, а в группе неблагоприятного исхода – 159,0 мг/л (p=0,31). Предоперационный уровень СОЭ в обеих группах составлял, в среднем, 61,3 мм/ч (p=0,49). Соответственно, было показано, что СОЭ и СРБ нельзя использовать в качестве предикторов неблагоприятного исхода ревизионного повторного протезирования коленного сустава после артропластики.

Keramidaris D. et al. [9] попытались найти взаимосвязь между предоперационным уровнем маркеров воспаления и бактериальной контаминацией брюшной полости (и, соответственно, частотой инфекционных осложнений) при хирургическом лечении колоректального рака. В проспективное исследование были включены 56 пациентов, у 31 (55,3%) из которых отмечался повышенный уровень прокальцитонина, бактериальная контаминация брюшной полости по данным культурального исследования при интраоперационном заборе образцов отмечалась у 6 (11%) пациентов. В данном исследовании предоперационный уровень прокальцитонина коррелировал с выраженностью системной воспалительной реакции, связанной с бактериальной контаминацией брюшной полости, но не коррелировал с послеоперационным койко-днем, количеством осложнений и летальностью в раннем послеоперационном периоде.

По данным Piper K.E. et al. [12] предоперационный уровень СРБ и СОЭ обладают слабой чувствительностью в диагностике инфекционных осложнений протезирования плечевого сустава. Предоперационный уровень С-реактивного белка 4,6 мг/л и более обладал 79% чувствительностью и 68% специфичностью в прогнозировании инфицирования имплантов после операций на позвоночнике.

В соответствии с имеющимися скудными литературными данными, большинство исследователей не обнаружили взаимосвязи предоперационного высокого уровня маркеров системного воспаления и частоты послеоперационных осложнений, за исключением Togan T. et al., которые выявили статистически значимое возрастание послеоперационных осложнений аорто коронарного шунтирования при предоперационном уровне СОЭ >20 мм/ч.

Связь повышенного уровня СОЭ с ростом частоты тяжелых послеоперационных осложнений РЦ имеет несколько возможных объяснений. Так, причиной относительного увеличения уровня СОЭ может быть инфекционный воспалительный процесс, а также, системное распространение опухоли, которые, как известно, могут служить противопоказаниями к плановому хирургическому лечению. Для объяснения полученных данных требуются дальнейшие исследования.

К недостаткам нашей работы следует отнести ее ретроспективный характер, а также отсутствие стандартизованного подхода к лечению осложнений в связи тем, что в течение 14 лет (период выборки с 1999 по 2012 г., включительно) тактика борьбы с некоторыми осложнениями менялась. Например, в более раннем временном периоде при гнойном пиелонефрите производилась открытая нефростомия (3b), а в более позднем – пункционная (3a). К преимуществам относится значительное количество пациентов (по сравнению с большинством аналогичных зарубежных исследований), что увеличивает статистическую значимость.

Заключение

В настоящем исследовании впервые была продемонстрирована значительная прогностическая ценность маркера системного воспаления в предсказании тяжелых послеоперационных осложнений (≥3 степени по классификации Клавьена-Диндо) РЦ. Умеренное возрастание предоперационного уровня СОЭ (в пределах от 11 до 30 мм/ч) было наиболее значимым предиктором тяжелых осложнений. Пациентов из данной группы следует предупреждать о повышенной вероятности тяжелых послеопераионных осложнений, и при возможности рекомендуется применять альтернативную схему лечения.

Литература (references)

1. Красный С.А., Суконко О.Г., Поляков С.Л. и др. Предикторы ранних тяжелых осложнений радикальной цистэктомии // Онкоурология. – 2010. – Т.4. – С. 42-47. [Krasny S.A., Sukonko O.G., Polyakov S.L. et. al. *Onkologia.* Oncourology. – 2010. – V.4. – P. 42-47. [in Russian]
2. Ahmed K. et al. Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium // European Urology. – 2014. – V.65, N2. – P. 340-347.
3. Aziz A. Prediction of 90-day mortality after radical cystectomy for bladder cancer in a prospective European Multicenter cohort // European Urology. – 2014. – V.66. – P. 156-163.
4. Buscarini M., Pasin E., Stein J.P. Complications of radical cystectomy // Minerva Urology Nefrology. – 2007. – V.59. – P. 67-87.

5. Clavien P. A., Barkun J., de Oliveira M. L. et al. The Clavien-Dindo Classification of surgical Complications. Five year experience // Annals of surgery. – 2009. – V.250, N2. – P. 187-196.
6. Dindo D., Demartines N., Clavien P.-A. Classification of Surgical Complications A new proposal with evaluation in a Cohort of 6336 patients and results of a survey // Annals of surgery. – 2004. – V.240, N2. – P. 205-213.
7. Fisher M.B. Svatek R.S., Hegarty P.K. et al. Cardiac history and risc of postprostatectomy cardiac complications // Urology. – 2009. – V.74, N5. – P. 1085-1089.
8. Isbarn H., Jeldres C., Zini L. et al. A population based assessment of perioperative mortality after cystectomy for bladder cancer // The Journal of Urology. – 2009. – V.182, – P. 70-77.
9. Keramidaris D., Koronakis N., Lagoudianakis E.E. et al. Procalcitonin in patients with colorectal cancer // Journal of BUON. – 2013. – V.18, N36. – P. 23-28.
10. Martin R.C. 2nd, et al. Quality of complications reporting in the surgical literature // Annals of Surgery. – 2002. – V.235, N6. – P. 803-813.
11. Novara G., De Marco V., Aragona M. et al. Complications and mortality after radical cystectomy for bladder transitional cell cancer // The Journal of Urology. – 2009. – V.182, N3. – P. 914-921.
12. Piper K.E., Fernandez-Sampedro M., Steckelberg K.E. et al. C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and orthopedic implant infection // PLoS One. – 2010. – V.5, N2. – e9358. doi: 10.1371/journal.pone.0009358.
13. Shabsigh A., Korets R., Vora K.C. et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology // European Urology. – 2009. – V.55. – P. 164-176.
14. Stenzl A., Cowan N.C., De Santis M. et al. The updated EAU guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer // European Urology. – 2019. – V.55. – P. 815-825.
15. Stryker L.S., Abdel M.P., Hanssen A.D. Predictive value of inflammatory markers for irrigation and debridement of acute TKA infection // Orthopedics. – 2013. – V.36, N6. – P. 765-770.
16. Studer U.E., Burkhard F.C. Twenty years' experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute – lessons to be learned // The Journal of Urology. – 2006. – V.176, N1. – P. 161-166.
17. Svatek R.S., Fisher M.B., Matin S.F. et al. Risk factor analysis in a contemporary cystectomy cohort using standardized reporting methodology and adverse event criteria // The Journal of Urology. – 2010. – V.183, N3. – P. 929-934.
18. Taylor J.M., Feifer. A., Savage C.J. Evaluating the utility of preoperative nomogram for predicting 90-day mortality following radical cystectomy for bladder cancer // BJU International. – 2011. – V.109. – P. 855-859.
19. Togan T., Gunday M., Ciftci C., Bingol H. Can preoperative erythrocyte sedimentation rate serve as an indicator for midterm adverse events after coronary bypass grafting? // Heart Surgery Forum. – 2015. – V.18, N2. – P. 47-52.

Информация об авторах

Рындин Алексей Анатольевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории онкоурологической патологии РНПЦ ОМР имени Н.Н. Александрова, Беларусь. E-mail: aryndzin@gmail.com

Соловьев Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: solovyev-nk@list.ru

Зуй Владимир Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: zuy67@mail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОБЗОРЫ

УДК 616-005.6:616-089+615.015 3.1.8 Травматология и ортопедия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.16

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСТРЕННОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ФОНЕ ПРИЕМА ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

© Рамазанов Г.Р., Файн А.М., Ахматханова Л.Б, Клычникова Е.В., Кузьмина И.М., Новиков Р.А., Петриков С.С.

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», 129090, Москва, Большая Сухаревская площадь, 3

Резюме

Цель. Расширение знаний о возможности проведения экстренного хирургического вмешательства у пациентов, получающих оральные антикоагулянты.

Методы. Сбор, систематизация и анализ данных современных научных исследований по соответствующей проблеме.

Результаты. В представленном клиническом случае пациентке выполнено экстренное хирургическое вмешательство на фоне приема орального антикоагулянта.

Выводы. У пациентов, принимающих ПОАК могут возникать такие экстренные ситуации как повторные ишемические инсульты, кровотечения, острая хирургическая патология или травмы конечностей, требующие немедленной инактивации антикоагулянтного действия. Выполнение оперативных вмешательств или системной тромболитической терапии у пациентов, принимающих дабигатрана этексилат, допустимо только после инактивации антикоагулянтного действия введением специфического антагониста – идаруцизумаба. Идаруцизумаб быстро и стойко нейтрализует антикоагулянтный эффект дабигатрана этексилата и не обладает протромботическим эффектом.

Ключевые слова: криптогенный инсульт, кардиоэмболический инсульт, фибрилляция предсердий, идаруцизумаб, дабигатрана этексилат

POSSIBILITY OF EMERGENCY SURGICAL INTERVENTION AGAINST THE BACKGROUND OF ORAL ANTICOAGULANTS

Ramazanov G.R., Fayn A.M., Akhmatkhanova L.B., Klychnikova E.V., Kuzmina I.M., Novikov R.A., Petrikov S.S.

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department, 3, Bol'shaya Suharevskaya square, 129090, Moscow, Russia

Abstract

Objective. Knowledge development of the possibility for emergency surgery in patients receiving oral Anticoagulants.

Methods. Collection, systematization and analysis of data from the scientific literature and the results of own research on the relevant problem.

Results. In the present clinical case, a patient receives anticoagulant therapy with dabigatran etexilate. The patient underwent emergency surgery while the anticoagulant effect was inactivated by taking a specific antagonist.

Conclusion. Patients, who are taking anticoagulants, may experience emergency cases such as repeated ischemic strokes, bleeding, acute surgical pathology or limb injuries. They require immediate inactivation of the anticoagulant effect. Surgical measures or systemic thrombolytic therapy is acceptable only after inactivation of the anticoagulant effect for patients taking dabigatran etexilate. It can be done by the administration of idarucizumab, which is a specific antagonist. Idarucizumab quickly and persistently neutralizes the anticoagulant effect of dabigatran etexilate and does not have a prothrombotic effect.

Keywords: cryptogenic stroke, cardioembolic stroke, atrial fibrillation, idarucizumab, dabigatran etexilate

Введение

Ишемический инсульт (ИИ) представляет собой гетерогенное заболевание со множеством этиологических факторов. В случае, когда не удается выявить источник церебральной эмболии, принято говорить о криптогенном инсульте (КИ) или ИИ с неустановленной причиной церебральной эмболии, частота которого составляет 20-40% [9, 7]. Согласно действующим рекомендациям по вторичной профилактике ИИ, пациентам с КИ показано назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК). Установлено, что риск повторного ИИ у больных с КИ достоверно выше, чем у пациентов с установленным патогенетическим вариантом [7]. Наиболее частой причиной КИ является пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП), которую в зависимости от длительности и методов ЭКГ мониторирования выявляют у 3,2-30% пациентов с КИ [2]. Так, в исследовании CRYSTAL AF через 12 месяцев от начала инвазивного ЭКГ мониторинга ФП была выявлена у 12,4% пациентов с КИ, а при долгосрочном наблюдении (30 месяцев) – у 30% больных с ранее установленным диагнозом КИ [10]. В случае выявления ФП у пациента с КИ с целью вторичной профилактики ИИ показана замена АСК на пероральный антикоагулянт (ПОАК). В настоящее время назначение ПОАК пациентам с КИ не показано. Подтверждением этому являются результаты двух исследований (RESPECT ESUS и NAVIGATE ESUS), целью которых явилось доказать превосходство ПОАК (ривароксабана и дабигатрана) над АСК у пациентов с КИ [4, 5]. Было установлено, что профиль безопасности, а именно частота кровотечений на фоне применения ПОАК выше, чем у АСК, а эффективность в отношении предотвращения повторных ИИ и/или системной эмболии не превосходит таковую у АСК [4, 4]. В настоящее время доказана безопасность и эффективность в отношении предотвращения повторных ИИ у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий для пяти пероральных антикоагулянтов: варфарин, дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан [6]. Поскольку длительный прием ПОАК сопряжен с повышенным риском геморрагических осложнений, при выборе оптимального ПОАК необходимо руководствоваться принципом безопасности. Частота клинически значимых кровотечений на фоне приема ПОАК достигает 3%, и в ряде случаев возникает необходимость быстрой нейтрализации антикоагулянтного эффекта [3]. С этой целью возможно применение специфического антагониста, способного в кратчайшее время инактивировать действие антикоагулянта. В настоящее время в РФ зарегистрирован специфический антагонист дабигатрана этексилата – идаруцизумаб, эффективность и безопасность которого подтверждены в исследовании RE-VERSE AD [8]. Согласно данному исследованию, применение идаруцизумаба оправдано при развитии жизнеугрожающих кровотечений и в случае необходимости экстренных хирургических вмешательств у пациентов, принимающих дабигатрана этексилат, так как препарат приводит к быстрому устранению оказываемого дабигатраном антикоагулянтного эффекта.

Цель исследования **–** расширение знаний о возможности проведения экстренного хирургического вмешательства у пациентов, получающих оральные антикоагулянты.

Методика

Статья посвящена опыту применения специфического антагониста дабигатрана этексилата – идаруцизумаба у пациента, получающего антикоагулянтную терапию в качестве вторичной профилактики ишемического инсульта, в предоперационном периоде в связи с закрытым переломом плечевой кости.

Описание клинического случая

Пациентка 61 года доставлена в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского бригадой скорой медицинской помощи с клинической картиной острого нарушения мозгового кровообращения спустя три часа от начала заболевания. При поступлении в неврологическом статусе: сознание ясное (по шкале комы Глазго 15 баллов), левосторонний гемипарез до трех баллов в руке и четырех баллов в ноге, снижение поверхностной чувствительности в левых конечностях, асимметрия мимической мускулатуры и дизартрия. Тяжесть инсульта по шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) составила 6 баллов. Артериальное давление 150/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 90 ударов в минуту, по данным ЭКГ ритм синусовый. Из анамнеза известно, что пациентка длительное время страдает артериальной гипертензией, постоянную антигипертензивную терапию не получает. В связи с развившейся симптоматикой пациентка до вызова бригады скорой медицинской помощи самостоятельно приняла ривароксабан 20 мг. С целью исключения внутричерепного кровоизлияния выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга и КТ-ангиография интра- и экстракраниальных артерий (рис. 1), по результатам которых структурных изменений и тромбоза инсульт связанной артерии не выявлено. Балл по шкале ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) составил 10. Показатели клинического и биохимического анализов крови в пределах референсных значений. При оценке коагулограммы международное нормализованное отношение (МНО) составило 2,56, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 58,2 секунды. Скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта составила 80 мл/мин. Учитывая факт приема антикоагулянта (ривароксабана) и результаты коагулограммы, выполнение системной тромболитической терапии противопоказано, тромбэктомия не выполнена ввиду отсутствия тромбоза инсульт связанной артерии. С целью дальнейшего обследования и лечения пациента госпитализирована в палату реанимации и интенсивной терапии неврологического отделения.

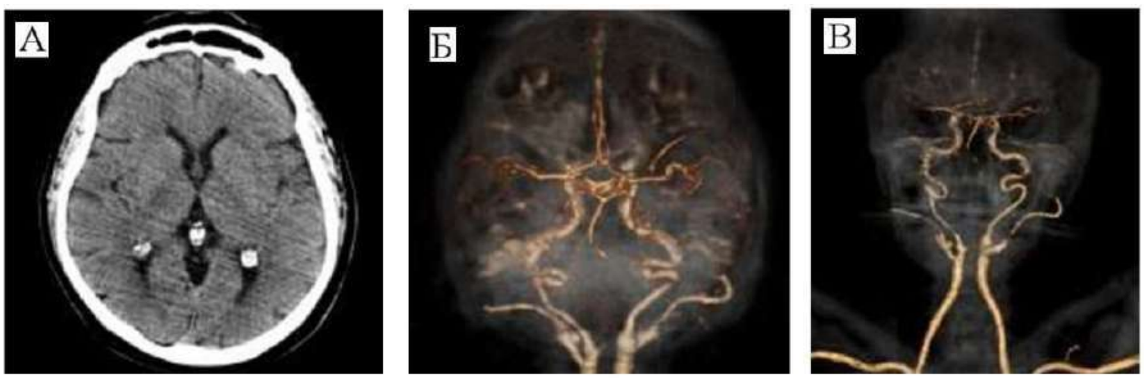

Рис. 1. А – Компьютерная томография головного мозга пациентки, данных ха ишемические изменения не получено. Б – КТ-ангиография интракраниальных сосудов, 3D-реконструкция – церебральные артерии без признаков тромбоза, В – КТ-ангиография экстракраниальных сосудов, 3D-реконструкция – окклюзии не выявлено

При дуплексном сканировании брахиоцефальных артерий выявлен гемодинамически незначимый стеноз левой общей сонной артерии до 20%, по результатам трансторакальной эхокардиографии – гипертрофия миокарда левого желудочка до 14 мм, камеры сердца не дилатированы. Согласно критериям ESUS установлен диагноз криптогенный ишемический инсульт. С целью вторичной профилактики ИИ назначена ацетилсалициловая кислота.

Через 24 ч. пациентке выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, выявившая множественные очаги острой ишемии в бассейне правой средней мозговой артерии (рис. 2). С 3-х суток отмечен частичный регресс неврологической симптоматики в виде восстановления речи (NIHSS 5 баллов).

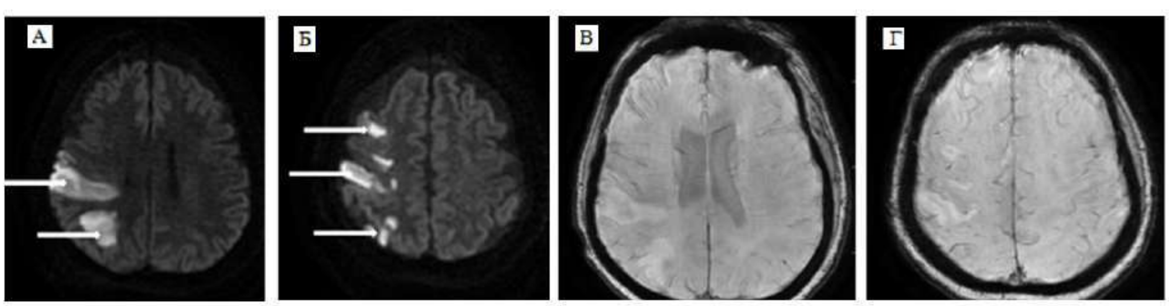

Рис. 2. Магнитно-резонансная томография головного мозга пациентки: А, Б – диффузионно-взвешенное изображение (режим DWI), стрелками указаны очаги повышения интенсивности сигнала, соответствующие острым ишемическим изменениям. В, Г – режим T2 star weighted angiography, геморрагической трансформации не выявлено

С целью уточнения причины ишемического инсульта пациентке выполнено 24-х часовое мониторирование ЭКГ, где зарегистрированы эпизоды фибрилляции предсердий суммарной продолжительностью до 11 ч. В связи с выявлением фактора кардиоэмболии высокого риска (ФП) пациентке с ранее установленным диагнозом КИ показана отмена АСК и назначение ПОАК. Так как у 30% больных с ИИ и ФП выявляют тромбоз ушка левого предсердия, что является показанием к назначению антагонистов витамина К, пациентке предложено выполнение чреспищеводной Эхо-КГ, от которой больная отказалась. Альтернативным методом верификации внутрисердечных тромбов является КТ сердца с контрастным усилением. Данная диагностическая процедура, на выполнение которой было получено согласие пациентки, патологии со стороны сердца не выявила (рис. 3). Риск кровотечения, рассчитанный по шкале HAS-BLED, составил 3 балла, риск оценки инсульта и системной эмболии по шкале CHA(2)DS(2)-VASc – 5 баллов. Принято решение о проведении вторичной профилактики ИИ у пациентки с впервые выявленной неклапанной формой ФП дабигатрана этексилатом в дозе 150 мг 2 раза в сутки.

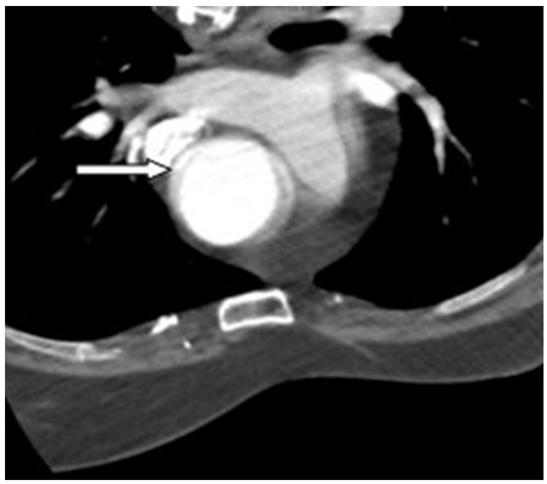

Рис. 3. КТ сердца с внутривенным контрастированием. Тромбоза ушка левого предсердия не выявлено. Признаки пристеночного дефекта контрастирования на уровне дуги аорты (указано стрелкой)

На 4-е сутки госпитализации пациентка по неосторожности упала на левый бок. По результатам рентгенографии был диагностирован закрытый перелом диафиза левой плечевой кости (рис. 4).

Рис. 4. Рентгенография левой плечевой кости, стрелкой указан перелом средней трети плечевой кости с угловым смещением

После консультации травматолога принято решение об экстренном интрамедуллярном остеосинтезе левой плечевой кости. Так как пациентка получала ДЭ, принято решение о применении специфического антагониста – идаруцизумаба. Тромбиновое время составило 64,4 с. Введение идаруцизумаба согласно инструкции по применению препарата выполнено внутривенно последовательно дважды по 2,5 мг в течение 10 мин. Через 5 мин. после окончания введения идаруцизумаба осуществлен забор крови для определения тромбинового времени (ТВ), которое составило 14,9 с. Пациентка подана в операционную, выполнен закрытый интрамедуллярный блокируемый остеосинтез левой плечевой кости штифтом (рис. 5).

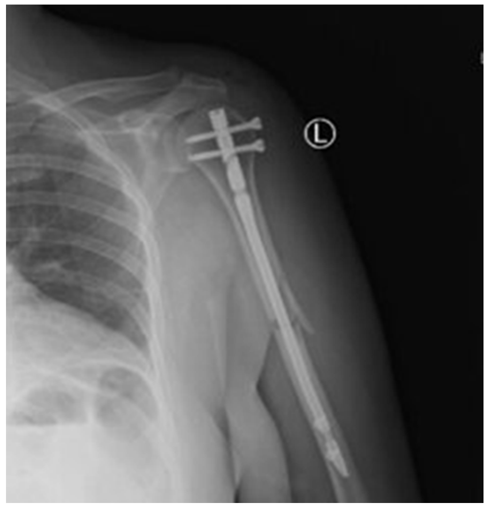

Рис. 5. Рентгенография левой плечевой кости поле выполнения интрамедуллярного блокируемого остеосинтеза штифтом

Спустя 2 ч. от момента введения идаруцизумаба и 1 ч. после хирургического лечения возобновлен приме ДЭ в прежней дозе. На протяжении последующих 24-х ч. осуществляли динамический контроль показателя тромбинового времени (каждые 6 ч.). Через 6 ч. от момента введения идаруцизумаба ТВ составило 15,7 с., спустя 12 ч. – 11 с, через 18 ч. – 58 с, через 24 ч. – 148,6 с Послеоперационный период протекал без осложнений, признаков кровотечения, а также венотромботических осложнений не зарегистрировано. На 7 сутки от начала заболевания пациентка выписана из стационара с незначительным неврологическим дефицитом с рекомендацией профилактики повторного ишемического инсульта при помощи дабигатрана этексилата в дозе 150 мг дважды в сутки.

Результаты исследований и их обсуждение

Согласно данным исследований, у 20-40% пациентов с ишемическим инсультом не удается установить причину острого нарушения мозгового кровообращения [9,7]. В таком случае с целью вторичной профилактики ИИ показано применение ацетилсалициловой кислоты. Однако установлено, что риск повторного ИИ у больных с КИ гораздо выше, чем у пациентов с установленным патогенетическим вариантом: кардиоэмболическим, атеротромботическим, лакунарным (30% против 14%, 16% и 2% соответственно) [1, 2]. Так как у значительного количества больных с КИ присутствуют факторы кардиоэмболии высокого и среднего рисков, данной группе пациентов необходимо выполнение продолженного ЭКГ мониторинга с целью поиска пароксизмальной ФП, а также чреспищеводной Эхо-КГ для исключения патологии клапанного аппарата сердца, атеромы дуги аорты, открытого овального окна и тромбоза ушка левого предсердия. Превентивное назначение ПОАК больным с КИ в проведенных исследованиях не показало превосходства над ацетилсалициловой кислотой [4, 5]. Таким образом, назначение ПОАК пациентам с ИИ возможно только после инструментального подтверждения факторов кардиоэмболии высокого риска. В нашем случае у пациентки с изначальным диагнозом КИ при помощи 24-х часового мониторирования ЭКГ была верифицирована пароксизмальная форма фибрилляции предсердий и выполнена замена ацетилсалициловой кислоты на дабигатрана этексилат. На фоне приема ПОАК частота развития повторных ИИ и геморрагических осложнений составляет 0,92% и 3,6%, соответственно [3]. Следовательно, может возникнуть острая необходимость применения специфического антагониста ПОАК. В случае повторного ИИ у пациента, получающего ПОАК, применение специфического антагониста позволит выполнить системную тромболитическую терапию, а в случае развития кровотечения – уменьшить степень его тяжести посредством быстрой нейтрализации антикоагулянтного эффекта ПОАК введением специфического антагониста.

В представленном клинического случае у пациентки, принимающей ДЭ с целью вторичной профилактики кардиоэмболического инсульта, возникла острая необходимость экстренного хирургического вмешательства по причине перелома левой плечевой кости. При помощи специфического антагониста идаруцизумаба антикоагулянтное действие дабигатрана этексилата было нейтрализовано в течение 10 минут. Нейтрализующее действие идаруцизумаба сохранялось на протяжении 23 часов. Все вышеперечисленное позволило без риска кровотечения выполнить интрамедуллярный остеосинтез плечевой кости пациентке, получавшей дабигатрана этексилат.

Заключение

У пациентов, принимающих ПОАК, могут возникать такие экстренные ситуации как повторные ишемические инсульты, кровотечения, острая хирургическая патология или травмы конечностей, требующие немедленной инактивации антикоагулянтного действия. Выполнение оперативных вмешательств или системной тромболитической терапии у пациентов, принимающих дабигатрана этексилат, допустимо только после инактивации антикоагулянтного действия введением специфического антагониста – идаруцизумаба. Идаруцизумаб быстро и стойко нейтрализует антикоагулянтный эффект дабигатрана этексилата и не обладает протромботическим эффектом.

Литература (references)

1. Рамазанов Г.Р., Магомедов Т.А., Хамидова Л.Т. и др. Этиология криптогенного инсульта. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2019. – Т.8, №3. – С. 302-314. [Ramazanov G.R., Magomedov T.A., Hamidova L.T. i dr. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaja medicinskaja pomoshh'»*. N.V. Sklifosovsky Journal "Emergency medical care" – 2019 – V.8, N3 – P. 302-314. (in Russian)]
2. Bang O.Y., Lee P.H., Joo S.Y. et. al. Frequency and mechanisms of stroke recurrence after cryptogenic stroke // Annals of Medicine. – 2003. – V.54, N2. – P. 227-234.
3. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et. al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // The New England Journal of Medicine. – 2009. – V.361, N12. – P. 1139-51.
4. Diener H.C., Sacco R.L., Easton J.D. et. al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source // The New England Journal of Medicine. – 2019. – V.380, N20. – P. 1906-1917.
5. Hart R.G., Sharma M., Mundl H. et al. Rivaroxaban for Stroke Prevention after Embolic Stroke of Undetermined Source // The New England Journal of Medicine. – 2018. – V.378, N23. – P. 2191-2201.
6. January C.T., Wann L.S., Calkins H. et al. Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons – 2019. – V.140, N2. – e125-e151.
7. Li L., Yiin G.S., Geraghty O.C. et al. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study // The Lancet Neurology. – 2015. – V.14, N9. – P. 903-913.
8. Pollack ChV. Jr., Reilly P.A., van Ryn J. et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis // The New England Journal of Medicine. – 2017. – V.377, N5. – P. 431-441.
9. Putaala J., Nieminen T., Haapaniemi E. et al. Undetermined stroke with an embolic pattern – a common phenotype with high early recurrence risk // Annals of Medicine. – 2015. – V.47, N5. – P. 406–413.
10. Sanna T., Diener H.C., Passman R.S. et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation // The New England Journal of Medicine. – 2014. – V.370, N26. – P. 2478-2486.

Информация об авторах

Рамазанов Ганипа Рамазанович – кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной неврологии и восстановительного лечения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: ramazanovgr@sklif.mos.ru

Алексей Максимович Файн – доктор медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: fainAM@sklif.mos.ru

Ахматханова Лиана Хаваж-Баудиновна – преподаватель учебного отдела, врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: liana.akhmatkhanova@mail.ru

Клычникова Елена Валерьевна – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, заведующая научной клинико-биохимической лабораторией экстренных методов исследования, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: klychnikovaEV@sklif.mos.ru

Ирина Михайловна Кузьмина – кандидат медицинских наук, заведующая научным отделением неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: kuzminaIM@sklif.mos.ru

Роман Анатольевич Новиков – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: novikov-ra@mail.ru

Петриков Сергей Сергеевич – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор. Директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: petrikovss@sklif.mos.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 634.11+547.562.1]:66.081 3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.17

СПОСОБ ИНГИБИРОВАНИЯ ПОЛИФЕНОЛОКСИДАЗЫ В ЯБЛОЧНЫХ ВЫЖИМКАХ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ СОРБЕНТОВ

© Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Никитина Т.Н., Пономарева Н.И.

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Резюме

Цель. Разработать экономичный и экологически безопасный способ ингибирования ферментативного окисления в яблочных выжимках при производстве порошка с максимальным сохранением пектиновых веществ по отношению к исходному содержанию их в сырье.

Методика. В качестве объекта исследования использовали яблочные выжимки, высушенные при температуре 85°С (порошок 1) и 50°С, после ингибирования процесса ферментативного окисления (порошок 2). Определение сорбционной активности порошков по отношению к ионам свинца, меди, никеля и цинка проводили титриметрическим методом с использованием раствора трилона Б.

Результаты. Основным недостатком получения порошка на основе яблочных выжимок является темно-серый цвет волокна, появляющийся из-за образования продуктов окисления полифенолов кислородом воздуха в присутствии полифенолоксидазы. Новый способ ингибирования процессов окисления в яблочных выжимках, основанный на применении хлорида натрия, аскорбиновой кислоты и невысоких температур, приводит к снижению активности полифенолоксидазы, контакта жома с молекулярным кислородом, и, в результате, снижению скорости распада полигалактуроновой кислоты – обладающей высокой сорбционной активностью. Доказано, что при данном способе производства порошок 2 имеет на 7% больше сорбционную активность по сравнению с порошком 1. Показана целесообразность использования порошка 2 для получения пектинсодержащего энтеросорбента.

Заключение. Разработан новый способ ингибирования ферментативного окисления в яблочных выжимках для получения порошка (сорбента) на их основе. Предложенный способ является экономичным и экологически безопасным: используемые вещества (хлорид натрия и аскорбиновая кислота) имеют низкую стоимость; не требуют дополнительного промывания, что снижает энергозатраты и объемы потребляемой воды, сокращает объемы сточных вод; и являются безопасными для организма человека и окружающей среды. Показано, что используемый в этом способе температурный режим (t= 50 °С) вместе со стадией ингибирования окисления позволяет сохранить в большем количестве пектиновые вещества и увеличить сорбционную активность порошка.

Ключевые слова: яблочные выжимки, яблочный порошок, сорбент, тяжелые металлы, полифенолоксидаза

METHOD OF POLYPHENOL OXIDASE INHIBITION IN POMACE DURING SORBENTS PREPARATION

Ryabinina E.I., Zotova E.E., Nikitina T.N., Ponomareva N.I.

Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, 10, Studencheskaja St., 394036, Voronezh, Russia

Abstract

Objective. To develop an economical and environmentally safe method for inhibiting enzymatic oxidation in pomace during the apple powder production and to preserve pectin substances as much as possible in relation to their initial content in raw materials.

Methods. The object of the study was pomace dried at a temperature of 85°C (apple powder 1) and 50°C, after inhibiting the enzymatic oxidation process (apple powder 2). Sorption activity of the powders towards lead, copper, nickel and zinc ions was determined by titration using Trilon B solution.

Results. The main drawback of making an apple powder based on pomace is the dark grey colour of the fiber, which appears due to the production of polyphenols oxidation products with air oxygen in the presence of polyphenol oxidase. The new method of oxidation processes inhibition in pomace, based on the use of sodium chloride, ascorbic acid and low temperatures, leads to a decrease in the polyphenol oxidase activity, to the contact of the pulp with molecular oxygen, and, as a result, to lowering the rate of polygalacturonic acid decomposition having a high sorption activity. It has been proved that applying the method of polyphenol oxidase inhibition in pomace we produce apple powder 2 that has 7% more sorption activity compared to apple powder 1. The reasonability of using apple powder 2 to obtain a pectin-containing enterosorbent has been shown.

Conclusion. The new method for inhibiting enzymatic oxidation in pomace to make a pomace-based apple powder (sorbent) has been developed. The proposed method is economical and environmentally friendly: the substances used (sodium chloride and ascorbic acid) have a low cost; they do not require additional washing-out, which reduces energy consumption, the volume of water consumed, and the volume of sewage; and the substances used (sodium chloride and ascorbic acid) are safe for the human body and the environment. It has been shown that the temperature regime used in this method (t=50°C), together with the oxidation inhibition stage, allows to preserve more pectin substances and increase the sorption activity of the apple powder.

Keywords: pomace, apple powder, sorbent, heavy metals, polyphenol oxidase

Введение

Россия по объему урожая яблок в мире занимает седьмое место [1]. Основным продуктом их переработки является сок, а побочным – яблочные выжимки, которые также служат богатым источником биологически активных веществ – витаминов, минеральных веществ, пищевых волокон. Согласно литературным данным [2], продукты переработки яблочных выжимок разнообразны. Возможно получение яблочных порошков, пектиновых веществ, фенольных соединений, пищевых органических кислот, ферментных препаратов, высокобелковых кормов для животных и др. Между тем, только около 20% яблочных выжимок направляют на дальнейшую переработку [3]. Выжимки являются скоропортящимся продуктом, поэтому их переработка является сложным технологическим процессом, от которого зависит качество получаемого продукта. По технологии их необходимо высушить при температуре выше 65^0С не позднее 30 мин. после выжимки сока для сохранения их ценности [4, 5]. Многочисленные исследования подтверждают, что яблочный порошок за счет содержания сложных углеводов, а именно клетчатки и пектиновых веществ, по ГОСТ Р 54059-2010 Продукты пищевые функциональные, оказывает эффекты: метаболизма субстратов, поддержания зубной и костной ткани, иммунной системы, деятельности желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы [6], снижает воздействие эндо- и экзогенных вредных веществ [7]. Однако, основным недостатком сушки является темно-серый цвет яблочного волокна из-за присутствия окисленных кислородом воздуха полифенолов, процесс образования которых активируется полифенолоксидазой. В качестве ингибиторов данного процесса предлагается применять лимонную кислоту [8], тиосульфат натрия [9], но данные вещества изменяют состав порошка.

Следует отметить, что при сушке используется высокая температура, которая вызывает распад полигалактуроновой кислоты при действии молекулярного кислорода с одновременным изменением свойств пектина [10].

Цель работы – разработка экономичного и экологически безопасного способа ингибирования ферментативного окисления в яблочных выжимках при производстве порошка с максимальным сохранением пектиновых веществ по отношению к исходному содержанию их в сырье.

Методика

Объектом исследования являлись яблочные выжимки, полученные после переработки плодов и высушенные при температуре 85°С с последующим измельчением (порошок 1), так и после ингибирования процесса ферментативного окисления. Ингибирование осуществлялось следующим образом: после отделения сока прямым отжимом, яблочные выжимки в течение 30 мин. после отжима помещали в 0,2М раствор хлорида натрия. Контакт с раствором осуществляется 5 мин. при непрерывном перемешивании. Затем для удаления избыточного количества хлорида натрия яблочную массу прессовали ручным прессом с давлением 3 атм. Потом яблочные выжимки заливали 0,1% раствором аскорбиновой кислоты и непрерывно перемешивали в течение 5 мин. После чего проводили прессование аналогичным образом, сушку при температуре 50°С до влажности 8% с последующим измельчением (порошок 2). Для определения сорбционной емкости яблочных порошков в серию пробирок помещали навески по 1 г, заливали их 0,05 л 0.025М водного раствора соли исследуемого металла (ионы свинца, меди, никеля и цинка брали в виде солей $Pb(NO_3)_2$, $CuSO_4$, $NiCl_2$ и $ZnSO_4$, используя реактивы квалификации «х.ч.») и выдерживали 60 мин. В условиях установившегося равновесия в системе определяли равновесную концентрацию ионов металла в растворе от их начальной концентрации и рассчитывали сорбционную емкость порошков. Количественный анализ ионов металла в растворе проводили титриметрическим методом, согласно общепринятой методике [11, 12].

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно данным приведенным в табл. 1, яблочный порошок, в зависимости от исходного сырья содержит разнообразные вещества [13-17].

Таблица 1. Состав яблочного порошка

Показатели	Содержание
Углеводы, в % на продукт всего в т.ч.:	27,7-87,3 [13]; 11,2-36,8 [16]; 48,7 [17]; 94,14 [18]
глюкоза	5,0-24,3 [13]
фруктоза	6,2-30,7 [13]
дисахара	5,1-28,5 [13]; 6,18 [14]; 7,8 [17]; 14,02 [18]
клетчатка (целлюлоза и гемицеллюлоза)	5,0-12,6 [13]; 28,8 [14]; 8,2 [16]; 13,4 [17]
пектиновые вещества	3,4-12,6 [13]; 18 [14]; 5,9-7,2 [15]; 12 [16]; 12,4 [17]
Протеин, в % на сухое вещество	3,2-3,8 [13]; 8,09 [14]; 3,5 [16]; 6,7 [17]; 2,61 [18]
Аминокислоты, в % на сухое вещество	38,2 [16]
Липиды, в % на продукт, всего в т.ч.:	5,6-7,8 [13]
фосфолипиды	3,58-5,55 [13]
Минеральные вещества, в % на сухое вещество, всего в т.ч.:	1,36-2,84 [13]; 1,51 [18]
калий	0,080 [17]
магний	0,073 [17]
кальций	0,320 [17]
фосфор	0,240 [17]
Макроэлементы, мг на 100 г, всего в т.ч.:	160,0-170,9 [13]
железо	66,14 [14]
Витамины, мг/100 г, в т.ч.: Е	 12,513 [14]
С	19,451 [14]; 18,0 [15]; 15,17 [18]
Р	86,90 [18]
РР	2,99 [18]
каротиноиды	0,80 [17]; 0,53 [18]
Органические кислоты, в % на продукт, всего в т.ч.:	1,02-7,5 [13]; 5,0 [17]; 1,71 [18]
Аскорбиновая кислота, мг на 100 г	76,4 [17]

У сухих яблочных выжимок достаточно продолжительный срок хранения, во время которого их химический состав и питательная ценность практически не меняются [14]. Однако в процессе переработки плодов и последующей сушки яблочных выжимок при доступе кислорода запускается процесс ферментативного окисления.

При взаимодействии ферментов полифенолоксидазы с антиоксидантами группы полифенолов под действием кислорода образуются соответствующие хиноны. Данные вещества – сильнейшие окислители, которые, взаимодействуют с аскорбиновой кислотой, другими полифенолами, а также превращаются в оксихиноны, которые без участия ферментов полимеризуются в продукты, имеющие темно-бурый цвет (меланины, флабофены) [19].

Для блокирования энзиматической активности полифенолоксидазы и торможения развития образования красящих веществ в данной работе предлагается следующая схема получения яблочного порошка (рис.).

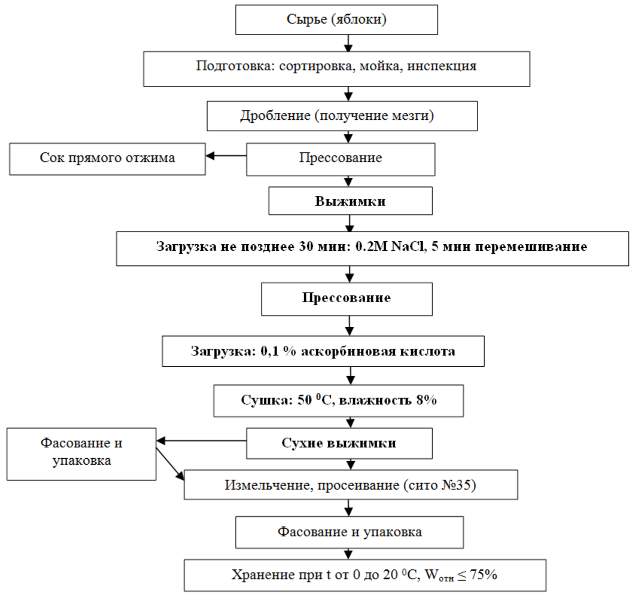

Рис. Структурная схема получения яблочного порошка из выжимок производства яблочного сока прямого отжима

Для предохранения выжимок от окисления, их нужно изолировать от действия кислорода воздуха, для этого не позднее 30 мин. после отжима яблочные выжимки помещают в 0,2М раствор хлорида натрия на 5 мин. при непрерывном перемешивании. Погружение выжимок в раствор соли, а не воду, в большей степени снижается их контакт с кислородом воздуха. Использование гипертонического раствора NaCl также способствует снижению микробиологической порчи продукта. Кроме того, первые 2 часа после отжима практически не протекает окислительный распад полигалактуроновой кислоты при действии молекулярного кислорода [10]. Затем яблочную массу прессуют. Промывание яблочной массы перед прессованием не требуется, так как не происходит сорбция ионов Na^+ и Cl^- на пищевых волокнах. Отсутствие промывания увеличивает экономичность процесса за счет сбережения водных и энергоресурсов, а применение хлорида натрия экологически безопаснее и экономически более выгодно, чем лимонной кислоты или тиосульфата натрия.

Для увеличения эффекта ингибирования фермента после прессования яблочные выжимки обрабатывались 0,1% раствором аскорбиновой кислоты (pH≈3,2), которая восстанавливает оксихиноны, предотвращая их полимеризацию и тем самым побурение яблочных выжимок при высушивании. Следует отметить, что увеличение кислотности также способствует снижению активности полифенолоксидазы, так как оптимум ее активности находится в интервале pH от 5 до 7,5. При pH ниже 3 полифенолоксидаза необратимо инактивируется [20]. Сушку продукта осуществляли при температуре 50°С, так как при температурах, близких к 100°С, распад полигалактуроновой кислоты вызывается даже незначительными количествами молекулярного кислорода [10]. Влажность не более 8% увеличивает срок хранения порошка.

На первом этапе оценивали органолептические показатели качества полученных яблочных порошков, которые представлены в табл. 2.

Таблица 2. Органолептические показатели яблочных порошков

Показатели	Характеристика		
	Требования по норме	Порошок 1	Порошок 2
Внешний вид и консистенция	Сыпучий порошок	Сыпучий порошок	Сыпучий порошок
Цвет	От светло-желтого до темного коричневого	Темно-серый	Светло кремовый
Вкус и запах	Приятный кисло-сладкий вкус	Приятный кисло-сладкий вкус	Приятный кисло-сладкий вкус

На втором этапе, для оценки возможности использования полученного порошка в качестве сорбента, была изучена его сорбционная емкость по отношению к ряду ионов тяжелых металлов, результаты представлены в табл. 3.

Исходя из полученных данных видно, что сорбционная емкость яблочных выжимок, высушенных без предварительной стабилизации, по отношению к изученным катионам различна. Наблюдается ее снижение в ряду: $Pb^{2+} > Zn^{2+} \geq Cu^{2+} > Ni^{2+}$. Стабилизация яблочных выжимок на стадии окисления не повлияла на механизм сорбции, так как не изменила последовательность расположения ионов в ряду по сорбционной активности. Однако у порошка 2 наблюдается увеличение сорбционной способности на 7% в отличие от порошка 1, что свидетельствует о большем сохранении пектиновых веществ во втором образце.

Таблица 3. Сорбционная емкость яблочного порошка в отношении катионов тяжелых металлов

Сорбент	Сорбционная емкость к ионам тяжелых металлов, мг/г			
	Pb^{2+}	Zn^{2+}	Cu^{2+}	Ni^{2+}
Порошок 1	198,8	61,3	59,6	51,4
Порошок 2	213,8	65,9	64,1	55,3

На основании проведенных исследований и анализа патентной литературы можно сделать вывод, что разработан экономичный и экологически безопасный способ ингибирования ферментативного окисления в яблочных выжимках для производства порошка с максимальным сохранением пектиновых веществ. Таким образом, разработанная технология позволяет получить дополнительную продукцию из вторичного сырья сокового производства в виде фруктового порошка.

Заключение

Разработан новый способ ингибирования ферментативного окисления в яблочных выжимках для получения порошка (сорбента) на их основе. Предложенный способ является экономичным и экологически безопасным: используемые вещества (хлорид натрия и аскорбиновая кислота) имеют низкую стоимость; не требуют дополнительного промывания, что снижает энергозатраты и объемы потребляемой воды, сокращает объемы сточных вод; и являются безопасными для организма человека и окружающей среды. Показано, что используемый в этом способе температурный режим (t=50°C) вместе со стадией ингибирования окисления позволяет сохранить в большем количестве пектиновые вещества и увеличить сорбционную активность порошка по сравнению с порошком, высушенным при более высоких температурах.

Литература (references)

1. Ведущие производители яблок в мире // Marketpublishers. URL: https://marketpublishers.ru/lists/11800/news.html (in Russian)
2. Дранников А.В., Бородовицын А.М., Полканов А.С., Костина Д.К. Обоснование способа сушки сырья при производстве пектина // Инновационные решения при производстве продуктов питания из растительного сырья: сборник научных статей и докладов / ВГУИТ. – Воронеж. – 2017. – С. 192-194. [Drannikov A.V., Borodovitsyn A.M., Polkanov A.S., Kostina D.K. *Innovatsionnye resheniya pri proizvodstve produktov pitaniya iz rastitel'nogo syr'ya: sbornik nauchnykh statei i dokladov*. Innovative solutions in the production of food from plant materials: a collection of scientific articles and reports. – Voronezh. – 2017. – P. 192-194. (in Russian)]
3. Ипатова Л.Г. Научное обоснование и практические аспекты применения пищевых волокон при разработке функциональных пищевых продуктов : Дис. … докт. тех. наук. – Москва. – 2011. – 465 с. [Ipatova L.G. *Nauchnoe obosnovanie i prakticheskie aspekty primeneniya pishchevykh volokon pri razrabotke funktsional'nykh pishchevykh produktov (doctoral dis).* Scientific rationale and practical aspects of the use of dietary fiber in the development of functional food products (Doctoral Thesis). – Moscow, 2011. – 465 p. (in Russian)]
4. Корнев Н.Н., Лисовой В.В., Купин Г.А., Матвиенко А.Н. Разработка технологии производства пищевой добавки из вторичных ресурсов переработки яблок // Пищевая промышленность. – 2015. – №11. – С. 36-38. [Kornev N.N., Lisovoi V.V., Kupin G.A., Matvienko A.N. *Pishchevaya promyshlennost'*. Food industry – 2015. – N11. – P. 36-38. (in Russian)]

5. Лосева В.А., Шахбулатова Л.Н., Санина Т.В., Ряховский Ю.В. Способ получения пищевых волокон // Патент РФ на изобретение №2128928. Опубликовано 20.04.1999. [Loseva V.A., Shakhbulatova L.N., Sanina T.V., Ryakhovskii Yu.V. *Sposob polucheniya pishchevykh volokon*.Method of obtaining dietary fiber // Patent of Russian Federation N2128928. Publication 20.04.1999. (in Russian)]
6. Могильный М.П., Шленская Т.В., Галюкова М.К. и др. Современные направления использования пищевых волокон в качестве функциональных ингредиентов // Новые технологии. – 2013. – №1. – С. 27-31. [Mogil'nyi M.P., Shlenskaya T.V., Galyukova M.K. i dr. *Novye tekhnologii*. New technologies. – 2013. – N1. – P. 27-31. (in Russian)]
7. Никитенко А.Н., Егорова З.Е. Изменение активности полифенолоксидазы, аскорбиноксидазы и пероксидазы в процессе хранения яблок // Труды БГТУ. №4. Химия, технология органических веществ и биотехнология. – 2011. – №4(142). – С. 216-219. [Nikitenko A.N., Egorova Z.E. *Trudy BGTU. №4. Himija, tehnologija organicheskih veshhestv i biotehnologija.* Proceedings of the Belarusian State Technical University.
8. Переработка отходов производства консервов. Комплексная переработка сырья. URL: http://www.foodtech.com.ru/oborudovanietehnologii/pererabotka-othodov-proizvodstva.html (in Russian)
9. Перфилова О.В., Митрохин М.А. Использование порошков из плодоовощных выжимок с целью расширения ассортимента мучных кондитерских изделий // Достижения науки и техники АПК. – 2008. – №8. – С. 48-50. [Perfilova O.B., Mitrokhin M.A. *Dostizheniya nauki i tekhniki APK.* Achievements of science and technology of the agro-industrial complex. – 2008. – N8. – P. 48-50. (in Russian)]
10. Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Пономарева Н.И., Тимашова А.А., Андреева Н.А. Активность энтеросорбента полифепана по отношению к катионам некоторых d-металлов // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2014. – Vl.17, N2. – С. 87-91. [Ryabinina E.I., Zotova E.E., Ponomareva N.I., Timashova A.A., Andreeva N.A. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. Applied information aspects of medicine. – 2014. – V.17, N2. – P. 87-91. (in Russian)]
11. Рябинина Е.И., Тимашова А.А., Зотова Е.Е., Пономарева Н.И. Разработка энтеросорбентов на основе свекловичного жома с повышенной активностью в отношении ионов цинка, меди и никеля // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2016. – Т.19, № 4. – С. 11-15. [Ryabinina E.I., Timashova A.A., Zotova E.E., Ponomareva N.I. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. Applied information aspects of medicine. – 2016. – V.19, N4. – P. 11-15. (in Russian)]
12. Сырымбекова Э.А. Получение и исследование свойств яблочного порошка // Известия Кыргызского государственного технического университета им. И. Раззакова. – 2017. – №3(43). – С. 35-38. [Syrymbekova E.A. *Izvestiya Kyrgyzskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta im. I. Razzakova.* Izvestiya Kyrgyzskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta im. I. Razzakova. – 2017. – N3(43). – P. 35-38. (in Russian)]
13. Тимербаева Г.Р. Окислительные превращения пектинов и их комплексообразование с некоторыми азотсодержащими лекарственными веществами: Дис. … канд. хим. наук. – Уфа. – 2009. – 145с. [Timerbaeva G.R. *Okislitel'nye prevrashcheniya pektinov i ikh kompleksoobrazovanie s nekotorymi azotsoderzhashchimi lekarstvennymi veshchestvami (kand. dis.).* Oxidative transformations of pectins and their complexation with some nitrogen-containing medicinal substances (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Ufa. – 2009. – 145p. (in Russian)]
14. Тарверанова Я.О., Красноселова Е.А. Использование отходов при переработке яблок // В сборнике: Современные аспекты производства и переработки сельскохозяйственной продукции. Сборник статей по материалам IV научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – 2018. – С. 305-309. [Tarveranova Ya.O., Krasnoselova E.A. *V sbornike: Sovremennye aspekty proizvodstva i pererabotki sel'skokhozyaistvennoi produktsii. Sbornik statei po materialam IV nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov, aspirantov i molodykh uchenykh. Modern aspects of production and processing of agricultural products*. Collection of articles based on the materials of the IV scientific-practical conference of students, graduate students and young scientists. – 2018. – P. 305-309. (in Russian)]
15. Химический состав яблочных порошков / Студопедия. URL: https://studopedia.su/19_127649_himicheskiy-sostav-yablochnih-poroshkov.html [*Studopediya*. Studopedia. URL: https://studopedia.su/19_127649_himicheskiy-sostav-yablochnih-poroshkov.html (in Russian)]
16. Чалдаев П.А., Свечников А.Ю. Применение яблочных выжимок для производства продуктов питания // Пищевая промышленность. – 2014. – №4. – С. 40-41. [Chaldaev P.A., Svechnikov A.Yu. *Pishchevaya promyshlennost'*. Food industry – 2014. – N4. – P. 40-41. (in Russian)]
17. Шишацкий Ю.И., Голубятников Е.И. Способ подготовки свекловичного жома к производству пектина и пищевых волокон // Патент РФ на изобретение № 2528496. Опубликовано 20.09.2014. Бюллетень №26. [Shishatskii Yu.I., Golubyatnikov E.I. *Sposob podgotovki sveklovichnogo zhoma k proizvodstvu pektina i pishchevykh volokon.* Method for preparing beet pulp for the production of pectin and dietary fiber // Patent of Russian Federation N2528496. Publication 20.09.2014. Bulletin N26. (in Russian)]
18. Щербакова Е.И., Рущиц А.А. Использование растительной добавки с целью повышения пищевой ценности мучных кулинарных изделий // Вестник ЮУрГУ. Серия «Пищевые и биотехнологии». – 2014. –

Т.2, №1. – С. 94-98. [Shcherbakova E.I., Rushchits A.A. *Vestnik YuUrGU. Seriya «Pishchevye i biotekhnologii»*. Bulletin of the South Uravl State University. Food and Biotechnology Series. – 2014. – V.2, N1. – P. 94-98. (in Russian)]
19. Юрьева Е.В., Бабушкин В.А., Негреева А.Н. Использование сухих яблочных выжимок в подкормке поросят-сосунков и рационе отъемышей // Достижения науки и техники АПК. – 2011. – №8. – С. 58-60. [Yur`eva E.V., Babushkin V.A., Negreeva A.N. *Dostizheniya nauki i texniki APK.* Achievements of science and technology in agriculture. – 2011. – N8. – P. 58-60. (in Russian)]
20. Queiroz C., Mendes Lopes M.L., Fialho E., Valente-Mesquita V.L. Polyphenol oxidase: characteristics and mechanisms of browning control // Food reviews international. – 2008. – 24(4). – C 361-375.

Информация об авторах

Рябинина Елена Ивановна – кандидат химических наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». E-mail: ryabinina68@mail.ru

Зотова Елена Евгеньевна – кандидат химических наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». E-mail: zotova1109@yandex.ru

Никитина Татьяна Николаевна – кандидат химических наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». E-mail: ilyushina_t@mail.ru

Пономарева Наталия Ивановна – доктор химических наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко». E-mail: kafneorgvma@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.322 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.18

РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ В РАЗРАБОТКЕ МЕТОДИКИ ВЫДЕЛЕНИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ КОРНЕВИЩ И КОРНЕЙ ДЕВЯСИЛА

© Дьякова Н.А.[1], Великанова Л.А.[2]

[1]*Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1*

[2]*Военно-воздушная академия имени профессора Н.Е. Жуковского и Ю.А. Гагарина, Россия, 394007, Воронеж, ул. Старых Большевиков, 54а*

Резюме

Цель исследования – подбор оптимальных параметров ультразвуковой экстракции водорастворимых полисахаридов из корней и корневищ девясила высокого на основе регрессионного анализа.

Методика. Для проведения эксперимента использовали сырье, приобретенное в одной из аптек города Воронежа. Образец сырья (1,0 грамм) помещался в ультразвуковую ванну «Град 40-35», позволяющую поддерживать необходимую температуру и частоту ультразвука с заданной продолжительностью времени. Затем мерной колбой отмеряли 10 (15 или 20) мл очищенной от примесей воды очищенной с температурой от 60ºС до 80ºС и производили экстрагирование от 10 до 20 мин. с кратностью от 1 до 3, при этом после каждого одного из кратных исследований производили фильтрацию далее заливали то же сырье новым растворителем.

Результаты. Исходные условия и полученные при проведении опытов данные позволили представить регрессионную модель в виде уравнения линейной множественной регрессии, которую с достаточной точностью можно использовать при прогнозировании и анализе. Уровень согласованности исходных данных по критерию Кохрена составил $G=0{,}013 < G_{крит}=0{,}05$, что подтверждает однородность и статистическую надежности условий проведения эксперимента. Адекватность модели подтверждена проверкой гипотез по x^2-критерию Пирсона. При определении тесноты общей взаимосвязи исходных и полученных данных использовался коэффициент корреляции, полученный на основе значений коэффициента регрессии и среднеквадратичного отклонения. Кроме того, проведено подробное изучение выборки тех переменных, приоритет которых был не ярко выражен, путем обработки при фиксации их значений.

Заключение. Наиболее важными условиями экстракции корневищ и корней девясила высокого для получения наиболее стабильной результативности следует считать: температуру экстракции, равной 80ºС; кратность экстракции, равную 3; частоту ультразвука, равную 35 кГц; при этом измельчённость сырья может варьировать от 0,5 мм до 2 мм, времени экстрагирования может быть в пределах от 15 мин. до 20 мин., соотношение сырья и экстрагента может варьировать от 1 г на 10 мл до 1 г на 15 мл.

Ключевые слова: водорастворимые полисахариды, инулин, корневища и корни девясила высокого

REGRESSION ANALYSIS IN DEVELOPMENT OF PROCEDURE FOR ISOLATION AND QUANTITATIVE DETERMINATION OF WATER-SOLUBLE POLYSACCHARIDES OF RHIZOMES AND ROOTS OF DEVYASIL

Dyakova N.A., Velikanova L.A.

[1]*Voronezh State University, Russia, 394006, Voronezh, University Square, 1*

[2]*Military Air Academy named after Professor N.E. Zhukovsky and Yu.A. Gagarin, Russia, 394007, Voronezh, Stary Bolshevikov str., 54a*

Abstract

Objective. The aim of the study is to select the optimal parameters of ultrasonic extraction of water-soluble polysaccharides from roots and rhizomes of a high devisil based on regression analysis.

Methods. For the experiment, raw materials purchased in one of the pharmacies in the city of Voronezh were used. A sample of raw material (1.0 grams) scales was placed in the Grad 40-35 ultrasonic bath, which allows maintaining the necessary temperature and frequency of ultrasound with a given duration of time. Then, 10 (15 or 20) ml of water purified from impurities at a temperature of 60°C to 80°C were measured with a measuring flask and extracted from 10 to 20 minutes with a multiplicity of 1 to 3, and after each of the multiple studies, the same raw material was further filtered with a new solvent.

Results. The initial conditions and the data obtained during the experiments made it possible to present the regression model in the form of a linear multiple regression equation, which can be used with sufficient accuracy in prediction and analysis. The consistency level of the initial data according to the Kochren criterion was G=0.013 < Gcrit=0.05, which confirms the homogeneity and statistical reliability of the experimental conditions. The adequacy of the model is confirmed by testing the hypotheses according to the Pearson x^2. The correlation coefficient derived from the values of the regression coefficient and the mean square deviation was used in determining the tightness of the overall relationship between the source and the obtained data. In addition, a detailed study of a sample of those variables whose priority was not clearly expressed was carried out by processing when fixing their values.

Conclusion. The most important conditions for the extraction of rhizomes and roots of the high devyasil in order to obtain the most stable performance should be considered: the extraction temperature is 80°C; the extraction multiplicity – equal to 3; the ultrasound frequency – 35 kHz. It should be noted here that raw material grinding can vary from 0.5 mm to 2 mm, extraction time can range from 15 min to 20 min, the ratio of raw material and extractant can vary from 1 g per 10 ml to 1 g per 15 ml.

Keywords: water-soluble polysaccharides, inulin, rhizomes and roots of the tall moth

Введение

Девясил высокий (*Ínula helenium* L.) – многолетнее травянистое растение рода Девясил (*Inula*) семейства Астровые (*Asteraceae*), высотой до 1,5-2 м. В дикорастущем виде широко встречается на лугах, в карьерах, около водоемов в Европе, Азии и Африке. Благодаря красивому внешнему виду и лечебным свойствам активно используется в ландшафтном дизайне и вводится в культуру. Корневища и корни девясила высокого отличаются богатым химическим составом и содержат водорастворимые полисахариды, основу которых составляет инулин (до 44%), а также эфирное масло, горькие вещества, сапонины, смолы, камеди, алкалоиды, органические кислоты, микро- и макроэлементы [1, 2, 10].

Корневища и корни девясила высокого обладают отхаркивающим, противовоспалительным действием, антисептическим, желчегонным, спазмолитическим, кровоостанавливающим, мочегонным, глистогонным действиями, улучшают аппетит, снижают секрецию желудочного сока. Благодаря широкому спектру фармакологической активности корневища и корни девясила высокого широко используются как лекарственное растительное сырье в виде отвара, а также входят в состав сборов («Алфит-4», «Алфит-18», «Алфит-20») и сиропов (Сироп девясила с витамином С, Сироп сабельника с девясилом для суставов) [3, 7]. Таким образом, в медицинской и фармацевтической практике используются водные извлечения из лекарственного растительного сырья девясила высокого, а фармакологический эффект обусловлен водорастворимыми соединениями, основу которых составляют водорастворимые полисахариды [5, 6].

Перспективным методом воздействия на лекарственное растительное сырье с целью интенсификации выделения разных биологически активных веществ, в том числе, водорастворимых полисахаридов, является ультразвук частотой 15-35 кГц, что позволяет не только сократить процесс экстракции на 1-2 порядка, но и значительно увеличить выход основного продукта [4, 8, 9]. Использование ультразвука с частотой более 35 кГц приводит к гидролизу биологически активных веществ и в технологии фитопрепаратов не применяется.

Цель исследования – подбор оптимальных параметров ультразвуковой экстракции водорастворимых полисахаридов из корней и корневищ девясила высокого на основе регрессионного анализа.

Методика

Проведение эксперимента по получению инулина из корней девясила высокого методом ультразвуковой экстракции детерминируется несколькими одновременно и совокупно действующими заданными параметрами. Поэтому задача исследования стоит в определении зависимости одной зависимой переменной от нескольких объясняющих значений в различных условиях варьирования параметров. Решение данной задачи можно найти, проведя множественный, или многофакторный, регрессионный анализ [5].

Различают уровни фактора проведения эксперимента, к которым следует отнести количественные и качественные. Качественные факторы следует учитывать на начальном этапе это качество и состояние сырья, оборудование. Для проведения эксперимента использовали сырье, приобретенное в одной из аптек города Воронежа (производитель ООО «Фитофарм», серия 170618). Измельчалось до однородной массы, отсеивалось через комплект сит с размерностями 0,2, 0,5, 1,0, 2,0, 3,0 мм. Образец сырья (1,0 грамм), взвешенный на весах «A&D GH-202», помещался в ультразвуковую ванну «Град 40-35», позволяющую поддерживать необходимую температуру и частоту ультразвука с заданной продолжительностью времени. Затем мерной колбой отмеряли 10 (15 или 20) мл очищенной от примесей воды очищенной с температурой от 60 ºC до 80 ºC и производили экстрагирование от 10 до 20 минут с кратностью от 1 до 3, при этом после каждого одного из кратных исследований производили фильтрацию далее заливали то же сырье новым растворителем. Количественными факторами являются: измельченность сырья (d, мм), температура (T, ºC), кратность экстракции (n, раз), длительность экстракции (t, мин), частота ультразвука (f, кГц) и соотношение сырья и экстрагента (p, грамм: миллилитр).

Результаты исследования и их обсуждение

Для качественного проведения эксперимента проводился анализ ранее выполненных исследований с целью определения интервала варьирования переменных [5]. Анализ данных проведенных теоретических исследований и пробных опытов, позволил обосновать предложенные значения параметров как наиболее предпочтительные, которые в полной мере влияют на качество и эффективность эксперимента (табл. 1).

Таблица 1. Входные параметры значений переменных для проведения эксперимента

Переменная	Значение	Переменная	Значение	Переменная	Значение
d_1	0,2-0,5	n_1	1	f_1	15
d_2	0,5-1,0	n_2	2	f_2	25
d_3	1,0-2,0	n_3	3	f_3	35
T_1	60	t_1	10	p_1	1:10
T_2	70	t_2	15	p_2	1:15
T_3	80	t_3	20	p_3	1:20

При выборе интервала варьирования целесообразно учитывать, если это возможно, число уровней варьирования факторов в области эксперимента на протяжении проведения необходимого количества опытов. Зависимость числа опытов от числа уровней факторов имеет вид:

$$N = p\ k, \qquad (1)$$

, где N – число опытов; p – число состояния уровней факторов; k – число факторов [6].

Для проведения расчетов необходимо преобразовать значения измельченности сырья (d, мм) и соотношении сырья и экстрагента (p, г:мл) к возможности расчета (табл. 2).

Таблица 2. Преобразование исходных данных

параметр	Исходные данные	Расчетные значения
d_1	0,2-0,5	1
d_2	0,5-1,0	2
d_3	1,0-2,0	3
p_1	1:10	0,1
p_2	1:15	0,06667
p_3	1:20	0,05

При этом параметр p_2 округлен до значений погрешности приборов измерения в соответствии с их паспортными данными [6].

В нашем случае система имеет два состояния уровней факторов (исходное состояние смеси и готовый экстракт), при меняющихся 6 факторах минимально необходимое число опытов составит 64. В случае фиксации одного или нескольких факторов число опытов может значительно уменьшиться. Но для качественного анализа адекватности выбранного способа следует провести такое количество опытов, которое позволит экспериментально определить значения выбранных параметров, при которых условия получения инулина протекают с лучшей результативностью, и выполнить статистическую оценку полученных данных по выбранной методике (табл. 3).

Таблица 3. Результаты количественного определения водорастворимых полисахаридов (ВРПС)

N опыта	x_1 (d, мм)	x_2 (T°C)	x_3 (n, раз)	x_4 (t, мин)	x_5 (f, кГц)	x_6 (p, г:мл)	y (ВРПС), % в 15 мл. возм. откл. ±0,39 %	N опыта	x_1 (d, мм)	x_2 (T°C)	x_3 (n, раз)	x_4 (t, мин)	x_5 (f, кГц)	x_6 (p, г:мл)	y (ВРПС), % в 15 мл. возм. откл. ±0,39 %
1.	1	60	1	10	15	0,1	6,31	43.	2	80	2	15	25	0,05	20,84
2.	3	70	1	20	25	0,05	10,43	44.	3	80	2	20	35	0,1	21,43
3.	2	60	2	15	25	0,06667	10,62	45.	3	80	3	20	25	0,1	21,62
4.	1	70	2	10	15	0,1	11,15	46.	3	80	3	15	35	0,06667	21,85
5.	2	80	1	10	35	0,06667	11,34	47.	2	80	3	15	25	0,1	21,86
6.	3	60	3	15	35	0,06667	12,25	48.	3	80	2	20	35	0,06667	22,05
7.	2	80	2	15	15	0,06667	13,36	49.	1	80	2	15	25	0,05	22,34
8.	3	60	3	20	35	0,05	13,58	50.	3	80	2	15	35	0,06667	22,38
9.	3	80	2	20	15	0,1	13,71	51.	1	70	3	15	35	0,06667	22,42
10.	2	80	2	15	15	0,05	14,17	52.	2	80	2	15	25	0,06667	22,42
11.	2	80	2	15	15	0,06667	14,44	53.	1	80	2	20	25	0,05	22,56
12.	2	80	3	15	15	0,1	14,68	54.	3	80	2	15	35	0,1	22,74
13.	1	80	2	20	15	0,1	14,92	55.	3	80	2	20	35	0,05	22,9
14.	2	60	3	15	35	0,06667	15,19	56.	2	80	2	20	35	0,06667	22,97
15.	1	60	3	15	35	0,06667	15,32	57.	2	80	3	15	35	0,1	23,49
16.	1	80	2	20	15	0,06667	15,35	58.	3	80	3	20	35	0,1	23,75
17.	1	80	3	20	15	0,1	15,57	59.	1	80	3	15	25	0,06667	23,82
18.	2	80	3	15	15	0,06667	15,86	60.	1	80	3	15	25	0,05	24,18
19.	1	80	2	20	25	0,1	16,15	61.	1	80	2	15	35	0,06667	24,21
20.	3	80	2	15	25	0,05	16,41	62.	3	80	3	15	35	0,1	24,26
21.	1	80	2	15	15	0,05	16,7	63.	2	80	3	15	25	0,05	24,3
22.	2	80	1	20	35	0,06667	16,78	64.	2	80	2	15	35	0,05	24,53
23.	1	80	2	15	25	0,06667	16,78	65.	3	80	3	20	25	0,05	24,57
24.	3	80	3	20	15	0,1	16,88	66.	1	80	2	20	35	0,06667	24,61
25.	2	80	3	15	15	0,05	16,9	67.	2	80	3	10	35	0,06667	24,68
26.	1	80	2	20	35	0,1	17,46	68.	3	80	3	20	35	0,05	24,73
27.	1	80	3	20	25	0,1	17,84	69.	2	80	2	20	35	0,05	24,83
28.	1	80	3	20	15	0,06667	17,95	70.	2	70	3	15	35	0,06667	24,9
29.	3	70	3	15	35	0,06667	18,28	71.	1	80	3	20	25	0,05	25,23
30.	3	80	2	20	25	0,1	18,34	72.	3	80	3	20	35	0,06667	25,46
31.	2	80	2	10	35	0,06667	18,47	73.	1	80	2	20	35	0,05	25,67
32.	1	80	3	15	15	0,05	18,48	74.	3	80	3	15	35	0,06667	25,99
33.	3	80	2	15	35	0,06667	19,14	75.	1	80	3	15	35	0,06667	26,12
34.	2	80	2	15	35	0,1	19,29	76.	1	80	3	20	35	0,05	26,14
35.	2	80	2	15	25	0,1	19,68	77.	1	80	3	20	35	0,06667	26,32
36.	1	80	3	20	35	0,1	19,72	78.	2	80	3	15	25	0,06667	26,37
37.	3	80	2	20	25	0,06667	19,97	79.	2	80	2	20	35	0,06667	26,41
38.	3	80	3	15	25	0,05	20,05	80.	2	80	3	20	35	0,1	26,93
39.	3	80	2	20	25	0,05	20,31	81.	2	80	3	20	35	0,05	27,36
40.	3	80	3	20	25	0,06667	20,38	82.	2	80	3	15	35	0,05	27,96
41.	2	80	2	20	15	0,1	20,5	83.	2	80	3	20	35	0,06667	28,96
42.	2	80	2	15	35	0,06667	20,8	84.	2	80	3	15	35	0,06667	31,57

Из таблицы следует, что количество полных опытов составило 50, так как при выполнении некоторых исследований полного цикла выделения ВПРС результаты фиксировались до 3 раз. В результате выполнения опытов число варьирования исходных данных позволило составить матрицу эксперимента максимально приближенную к полному факторному эксперименту. Проверка гипотезы о согласованности условий эксперимента и отсутствия в них случайных событий проверялась путем анализа дисперсий их распределения. Для данного рода исследований, связанных с проверкой однородности дисперсий применяют G-критерий Кохрена [6]. Для получения значений указанного критерия произведем расчет арифметического среднего – $X_{ср}$; стандартной ошибки – S_x; дисперсии – S^2; стандартного отклонения (оно же среднеквадратическое отклонение, коэффициент вариации) – S (табл. 4).

Таблица 4. Межгрупповая обработка условий проведения эксперимента

№ п/п	Хср	S	S^2	S_x	№ п/п	Хср	S	S^2	S_x
1	14,52	23,08	532,52	9,42	43	12,50	30,63	937,89	12,50
2	17,34	23,03	530,61	9,40	44	12,46	30,52	931,26	12,46
3	19,18	23,90	571,26	9,76	45	12,73	31,18	972,47	12,73
4	19,01	24,05	578,29	9,82	46	12,68	31,06	964,50	12,68
5	19,34	23,76	564,55	9,70	47	12,50	30,63	937,89	12,50
6	20,18	23,67	560,16	9,66	48	12,46	30,51	931,00	12,46
7	19,84	26,73	714,57	10,91	49	12,50	30,63	938,24	12,50
8	16,35	26,93	725,22	10,99	50	12,46	30,51	930,94	12,46
9	20,68	27,55	758,92	11,25	51	12,48	30,56	933,78	12,48
10	20,84	27,41	751,21	11,19	52	12,61	30,88	953,34	12,61
11	21,01	27,27	743,84	11,13	53	12,73	31,18	972,18	12,73
12	21,34	31,61	999,30	12,91	54	12,68	31,05	964,20	12,68
13	21,51	31,49	991,33	12,85	55	12,66	31,02	962,10	12,66
14	23,01	31,15	970,59	12,72	56	12,61	30,88	953,80	12,61
15	23,18	31,02	961,95	12,66	57	12,50	30,63	938,02	12,50
16	21,68	31,36	983,69	12,80	58	12,46	30,52	931,38	12,46
17	20,68	30,64	938,52	12,51	59	12,51	30,64	938,65	12,51
18	20,84	30,52	931,21	12,46	60	12,46	30,52	931,35	12,46
19	19,68	30,68	941,08	12,52	61	12,73	31,19	972,62	12,73
20	19,85	30,56	934,18	12,48	62	12,68	31,06	964,65	12,68
21	21,35	30,64	939,02	12,51	63	12,68	31,05	964,20	12,68
22	21,52	30,52	931,44	12,46	64	12,62	30,92	956,16	12,62
23	23,02	31,15	970,28	12,72	65	12,43	30,44	926,80	12,43
24	23,18	31,02	962,04	12,66	66	12,38	30,33	919,76	12,38
25	20,51	30,76	946,15	12,56	67	12,41	30,39	923,40	12,41
26	20,68	30,64	938,92	12,51	68	12,35	30,26	915,70	12,35
27	22,18	31,32	980,78	12,79	69	12,61	30,88	953,34	12,61
28	22,34	31,19	972,87	12,73	70	12,55	30,74	944,96	12,55
29	19,68	30,68	941,34	12,53	71	12,41	30,39	923,69	12,41
30	19,84	30,57	934,44	12,48	72	12,36	30,27	915,99	12,36
31	23,01	31,15	970,59	12,72	73	12,61	30,88	953,65	12,61
32	23,18	31,02	962,35	12,66	74	12,55	30,75	945,27	12,55
33	21,34	30,65	939,44	12,51	75	12,68	31,06	964,50	12,68
34	21,51	30,53	931,87	12,46	76	12,63	30,93	956,46	12,63
35	23,01	31,16	970,74	12,72	77	12,68	31,06	964,50	12,68
36	23,18	31,02	962,50	12,67	78	12,63	30,93	956,46	12,63
37	18,84	30,74	944,99	12,55	79	12,61	30,88	953,80	12,61
38	19,01	30,63	938,42	12,51	80	12,55	30,75	945,43	12,55
39	20,51	30,76	946,29	12,56	81	12,41	30,39	923,83	12,41
40	20,68	30,64	939,05	12,51	82	12,36	30,27	916,13	12,36
41	23,18	31,02	961,95	12,66	83	12,46	30,52	931,35	12,46
42	23,34	30,88	953,65	12,61	84	12,41	30,40	923,98	12,41

Данные таблицы 4, при уровне значимости α=0,05, числе степеней свободы 5 и количестве дисперсий 84, позволили получить значения G=0,013 и $G_{крит}$=0,05, что обусловливает гипотезу об однородности данных ($G< G_{крит}$), и подтверждает, статистическую надёжность условий проведения эксперимента, а также отсутствие случайных событий.

Анализ полученных результатов позволяет судить об их линейной зависимости, в связи с чем, следует рассматривать линейную функцию множественной регрессии [6]. Для проведения оценки регрессии введем ограничения рассмотрения линейного соотношения между зависимой переменной y и объясняющими переменными x_1-x_6. Общее уравнение для шести переменных будет иметь вид:

$$y_{расчетн} = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_5x_5 + b_6x_6; \qquad (2)$$

, где не учитываем аддитивную составляющую – переменную u, дающую суммарный эффект от воздействия всех неучтенных факторов и случайностей $y_{эксперем} = y_{расчетн} - u$.

Регрессия линейного вида для исследуемых данных будет представлена формулой:

$$y_{расчетн} = b_0 + b_1d_1 + b_2T_2 + b_3n_3 + b_4t_4 + b_5f_5 + b_6p_6; \qquad (3)$$

, где d_1, T_2, n_3, t_4, f_5, p_6 нам известны, а b_1, b_2, b_3, b_4, b_5, b_6 определим:

Для решения общий вид уравнения регрессии будет иметь вид:

$$y_{расчетн} = b_0x_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_5x_5 + b_6x_6; \qquad (4)$$

, где x_0 неэффективный фактор равный 1.

Математическая модель множественной регрессии метода наименьших квадратов (формула 5) требует использования матричных обозначений и владения техникой матричной алгебры:

$$b = \left[[x^T][x]\right]^{-1}[x^T]y_{расчетн}. \qquad (5)$$

Для компактности изложения примененных некоторых стандартных вычислительных процедур, представлены их результаты и описание. Введем вектор $y_{расчетн}$ и значения наблюдений объясняющих значений функции таблицы 2 транспонируем в матрицу $[x]$ размерности количества строк по количеству переменных и количеству столбцов равному числу опытов (7×84). Затем вычислим матричное произведение двух массивов транспонированной матрицы и исходной, $[x^T][x]$ затем найдем обратную матрицу $\left[[x^T][x]\right]^{-1}$ и вектор $[x^T]y_{расчетн}$ с размерностями 7×7. Из выражения 5 произведение обратной матрицы и вектора позволит получить результативную матрицу в виде вектор столбца значений b (табл. 5).

Таблица 5. Значения коэффициентов регрессии

Параметр	B_0	B_1	B_2	B_3	B_4	B_5	B_6
Значения	-31,233432	-0,634857	0,467882	3,171411	0,119273	0,341779	-42,736892

Таким образом, уравнение регрессии для проведенного экспериментального исследования получения ВРПС способом ультразвукового экстрагирования будет иметь вид:

$$y_{расчетн} = -31{,}233432\,x_0 + -0{,}634857\,x_1 + 0{,}467882\,x_2 + 3{,}171411x_3 + 0{,}119273\,x_4 + 0{,}341779\,x_5 + -42{,}736892\,x_6. \qquad (6)$$

В соответствии с формулой 5 получим расчетные значения y (табл. 6). По полученным данным результирующих зависимостей различными способами построим зависимости экспериментальных и расчетных значений y (рис.).

Из графика, представленного на рисунке следует, что визуально расчетная ломаная прямая описывает результаты значений, полученных экспериментально, из чего предварительно можно судить о положительно проведенном регрессионном анализе.

Гипотеза о согласованности значений эксперимента и полученных теоретически проверяется путем анализа распределения этой статистики. Для данного рода исследований наиболее часто используют: x^2-критерий Пирсона, F-критерий Фишера или t – критерий Стьюдента [6].

Таблица 6. Расчетные значения «у»

№ опыта	Yрасчетн	№ опыта	Yрасчетн	№ опыта	Yрасчетн	№ опыта	Yрасчетн	№ опыта	Yрасчетн
1.	1,42	18.	18,51	35.	17,33	52.	18,75	69.	23,48
2.	11,58	19.	18,56	36.	25,15	53.	20,70	70.	20,66
3.	9,40	20.	18,83	37.	18,72	54.	20,11	71.	23,87
4.	9,27	21.	16,68	38.	22,00	55.	22,85	72.	25,31
5.	18,40	22.	19,60	39.	19,43	56.	22,77	73.	24,12
6.	15,35	23.	19,39	40.	21,89	57.	23,92	74.	24,71
7.	15,34	24.	17,05	41.	14,51	58.	23,88	75.	25,98
8.	16,66	25.	19,22	42.	22,17	59.	22,56	76.	27,29
9.	13,87	26.	21,98	43.	19,47	60.	23,27	77.	26,58
10.	16,05	27.	21,73	44.	20,71	61.	22,81	78.	21,93
11.	15,34	28.	19,74	45.	20,46	62.	23,28	79.	22,77
12.	17,08	29.	20,03	46.	24,71	63.	22,64	80.	24,52
13.	15,14	30.	17,29	47.	20,50	64.	22,88	81.	26,65
14.	15,99	31.	21,58	48.	22,13	65.	22,60	82.	26,06
15.	16,62	32.	19,86	49.	20,10	66.	23,40	83.	25,94
16.	16,57	33.	21,54	50.	21,54	67.	24,75	84.	25,34
17.	18,32	34.	20,75	51.	21,30	68.	26,02	-	-

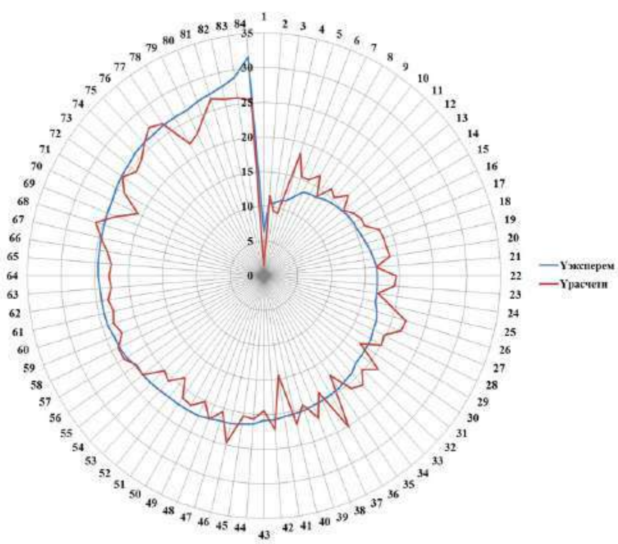

Рис. 1. Диаграмма зависимости $у_{эксперем}$ и $у_{расчетн}$

Для нахождения общей степени согласия расхождении при оценке экспериментальных и теоретических результатов целесообразно применять х2-критерий согласия Пирсона (хи-квадрат). Это наиболее часто применяемый статистический критерий при анализе данных. Критерий отвечает на вопрос, с одинаковой ли частотой встречаются разные значения признака в $y_{\text{эмпирич}}$ и $y_{\text{расчетн}}$ распределениях, и определяется по формуле [5]:

$$y^2_{\text{эмпирич}} = \sum_{i=1}^{n} \frac{(y_{i\,\text{эксперем}} - y_{i\,\text{расчетн}})^2}{y_{i\,\text{расчетн}}}. \qquad (7)$$

Откуда, из данных таблиц 3 и 6 вычислим $x^2_{\text{эмпирич}} = 80{,}49820$. Критическое значение хи-квадрат является табличным значением и составит $x^2_{\text{таблич}} = 103{,}00950$ при количестве степеней свободы n-1=83 [6].

Поскольку $x^2_{\text{эмпирич}} < x^2_{\text{таблич}}$ то выдвинутая гипотеза (уравнение регрессии) подтверждается, следовательно, степень расхождения между эмпирическими и теоретическими частотами минимальная.

Кроме того, оценку значимости уравнения регрессии возможно осуществить при помощи параметрического F-критерия Фишера (F-распределения), который служит для определения достоверности различий между дисперсиями полученных результатов и показывает уровень однородности данных в выборках [5]. Составим матрицу оценки качества модели F-распределения (табл. 7) на основе вычислений и данных из пакета анализа в программе MS Excel 2016.

Таблица 7. Матрица оценки качества регрессии F-распределения

№ п/п	Расшифровка расчетных показателей	Формула	Полученное значение
1	среднее значение зависимой переменной	$\bar{y} = \frac{1}{n}\sum_{i}^{n} y_{эксп}$	20,34809
2	Коэффициент детерминации	$R^2 = \frac{\sum(y_{расч} - \bar{y})^2}{\sum(y_{эксп} - \bar{y})^2}$	0,7638
3	Коэффициент множественной корреляции (индекс корреляции)	$R = \sqrt{\frac{\sum(y_{расч} - \bar{y})}{\sum(y_{эксп} - \bar{y})}}$	0,8739
4	F-критерий Фишера	$F = \frac{R^2/k}{(1-R^2)/(n-m-1)}$	1,24
5	Критическое значение (F-критерия Фишера)	$F_{крит}$ – табличное значение при вероятности 0,05 и коэффициентах регрессии k_1=m-1=6-1=5 и k_2=n-m=84-6=78, где m – число оцениваемых параметров уравнения регрессии, а n – число наблюдений	2,324473

Из данных табл. 7 следует, что коэффициент детерминации и коэффициент множественной корреляции (индекс корреляции) являются показателями, отражающими тесноту связи и точность регрессии, чем ближе они к единице, тем лучше регрессия аппроксимирует эмпирические данные, тем теснее наблюдения примыкают к линии регрессии и тем больше он отражает тесноту связи построенной модели под воздействием изучаемых объясняющих факторов. На основании того, что $(R)R^2>0,7$, то следует сделать вывод о том связь полученных результатов с выбранными параметрами вариации хорошая и функциональная форма выбрана верно.

Если фактическое значение $F<F_{крит}$, то коэффициент детерминации статистически значим, следовательно, найденная оценка уравнения регрессии статистически надежна при заданном уровне $\alpha=0,05$ [5]. Кроме того, сравнивались дисперсии распределения регрессии и эксперимента, в результате чего было установлено, что данные относятся к одной генеральной совокупности ($F=1,24<F_{табл}=2,32$, при $S_1=25,05$; $S_2=20,13$).

Что касается t – критерия Стьюдента, то он используется для установления сходства-различия средних арифметических значений в двух выборках или в более общем виде, для установления сходства-различия двух эмпирических распределений, когда дисперсии в двух выборках совпадают (для выборок $D_{эксперем}$ (24,862) > $D_{расчетн}$ (18,987)), в связи с чем его следует исключить [5].

С целью оценки качества регрессионной модели используют среднюю ошибку выполненной аппроксимации [5]:

$$e_{отн} = \frac{1}{n}\sum_{i-1}^{n} \frac{|y_{расч} - y_{эксп}|}{y_{эксп}} 100 = 11,56850\ \%, \qquad (7)$$

которая позволяет сделать вывод о рассеянии экспериментальных точек относительно линии регрессии в пределах 12 %, что характеризует адекватно построенное уравнение регрессии.

Для определения тесноты зависимости результатов эксперимента X_i от У используют коэффициент корреляции. Изначально подходящим измерителем тесноты связи Х от У является коэффициенты регрессии b, но он показывает на сколько в среднем изменяется У, когда Х увеличивается на одну единицу, что в отдельных случаях может показывать очень абстрактное представление. Для сравнения данных по различным характеристикам между собой используется стандартная единица измерения переменной, называемая среднеквадратичным отклонением (СКО) s, которое определяется:

$$s_{x,y} = \sqrt{\sum_{i=1}^{n} x_i^2 - \left(\sum_{i=1}^{n} x_i\right)^2}. \qquad (8)$$

Для того чтобы сравнить, на сколько величин s_y изменится в среднем У, когда X увеличится на одно s_x применяется величина называемая коэффициентом корелляции который определяется по формуле:

$$r = b_1 \frac{s_x}{s_y}. \qquad (9)$$

В соответствии с полученными данными определим тесноту связи переменных $x_{1\text{-}6}$ с соответствующими им значениями $y_{эксперем}$ (табл. 8).

Таблица 8. Определение коэффициента корреляции между переменными

Показатели СКО s_{x_i}	s_{x_1}	s_{x_2}	s_{x_3}	s_{x_4}	s_{x_5}	s_{x_6}
Значения s_{x_i}	0,791521	5,549289	0,589154	3,007807	7,911588	0,019207
показатели СКО $s_{y_{эксперем}}$	$s_{y_{эксперем}}$					
Значение $s_{y_{эксперем}}$	4,986273804					
показатели коэффициента корреляции r_i	r_1	r_2	r_3	r_4	r_5	r_6
Значения r_i	0,030954	0,488531	0,433430	0,228560	0,547475	0,222802

На 5% уровне коэффициент корреляции статистически значим для x_2, x_3, x_4, x_5, x_6. Особо ярко выражен у переменных (уровень значимости более 40 %) которые в последующих опытах можно зафиксировать на значениях x_2=80, x_3=3, x_5=35, как наиболее предпочтительные при получении наиболее стабильной результативности. Связь между полученными данными и переменными тесная, за исключением переменной x_1, которую следует исследовать наиболее тщательно. Для более подробного изучения стабильности получения данных исследования, также нельзя исключать влияние переменных x_4 и x_6. Из анализа полученных данных следует, что теснота взаимосвязи между выбранными показателями выражена достаточным уровнем значимости. Это позволяет судить о правильном выборе параметров, их значений и адекватности проведенного эксперимента.

Когда определены значения параметров оказывающих наибольшую тесноту связи на полученные результаты, проведем оценку выборки с рекомендуемыми значениями исходных данных, рассмотренными ранее (табл. 9).

Из данных табл. 9 следует, что в соответствии с формулой 1 количество проведенных опытов соответствует их минимальному количеству равному 8, и позволяет приступить к дальнейшей оценке. Так как произведена фиксация переменных x_2, x_3, x_5, то примем их за постоянные условия эксперимента и в дальнейших расчетах учитывать не будем.

В соответствии с имеющимися данными таблицы 9 определим тесноту связи переменных x_1, x_4, x_6, при фиксации каждого параметра в отдельности с соответствующими результатами уэксперем и выделим наиболее предпочтительные параметры этих переменных согласно их уровню статистической значимости (табл. 10).

Анализ данных таблицы 10 свидетельствует о том, что в представленной выборке с точки зрения статистической значимости параметры переменных при x6=0,05 и x1=2, не отражают достаточной тесноты связи.

Таблица 9. Результаты эксперимента с рекомендовано-зафиксированными данными

N опыта	x_1 (d, мм)	x_2 (T, °C)	x_3 (n, раз)	x_4 (t, мин)	x_5 (f, кГц)	x_6 (p, г:мл)	y (ВРПС), % в 15 мл. возм. откл. ±0,39 %
1.	1	80	3	15	35	0,1	18,15
2.	1	80	3	20	35	0,1	19,72
3.	3	80	3	15	35	0,06667	21,85
4.	2	80	3	15	35	0,1	23,49
5.	3	80	3	20	35	0,1	23,75
6.	3	80	3	15	35	0,1	24,26
7.	3	80	3	20	35	0,05	24,73
8.	1	80	3	15	35	0,05	24,53
9.	3	80	3	20	35	0,06667	25,46
10.	3	80	3	15	35	0,06667	25,99
11.	1	80	3	15	35	0,06667	26,12
12.	1	80	3	20	35	0,05	26,14
13.	1	80	3	20	35	0,06667	26,32
14.	2	80	3	20	35	0,1	26,93
15.	2	80	3	20	35	0,05	27,36
16.	2	80	3	15	35	0,05	27,96
17.	2	80	3	20	35	0,06667	28,96
18.	2	80	3	15	35	0,06667	31,57

Таблица 10. Определение коэффициента корреляции между переменными

	S_{x_i}	r_i	S_{x_i}	r_i	S_{x_i}	r_i	S_{x_i}	r_i	S_{x_i}	r_i
	общий		при x_6=0,06667		при x_6=0,1		при x_6=0,05		при x_1=1	
S_{x_1}	0,84	0,111	0,89	0,352	0,89	0,705	0,83	0,039	-	-
S_{x_4}	2,57	0,098	2,67	0,093	2,73	0,255	2,73	0,06	2,73	0,17
S_{x_6}	0,02	0,512	-	-	-	-	-	-	0,022	0,884
$S_{y\ эксперем}$	3,173		3,022		3,213		1,531		3,26	

	S_{x_i}	r_i	S_{x_i}	r_i	S_{x_i}	r_i	S_{x_i}	r_i
	при x_1=2		при x_1=3		при x_4=15		при x_4=20	
S_{x_1}	-	-	-	-	0,86	0,126	0,86	0,096
S_{x_4}	2,73	0,011	2,73	0,092	-	-	-	-
S_{x_6}	0,02	0,399	0,02	0,077	0,02	0,0,541	0,02	0,497
$S_{y\ эксперем}$	2,648		1,461		3,773		2,636	

Заключение

В результате проведения статистической обработки многофакторных экспериментальных исследований следует отметить, что исходные условия и полученные при проведении опытов данные позволили представить регрессионную модель в виде уравнения линейной множественной регрессии, которую с достаточной точностью можно использовать при прогнозировании и анализе. Уровень согласованности исходных данных по критерию Кохрена составил $G=0{,}013< G_{крит}=0{,}05$, что подтверждает однородность и статистическую надежности условий проведения эксперимента.

Для оценки качества модели регрессии определялись коэффициент множественной корреляции R=0,87 и коэффициент детерминации $R^2=0{,}76$ и среднюю ошибку выполненной аппроксимации $e_{отн}=11{,}57$, которые обусловили существенное влияние изучаемых факторов. Адекватность модели подтверждена проверкой гипотез по x^2-критерию Пирсона, где $x^2_{эмпирич}=80{,}49820<x^2_{таблич}=103{,}00950$ и F-критерию Фишера, где $F=1{,}24<F_{крит}=2{,}32$.

При определении тесноты общей взаимосвязи исходных и полученных данных использовался коэффициент корреляции ($r_1=0{,}11$, $r_2=0{,}48$, $r_3=0{,}43$, $r_4=0{,}22$, $r_5=0{,}54$, $r_6=$ 0,22), полученный на основе значений коэффициента регрессии и среднеквадратичного отклонения. Кроме того, проведено подробное изучение выборки тех переменных, приоритет которых был не ярко выражен, путем обработки при фиксации их значений.

Таким образом, с точки зрения результатов, полученных при статистической обработке данных наиболее важными условиями экстракции корневищ и корней девясила высокого для получения наиболее стабильной результативности следует считать: температуру экстракции, равной 80ºС; кратность экстракции, равную 3; частоту ультразвука, равную 35 кГц; при этом измельчённость сырья может варьировать от 0,5 мм до 2 мм, времени экстрагирования может быть в пределах от 15 мин. до 20 мин., соотношение сырья и экстрагента может варьировать от 1 г на 10 мл до 1 г на 15 мл.

Исследования выполнены при поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук (проект МК-1177.2021.3).

Литература (references)

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 4. – М.: ФЭМБ, 2018. – 1883 с. [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. Izdanie XIV, Tom 4.* State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Edition XIV. V. 4. – Moscow: FEMB, 2018. – 1883 p. (in Russian)]
2. Захаренко В.Г Девясил высокий - лекарственное и декоративное растение // Бюллетень Государственного Никитского ботанического сада. – 2006. – № 93. – С. 17-20. [Zaharenko V.G *Byulleten' Gosudarstvennogo Nikitskogo botanicheskogo sada*. Bulletin of the State Nikita Botanical Garden. – 2006. – N93. – P. 17-20. (in Russian)]
3. Куркин В.А. Фармакогнозия / А.В. Куркин. – Самара: Офорт, 2004. – 1179. [Kurkin V.A. Farmakognoziya. Pharmakognoziya. Samara: Ofort, 2004. – 1179 p. (in Russian)]
4. Патент 2712094 (РФ). Способ получения очищенного инулина из растительного сырья / Н.А. Дьякова, А.А. Мындра, А.И. Сливкин // 2020. Бюл. №3. 7 с. [Patent 2712094 (RU). Dyakova N.A., Myndra A.A., Slivkin A.I. *Sposob polucheniya ochishchennogo inulina iz rastitel'nogo syr'ya*. Method for production of purified inulin from vegetable raw materials. 2020. – N3. – 7 p. (in Russian)].
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: «МедиаСфера» – 2000. – 312 с. [Rebrova O.Y. *Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA.* Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package. Moscow: MediaSphere. – 2000. – 312 p. (in Russian)]
6. Статобработка экспериментальных данных в MS Exel / С.С. Бондарчук, И.С. Бондарчук. – Томск: Изд. ТГПУ, 2018. – 433 с. [Bondarchuk S.S., Bondarchuk I.S. *Statobrabotka eksperimental'nyh dannyh v MS Exel*. State processing of experimental data in MS Exel. Tomsk: Izd. TGPU, 2018. – 433 p. (in Russian)].
7. Яницкая А.В., Митрофанова И.Ю. Девясил высокий - перспективный источник новых лекарственных средств // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2012. – № 3. – С. 24-27. [Anickaya A.V., Mitrofanova I.YU. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Bulletin of Volgograd State Medical University. – 2012. – N3. – P. 24-27. (in Russian)]
8. Dyakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. et al. Development and validation of an express method for assay of water-soluble polysaccharides in common burdock (Arctium lappa L.) roots. // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2015. – V.49. – 9. – P. 620-623.
9. Dyakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. et al. Development and validation of an express technique for isolation and quantitative determination of water-soluble polysaccharides from roots of Taraxacum officinale Wigg. // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2018. – V.52. – N 4. – pp. 343-346.
10. Konishi T., Shimada Y. Antiproliferative sesquiterpene lactones from the roots of Inula helenium // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2010. – V.25. – N10. – P.1370-1371.

Информация об авторах

Дьякова Нина Алексеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: Ninochka_V89@mail.ru

Великанова Лариса Алексеевна – младший научный сотрудник научно-исследовательского центра образовательных и информационных технологий ФГКВОУ ВО Военный учебно-научный центр Военно-воздушных сил «Военно-воздушная академия им. проф. Н.Е. Жуковского и Ю.А. Гагарина». E-mail: velar1966@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК [615.322:547.918]:618 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.19

РАЗРАБОТКА КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА РАСТИТЕЛЬНОЙ КОМПОЗИЦИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

© Привалова Е.Г.[1], Цыренжапов А.В.[1,2], Мирович В.М.[1]

[1]*Иркутский государственный медицинский университет, Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1*

[2]*Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН, Россия, 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1*

Резюме

Цель. Установить оптимальное соотношение компонентов растительной композиции гинекологической, обладающей противовоспалительной активностью.

Методика. Оптимальное соотношение фитокомпонентов сбора определяли по результатам содержания основных действующих веществ. Количество флавоноидов и арбутина устанавливали спектрофотометрическим методом, суммы полифенолов – титриметрическим методом, экстрактивных веществ – гравиметрией. Противовоспалительная активность фитокомпозиции гинекологической исследовалась в опытах *in vivo* и сводилась к оценке влияния на процесс альтерации, на экссудативную фазу воспаления и фазу пролиферации. Фармакологические исследования проводились в соответствии с требованиями Директивы Европейского Парламента и Совета №2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, использующихся для научных целей.

Результаты. Изучены 5 вариантов растительной композиции гинекологической. В состав биологически активных соединений композиций входят флавоноиды, дубильные вещества и простые фенольные соединения. Установлено содержание кверцетина, лютеолина, нарингенина, цинарозида, гиперозида, рутина, арбутина. Максимальное содержание действующих веществ установлено в растительной композиции гинекологической варианта 5 (*Pentaphylloides fruticosae cormus* 80 г, *Orthiliae secundae herba* 10 г, *Pyrolae rotundifoliae folia, Pyrolae asarifolia folia* (1:1) 10 г. Противовоспалительная активность данной композиции оказалась дозозависимая и была оценена как выраженная.

Заключение. Теоретически и экспериментально обоснован состав и соотношение компонентов растительной композиции гинекологической, содержащей полифенольные соединения, флавоноиды, арбутин. Разработанная фитокомпозиция проявляет выраженную дозозависимую противовоспалительную активность.

Ключевые слова: растительная композиция противовоспалительная, полифенолы, флавоноиды, арбутин

DEVELOPMENT OF THE COMPONENT COMPOSITION OF THE PLANT COLLECTION WITH GYNECOLOGICAL ANTI-INFLAMMATORY ACTION

Privalova E.G.[1], Tsyrenzhapov A.V.[1,2], Mirovich V.M.[1]

[1]*Irkutsk State Medical University, 1, Krasny Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russia*

[2]*Scientific center of reconstructive and recovery surgery from the Russian Academy of Medical Science, 1, Borcov Revoljucii St., 664003, Irkutsk, Russia*

Abstract

Objective. To establish the optimal ratio of components of the gynecological plant composition which has an anti-inflammatory activity.

Methods. The optimal ratio of phytocomponents of the collection was determined by the results of the content analysis of the main active substances. The amount of flavonoids and arbutin was determined by the spectrophotometric method, the amount of polyphenols – by the titrimetric method, extractive substances - by the gravimetry. The anti-inflammatory activity of the gynecological phytocomposition was studied in in vivo experiments and was reduced to assessing the effect on the alteration process, on the exudative phase of inflammation and the proliferation phase. Pharmacological studies were carried out in accordance with the requirements of Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

Results. Five variants of the gynecological plant composition were studied. The composition of biologically active compounds of the collection includes flavonoids, tannins and simple phenolic compounds. The content of quercetin, luteolin, naringenin, cinaroside, hyperoside, rutin, and arbutin was determined. The maximum content of active substances was established in the plant composition of the gynecological version 5 (*Pentaphylloides fruticosae cormus* 80 g, *Orthiliae secundae herba* grass 10 g, *Pyrolae rotundifoliae folia, Pyrolae asarifolia folia* (1:1) 10 g. The anti-inflammatory activity of this composition was dose-dependent and was evaluated as pronounced.

Conclusion. Theoretically and experimentally, the composition and ratio of the components of the gynecological plant collection containing polyphenolic compounds, flavonoids, and arbutin is justified. The developed phytocomposition shows a pronounced dose-dependent anti-inflammatory activity.

Keywords: anti-inflammatory plant collection, polyphenols, flavonoids, arbutin

Введение

Удельный вес фитопрепаратов постоянно растет и достигает 60% в общем ассортименте лекарственных средств на фармацевтическом рынке. В настоящее время большую популярность приобрели многокомпонентные растительные препараты, которые обеспечивают комплексное воздействие на организм и обладают широким спектром фармакологических эффектов. Значительную долю в общей структуре заболеваний занимают воспалительные заболевания мочеполовой системы. Более половины женщин молодого и старшего возрастов в той или иной степени сталкиваются с функциональными нарушениями этой системы. Число таких заболеваний постоянно растет и требует длительного лечения [5]. Таким образом, разработка препаратов на основе растительного сырья, используемых для лечения воспалительных заболеваний гинекологического характера является актуальной задачей.

Предлагается растительная композиция противовоспалительного действия, которая включает сырье растений пятилистника кустарникового, ортилии однобокой и грушанки. Биологически активные соединений (БАС) побегов пятилистника кустарникового представлены флавоноидами (кверцетин, рутин, гиперозид, кемпферол, апигенин и их производные), катехины, галловая кислота [9].

Данный состав обеспечивает капилляроукрепляющее, антиоксидантное, противовоспалительное и болеутоляющее действие [7]. Химический состав ортилии однобокой представлен флавоноидами (кверцетин, нарингенин, гесперидин, гиперозид), дубильные вещества, фенолы (арбутин) [3]. Благодаря такому комплексу БАС ортилия однобокая обладает противовоспалительным, болеутоляющим, а также диуретическим и антисептическим действием. Кроме того, нормализует проницаемость капилляров [7]. Сырье грушанки, заготавливаемое от видов г. мясокрасной и г. круглолистной, содержит флавоноиды (рутин, цинарозид, гесперидин, гиперозид, нарингенин, кверцетин), катехин, фенолы (арбутин) [2, 4]. За счет указанных соединений листья грушанки оказывают противовоспалительное, антимикробное, болеутоляющее, антиоксидантное действие, а также проявляют Р-витаминную активность [6, 7].

Целью работы явилось установление оптимального соотношение компонентов в растительной композиции гинекологической и оценка ее противовоспалительной активности.

Методика

Объектом исследования явились варианты растительной композиции гинекологической (РКГ) с различным соотношением компонентов – побегов курильского чая (*Pentaphylloides fruticosae cormus*), травы ортилии однобокой (*Orthiliae secundae herba*), листьев грушанки круглолистной и мясокрасной (1:1) (*Pyrolae rotundifoliae folia, Pyrolae asarifolia folia*) (табл. 1). Сырье для составления растительных композиций было приобретено через аптечную сеть (биологически активные добавки к пище), оно соответствовало критериям сертификатов качества.

Таблица 1. Состав вариантов растительной композиции гинекологической противовоспалительного действия

Компоненты РКГ	Количество компонента в граммах				
	Вариант1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4	Вариант 5
побеги курильского чая - *Pentaphylloides fruticosae cormus*	10	30	40	60	80
трава ортилии однобокой – *Orthiliae secundae herba*	40	30	30	20	10
листья грушанки круглолистной и мясокрасной (1:1) – *Pyrolae rotundifoliae folia, Pyrolae asarifolia folia*	50	40	30	20	10
Итого	100	100	100	100	100

Установление рационального соотношения компонентов в РКГ осуществляли на основании изучения в 5 вариантах компонентного состава и количественного содержания биологически активных соединений (полифенолов, флавоноидов, арбутина) и экстрактивных веществ. Компонентный состав биологически активных соединений РКГ изучали методом тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil ПТСХ П-А-УФ-254. Исследование флавоноидов проводили в системе н-бутанол – ледяная уксусная кислота - вода (4:1:2) (система I), проявитель $AlCl_3$ раствор спиртовой 1%; при анализе арбутина использовали систему I и систему растворителей муравьиная кислота-вода-этилацетат (6:6:88) (система II), проявитель натрия фосфорномолибдата раствор 10%.

Количественное содержание суммы полифенольных соединений определяли титриметрическим методом в извлечении, полученном спиртом этиловым 60%, экстрактивных веществ, извлекаемых водой очищенной – гравиметрическим методом [10]. Количество флавоноидов устанавливали методом дифференциальной спектрофотометрии с использованием алюминия хлорида. Экстракцию флавоноидов проводили 60% спиртом этиловым (1:100), содержащим 1% хлористоводородной кислоты. При этом происходил гидролиз флавоноидов с образованием агликонов. Максимум поглощения суммы агликонов (λ=430 нм) РКГ совпадал с СО кверцетина, который использовали в качестве стандартного образца (ТУ 9369-139-04868244-07). Для оценки РКГ на содержание арбутина использовали спектрофотометрический анализ [10].

Исследования противовоспалительной активности РКГ сводились к оценке влияния на процесс альтерации, на экссудативную фазу воспаления и фазу пролиферации [8]. Эксперименты проводились на лабораторных белых крысах линии Winstar обоего пола весом 180-230 г. Содержание животных соответствовало требованиям «Правил лабораторной практики (GPL)» [11]. Животные были распределены на 3 группы: 1 – контрольная, 2 – сравнения, 3 – экспериментальная. Для данной серии экспериментов получали исследуемый препарат, используя спирт этиловый 60%, при соотношении РКГ-экстрагент 2:50, с последующим высушиванием и получением сухого остатка. Действие РКГ изучали в дозах 25 мг/кг, 50 мг/кг и 90 мг/кг из расчета на сухой остаток. Для этого, соответствующее количество полученного сухого остатка растворяли в воде очищенной и вводили животным с помощью катетера в объёме 2 мл внутрижелудочно. Крысы контрольной группы получали воду очищенную в эквиобъемном количестве. Препарат сравнения – бутадион в дозе 50 мг/кг.

Результаты полученных исследований подвергали статистической обработке в соответствии с ОФС 1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов эксперимента» с использованием параметрического критерия Стьюдента (t) при доверительной вероятности $p<0{,}05$ [10].

Результаты исследования

Предварительно было установлено, что сырье – грушанки листья, заготовленное от видов грушанки круглолистной и г. мясокрасной, не имеет различий по основным группам БАС (флавоноиды, арбутин) в качественном и количественном отношениях. В нашем эксперименте использовано сырье, включающее листья двух видов грушанок по 50%.

Фитохимический анализ 5 вариантов РКГ показал присутствие флавоноидов (кверцетина, лютеолина. нарингенина, цинарозида, гиперозида, рутина), простых фенольных соединений – арбутина. Качественными реакциями установлено содержание во всех вариантах РКГ танидов с преимущественным содержанием пирокатехиновой группы. Количественное содержание биологически активных соединений и экстрактивных веществ в зависимости от варианта растительной композиции гинекологической представлены в табл. 2.

Таблица 2. Содержание полифенолов, флавоноидов, арбутина и экстрактивных веществ в вариантах растительной композиции гинекологической (M±m, n=6)*

Вариант РКГ	Содержание, %			
	ПФ	ФЛ	АР	ЭВ
1	12,54±0,26	0,21±0,01	1,10±0,50	28,90±1,90
2	18,21±0,76	0,21±0,01	1,15±0,03	29,33±0,47
3	18,54±0,41	0,42±0,02	1,15±0,03	28,73±1,03
4	20,15±0,55	0,95±0,05	1,18±0,06	28,15±1,45
5	25,60±1,36	1,17±0,05	1,18±0,06	29,20±0,78

Примечание: ПФ – полифенолы, ФЛ – флавоноиды, АР – арбутин, ЭВ- экстрактивные вещества

Учитывая, что вариант 5 растительной композиции гинекологической содержал максимальное количество полифенолов, флавоноидов, арбутина и экстрактивных веществ, а также принимая во внимание важную роль именно фенольных соединений как противовоспалительных агентов, нами проведено изучение его фармакологической активности (табл. 3).

Таблица 3. Результаты исследования противовоспалительной активности варианта 5 растительной композиции гинекологической (M±m, n=10)

Условия опыта	Контрол	Препарат сравнения	Вариант 5 РКГ		
			25 мг/кг	50 мг/кг	90 мг/кг
Влияние на степень повреждения кожных покровов					
9 сутки					
Площадь некротизированной ткани, $см^2$	6,0±0,19	5,1±0,34	4,9±0,40	4,6±0,20	3,9±0,30
25 сутки					
Площадь некротизированной ткани, $см^2$	5,2±1,10	2,9±1,70	2,7±1,20	1,5±0,10	0,8±0,90
Влияние на экссудативную фазу воспаления					
Объём лапки, мл	2,3±0,18	1,4±0,04	1,6±0,70	1,1±0,40	1,0±0,04
Влияние на образование грануляционно-фиброзной ткани					
Масса грануляционно-фиброзной ткани, мг	92±6,00	121±10,30	106±8,50	122±9,10	139±11,90

В результате изучения антиальтеративного действия установили, что исследуемый препарат из варианта 5 РКГ значительно уменьшал степень повреждения ткани. При этом, отмечался дозозависимый эффект. В частности, на 9 сутки у крыс, получавших исследуемый препарат в дозе 25 мг/кг площадь некротизированной ткани была на 23%, в дозе 50 мг/кг – на 24%, а у животных, получавших исследуемый препарат в дозе 90 мг/кг - на 35% меньше, чем у контрольной группы.

Отмечено, что исследуемый препарат эффективно стимулировал регенераторные процессы, следствием чего явилось уменьшение площади альтерации на 25 сутки опыта на 49% (доза 25 мг/кг), на 71% (доза 50мг/кг), тогда как у крыс, получавших исследуемый препарат в дозе 90 мг/кг, площадь повреждения уменьшалась на 85%. Препарат сравнения бутадион проявил умеренную антиальтеративную активность. Так, на 9 сутки площадь некроза уменьшилась на 15%, а на 25 сутки – на 45% по сравнению с контролем.

Антиэкссудативное действие – у животных, получавших препарат из варианта 5 РКГ в дозе 25 мг/кг, отмечалось уменьшение степени экссудации в лапке на 31%, в дозе 50 мг/кг – на 52%, а при дозе 90 мг/кг – на 57% по сравнению с контролем. Препарат сравнения бутадион снижал экссудативную реакцию у крыс на 40% по сравнению с контролем.

В результате проведенной серии опытов по изучению пролиферативной активности установлено, что у животных, принимавших исследуемый препарат из варианта 5 РКГ, эта активность превышала контроль на 15% при дозе 25 мг/кг, на 32% при дозе 50 мг/кг и на 51% при дозе 90 мг/кг, по сравнению с контролем. При этом, препарат сравнения бутадион повышал образование грануляционно-фиброзной ткани у животных на 31 % по сравнению с контролем.

Обсуждение результатов исследования

Противовоспалительными свойствами обладают фенольные соединений – полифенолы и простые фенолы. Флавоноиды влияют на отдельные группы медиаторов воспаления. В частности, они эффективно ингибируют индукцию хемокинов, тормозят выделение MCP-1, LTB4, IL-8, а также выступают в роли ингибиторов липооксигеназы [1]. Вместе с тем, флавоноиды снижают эффективность адгезии и дегрануляции нейтрофилов и лимфоцитов за счет модуляции рецепторов кальциевых каналов плазматической мембраны. Кроме того, флавоноиды снижают проницаемость стенок капилляров, повышают их эластичность и прочность (*Р*-витаминная активность). Арбутин – фенологликозид с одной свободной гидроксильной группой – обладает незначительной противовоспалительно активностью, но является мощным прямым неферментным антиоксидантном [3]. На основании проведённых нами исследований следует, что вариант 5 растительной композиции гинекологической содержит максимальное количество биологически активных веществ, отвечающих за противовоспалительный эффект.

Экспериментальные данные показали, что вариант 5 изучаемой фитокомпозиции обладает выраженной противовоспалительной активностью. Исследуемый препарат в максимальной дозе, вводимый животным, превосходил эффект препарата сравнения на 72,4% на стадии альтерации, на 21,6% на стадии экссудации и на 14,9% на стадии пролиферации. Выраженная противовоспалительная активность объясняется наличием в варианте 5 растительной композиции гинекологической полифенольных соединений, в том числе флавоноидов, а также арбутина.

Заключение

В результате проведенных фитохимических и фармакологических исследований установили, что вариант 5 растительной композиции гинекологической содержит максимальное количество полифенолов, флавоноидов, арбутина, экстрактивных веществ и проявляет выраженный противовоспалительный эффект.

Литература (references)

1. Азарова О.В., Галактионова Л.П. Флавоноиды: механизм противовоспалительного действия // Химия растительного сырья. – 2012. – №.4. – С. 61-68. [Azarova O.V., Galaktionova L.P. Flavonoidy: mekhanizm protivovospalitel'nogo dejstviya // Himiya rastitel'nogo syr'ya. Chemistry of vegetable raw materials. – 2012. – N4. – P.61-68. (in Russian)]
2. Баясгалан Б., Одонтуяа Г., Цэцэгмаа С. и др. Фармакогностическое и фитохимическое исследование грушанки красной (Pyrola incarnata (DC.) Freyn), произрастающей в Монголии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2002. – Т. 34. – №5. – С.76-78. [Bayasgalan B. Odontuyaa G., Cecegmaa S. i dr. Farmakognosticheskoe i fitohimicheskoe issledovanie grushanki krasnoj (*Pyrola incarnata* (DC.) Freyn), proizrastayushchej v Mongolii // *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk).* Siberian Medical Journal (Irkutsk). – 2002. – V.34. – N5. – P.76-78. (in Russian)]
3. Волобой Н.Л. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. и др. Антиоксидантный и прооксидантный эффекты арбутина и гидрохинона в эксперименте *in vitro* // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т.10. – №5. – С. 41-43. [Voloboj N.L. Zverev, YA.F., Bryuhanov, V.M. i dr. Antioksidantnyj i prooksidantnyj effekty arbutina i gidrohinona v eksperimente *in vitro* // *Byulleten' sibirskoj mediciny.* Bulletin of Siberian Medicine – 2011. – V.10. – N5. – P.41-43. (in Russian)]

4. Горячкина Е.Г., Кахерская Ю.С., Федосеева Г.М. Состав фенольного комплекса представителей семейства *Pyrolaceae* // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т.127. – №.4. – С.105-107. [Goryachkina E.G., Kaherskaya YU.S., Fedoseeva G.M. Sostav fenol'nogo kompleksa predstavitelej semejstva Pyrolaceae // *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk).* Siberian Medical Journal (Irkutsk). – 2014. – V.127. – N4. – P. 105-107. (in Russian)]
5. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 4 томах / ред. С.В. Емшанова, О.Г. Потанина, Е.В. Буданова, В.В. Чистяков. – XIV изд. – Москва, 2018. 12.03.2021. URL: http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii: v 4 tomah / red. S.V. Emshanova, O.G. Potanina, E.V. Budanova, V.V. CHistyakov. – XIV izd. – M., 2018. 12.03.2021. URL: http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian)]
6. Каприн А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за 2003-2013 гг // Экспериментальная и клиническая урология. – 2015. – Т.2. – С.4-12. [Kaprin A.D. Apolihin O.I. Sivkov A.V. i dr. Analiz uronefrologicheskoj zabolevaemosti I smertnosti v rossijskoj federacii za 2003-2013 gg // *Ehksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya*. Experimental and clinical urology. – 2015. – V.2. – P. 4-12. (in Russian)]
7. Кутаев Е.М., Ломбоева С.С., Кушеев Ч.Б. Оценка противовоспалительной активности водно-спиртовых экстрактов из некоторых растений семейства грушанковых // Ветеринария. – 2015. – Т.1 – С. 54-57. [Kutaev E.M., Lomboeva S.S., Kusheev C.B. Ocenka protivovospalitel'noj aktivnosti vodno-spirtovyh ekstraktov iz nekotoryh rastenij semejstva grushankovyh // *Veterinariya.* Veterinary Medicine. – 2015. – V.1 – P. 54-57. (in Russian)]
8. Федосеева Г.М., Пилипчук Я.Г., Кахерская Ю.С. и др. Лекарственные растения Восточной Сибири, перспективные для создания препаратов, обладающих противовоспалительным, противовоспалительным, противоопухолевым иммуностимулирующим действием // Фитотерапия и народная медицина эпохи Авиценны: Материалы 1-го Международного конгресса. – Душанбе, 2004. – С. 37-44. [Fedoseeva G.M., Pilipchuk YA.G., Kaherskaya YU.S. i dr. Lekarstvennye rasteniya Vostochnoj Sibiri, perspektivnye dlya sozdaniya preparatov, obladayushchih protivovospalitel'nym, protivovospalitel'nym, protivoopuholevym immunostimuliruyushchim dejstviem // Fitoterapiya i narodnaya medicina epohi Avicenny: Materialy 1-go Mezhdunarodnogo kongressa. Herbal medicine and traditional medicine of the Avicenna era. – Dushanbe, 2004. – P.37-44. (in Russian)]
9. Цыренжапов А.В., Привалова Е.Г. Изучение противовоспалительного действия экстракта сухого из надземной части растения рода *Geranium* // Инновационные технологии в фармации – Иркутск, 2019. – С.415-419. [Cyrenzhapov A.V., Privalova E.G. Izuchenie protivovospalitel'nogo dejstviya ekstrakta suhogo iz nadzemnoj chasti rasteniya roda *Geranium* // Innovacionnye tekhnologii v farmacii. Innovative technologies in pharmacy. – Irkutsk, 2019. – P.415-419. (in Russian)]
10. Федеральный закон от 31.01.2016 г. № 5-ФЗ «О ратификации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза» // Официальный интернетпортал правовой информации. 12.03.2021. URL: http://www. pravo. gov. ru [Federal'nyj zakon ot 31.01.2016 g. № 5-FZ «O ratifikacii Soglasheniya o edinyh principah i pravilah obrashcheniya lekarstvennyh sredstv v ramkah Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza» // Oficial'nyj internetportal pravovoj informacii. Official Internet portal of legal information. 12.03.2021. URL: http://www. pravo. gov. ru. (in Russian)]
11. Andysheva E.V., Khramova E.P. Phenolic compounds of Dasiphora fruticosa plants from natural populations in the south of the Russian Far East // International Conferences «Plant Diversity: Status, Trends, Conservation Concept». – Novosibirsk, 2020. – V.24. – P.00002.

Информация об авторах

Привалова Елена Геннадьевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: eleprivalova@yandex.ru

Цыренжапов Арсен Владимирович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России и научный сотрудник Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН. E-mail: a.tsyrenzhapov@ismu.baikal.ru

Мирович Вера Михайловна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mirko02@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

УДК 614.2:34.06

3.2.3 Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.20

СОДЕРЖАТЕЛЬНЫЕ РЕШЕНИЯ СИСТЕМ ИНФОРМИРОВАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

© Курмангулов А.А[1], Крошка Д.В[2], Кононыхин А.А.[1]

[1]Тюменский государственный медицинский университет, 625023, Россия, Тюменская область, Тюмень, ул. Одесская, 54

[2]Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3

Резюме

Цель. Проведение предметного анализа отдельных пунктов критерия «Организация системы информирования в медицинской организации» новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь.

Методика. При проведении исследования использовались методы контент-анализа в научных базах данных Google Scholar, Scopus, Elibrary, PubMed, MEDLINE. Проведен системный анализ с элементами структурирования информации нормативных правовых актов РФ, связанных с оказанием медицинской помощи, за период с 2010 по 2021 гг., с использованием компьютерных справочных правовых систем «КонсультантПлюс», «Гарант», а также электронного фонда нормативно-технической и нормативно-правовой информации Консорциума «Кодекс» - Docs.cntd.ru.

Результаты. В ходе анализа правового регулирования представления информации в системах визуализации объектов здравоохранения установлено, что на данный момент в отечественной законодательной базе имеется утвержденная заместителем Министра здравоохранения РФ Камкиным Е.Г. в форме методических рекомендаций методология оценки доступности, уместности и актуальности информационных элементов системы информирования медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь. Данная методология является валидной для оценки систем информирования медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь. Наряду с этим среди специалистов в области организации здравоохранения и общественному здоровью существуют определенные сложности в интерпретации понятий и терминов, используемых в предлагаемых чек-листах оценки организации системы информирования в медицинской организации. Кроме того, отсутствует детализация объема, структуры и формы представления информации о страховых медицинских организациях, осуществляющих деятельность на территории субъектов РФ, о видах оказываемой медицинской помощи, о медицинской помощи, оказываемой в соответствии с программой государственных гарантий и территориальной программой государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи.

Заключение. С целью совершенствования методики оценки соответствия медицинских организаций и их структурных подразделений, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, новой модели являются оправданными детализация и стандартизация отдельных пунктов критерия «Организация системы информирования в медицинской организации», в том числе посредством использования визуальных моделей (лучших практик) представления информационных элементов в медицинских организациях.

Ключевые слова: федеральный проект, визуализация, стандартизация, система информирования, новая модель медицинской организации

CONTENT SOLUTIONS OF INFORMATION SYSTEMS OF MEDICAL ORGANIZATIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION

Kurmangulov A.A.[1], Kroshka D.V.[2], Kononykhin A.A.[1]

[1]Tyumen State Medical University, 625023, Russia, Tyumen region, Tyumen, St. Odessa, 54

[2]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, 101990, Russia, Moscow,

Petroverigsky per., 10, bldg. 3

Abstract

Objective. Conducting a substantive analysis of individual points of the criterion "Organization of the information system in a medical organization" of a new model of a medical organization providing primary health care.

Methods. The research used the methods of content analysis in scientific databases Google Scholar, Scopus, Elibrary, PubMed, MEDLINE. A systematic analysis was carried out with elements of structuring the information of regulatory legal acts of the Russian Federation related to the provision of medical care for the period from 2010 to 2021, using the computer reference legal systems "ConsultantPlus", "Garant", as well as the electronic fund of regulatory, technical and regulatory - legal information of the Consortium "Code" - Docs.cntd.ru.

Results. In the course of the analysis of the legal regulation of the presentation of information in the visualization systems of healthcare facilities, it was established that at the moment in the domestic legislative framework there is an approved by the Deputy Minister of Health of the Russian Federation E.G. Kamkin. in the form of methodological recommendations, a methodology for assessing the availability, relevance and relevance of information elements of the information system for informing medical organizations providing primary health care. This methodology is valid for assessing the information systems of medical organizations providing primary health care. Along with this, among specialists in the field of healthcare organization and public health, there are certain difficulties in interpreting the concepts and terms used in the proposed checklists for assessing the organization of the information system in a medical organization. In addition, there is no detailing of the volume, structure and form of presentation of information on medical insurance organizations operating on the territory of the constituent entities of the Russian Federation, on the types of medical care provided, on medical care provided in accordance with the program of state guarantees and the territorial program of state guarantees for providing citizens of the Russian Federation free of charge. medical care.

Conclusion. In order to improve the methodology for assessing the compliance of medical organizations and their structural units providing primary health care, the new model seems to be expedient to detail and standardize individual points of the criterion "Organization of the information system in a medical organization", including through the use of visual models (best practices) presentation of information elements in medical organizations.

Keywords: federal project, visualization, standardization, information system, new model of a medical organization

Введение

В условиях создания национальной пациент-ориентированной системы здравоохранения в Российской Федерации (РФ) для повышения качества оказания медицинской помощи особую важность приобретает разработка унифицированных критериев оценки деятельности медицинских организаций (МО) [12]. Концепция проектного подхода в управлении, которая активно внедряется в нашей стране в последние десятилетия, является одним из эффективных инструментов решения данной задачи [9]. Так, 2018 год стал отправной точкой начала реализации приоритетного проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь», задачей которого стало внедрение пациент-ориентированного подхода в деятельность МО, повышение удовлетворённости пациентов оказанием медицинской помощи и комфортности при посещении МО [7]. В свою очередь, комфорт пациента при посещении им МО во многом определяется эффективностью функционирующей системы визуализации [2]. Важной составляющей визуализации МО и одним из критериев качества пространства признаётся система информирования [3]. Благодаря информационным элементам, размещённым на пути следования, посетитель получает необходимые ему сведения о видах, порядках и условиях оказания медицинской помощи в соответствии с программой государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи, а также о страховых медицинских организациях (СМО), действующих на территории субъекта РФ, и другую необходимую ему информацию. Особую важность для экспертного сообщества организаторов здравоохранения системы информирования подчёркивает выделение её в отдельный критерий «Организация системы информирования в медицинской организации» новой модели МО, оказывающей первичную медико-санитарную помощь (далее – Новая модель). Полный объём информации, который должен быть размещён и доступен для изучения посетителями МО, представлен в методических рекомендациях Министерства здравоохранения РФ «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь», утвержденных заместителем Министра здравоохранения РФ Камкиным Е.Г. (далее – Методические рекомендации), и состоит из 18 пунктов, в том числе пунктов по информации о СМО, видах оказываемой медицинской помощи, а также о медицинской помощи, которая оказывается в соответствии с программой государственных гарантий оказания гражданам РФ бесплатной медицинской помощи [6]. В связи с отсутствием унифицированных требований к содержательным решениям системы информирования в МО особую важность приобретает проведение предметного анализа отдельных пунктов критерия «Организация системы информирования в медицинской организации» Новой модели на структурность, специфичность и измеримость предлагаемых в Методических рекомендациях индикаторов критерия.

Цель исследования: провести предметный анализ отдельных пунктов критерия «Организация системы информирования в медицинской организации» новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь.

Методика

Использовались методы контент-анализа в научных базах данных Google Scholar, Scopus, Elibrary, PubMed, MEDLINE. Проведен системный анализ с элементами структурирования информации нормативных правовых актов РФ, связанных с оказанием медицинской помощи за период с 2010 по 2021 гг., с использованием компьютерных справочных правовых систем «Консультант Плюс», «Гарант», а также электронного фонда нормативно-технической и нормативно-правовой информации Консорциума «Кодекс» – Docs.cntd.ru.

Результаты исследования и их обсуждение

Для достижения критерия «Организация системы информирования в медицинской организации» Новой модели является обязательным размещение в МО информации о СМО, осуществляющих деятельность на территории субъекта РФ [6]. В соответствии с Федеральным законом «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» от 29.11.2010 г. №326-ФЗ СМО является страховая организация, имеющая лицензию, выданную в установленном законодательством РФ порядке, осуществляющая деятельность в сфере обязательного медицинского страхования (ОМС) и исполняющая отдельные полномочия страховщика в соответствии с данным нормативно правовым актом и договором о финансовом обеспечении обязательного медицинского страхования, заключенным между территориальным фондом и СМО [10]. Все СМО вносятся в реестр СМО, осуществляющих деятельность в сфере ОМС. Для включения в указанный регистр, СМО обязаны предоставить перечень сведений о себе, состоящий из 18 пунктов, среди которых: код страховой медицинской организации в кодировке единого реестра СМО, идентификационный номер налогоплательщика, государственный регистрационный номер записи о создании юридического лица, дату включения страховой медицинской организации в реестр СМО и др. Учитывая большое количество сведений, связанных с функционированием СМО, представляется необходимым конкретизировать объём и структуру информации, которую необходимо размещать в МО с целью информирования посетителей.

Необходимая для пациентов информация может включать способы связи со СМО – фактический адрес СМО и её филиалов, номер телефона, адрес электронной почты, факс, ФИО руководителя, а также алгоритм действий в случае разногласий между пациентом и МО по вопросам порядка, условий и объёма оказываемой медицинской помощи. Кроме того, в соответствии с п.9 ст.14 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» от 29.11.2010 г. № 326-ФЗ СМО должны размещать на собственных официальных сайтах в сети «Интернет», опубликовывать в средствах массовой информации или доводить до сведения застрахованных лиц иными предусмотренными законодательством РФ способами информацию о своей деятельности, составе учредителей (участников, акционеров), финансовых результатах деятельности, об опыте работы, о количестве застрахованных лиц и др.

Следует отметить, что фактически в действующем на территории РФ законодательстве напрямую не указана необходимость СМО размещать информационные элементы, связанные с их деятельностью, непосредственно в МО. Однако, в настоящий момент сложилось практика размещения данной информации в здании МО СМО. Соответственно, при проведении оценки МО на предмет соответствия критерию «Организация системы информирования в медицинской организации» новой модели необходимо учитывать, что отсутствие в МО информации о СМО, осуществляющих деятельность на территории субъекта РФ, или наличие неполного объёма информации или недостоверных данных связано как с деятельностью сотрудников МО в рамках периодического контроля содержания и актуальности информационного содержания стендов, так и самой СМО в рамках изготовления информационных элементов. В связи с этим представляется важным определение конкретного перечня сведений о СМО, необходимых к размещению в МО, а также установление ответственного за размещение данных сведений в МО участника ОМС. Кроме того, при размещении СМО информации в здании МО необходимо обеспечить взаимодействие данных организаций по вопросам единого стиля, размещаемых информационных элементов, с учётом функционирующей в МО системы визуализации. Также необходимо учитывать данное обстоятельство и при разработке федерального стандарта визуализации в МО государственных и муниципальных систем здравоохранения.

Одним из пунктов, представленных в чек-листе по оценке организации системы информирования в МО, является необходимость размещения информации о видах оказываемой медицинской помощи [6]. В соответствии с п.2 ст.32 «Медицинская помощь» Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. №323-ФЗ выделяют следующие виды медицинской помощи: первичная медико-санитарная помощь; специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь; скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь, а также паллиативная медицинская помощь [11]. Данные термины могут быть непонятны посетителям МО, а их расшифровка являться причиной повышенной смысловой нагрузки для пациентов, что приведёт к потере их времени, что является нерациональным с точки зрения основной идеи новой модели и основных принципов бережливого производства. Кроме того, расшифровка отдельных терминов (например: «паллиативная помощь – это комплекс мероприятий, включающих медицинские вмешательства, мероприятия психологического характера и уход, осуществляемые в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан») может создать негативное психическое состояние у пациентов, которые обратились за данной помощью в МО. Соответственно, простое дублирование п.2 ст.32 «Медицинская помощь» Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ для представления пункта «Информация о видах оказываемой медицинской помощи» является нецелесообразным. В связи с этим представляется актуальной разработка унифицированного объёма и структуры информации, необходимой к размещению в МО, касательно видов оказываемой медицинской помощи, а также оптимального способа её представления. Одним из эффективных решений указанной проблемы является информирование посетителей МО посредством инфографических и других визуальных элементов с использованием упрощённой медицинской терминологии с обязательной ссылкой на действующие нормативные правовые акты, регламентирующие данный вопрос.

В соответствии с пунктом 9 критерия «Организация системы информирования в медицинской организации» новой модели является необходимым размещение в МО информации о порядке, об объемах и условиях оказания медицинской помощи в соответствии с программой государственных гарантий (ПГГ) и территориальной программой государственных гарантий (ТПГГ), а в соответствии с пунктом 10 информацию о показателях доступности и качества медицинской помощи, установленных ТПГГ [12]. В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 28.12.2020 г. №2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов», устанавливается перечень видов медицинской помощи (ПМСП, специализированная, скорая, паллиативная), условия её оказания (амбулаторные, стационарные и т.д.). Также уточняются и другие положения Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. №323-ФЗ, в частности, утверждаются формы оказания медицинской помощи (экстренная, неотложная, плановая) [8]. Кроме того, приводится перечень заболеваний и состояний, а также условия, при которых гражданам оказывается бесплатная медицинская помощь в рамках ПГГ и ТПГГ.

На основании п.9 «Критерии доступности и качества медицинской помощи» Постановления Правительства РФ от 28.12.2020 № 2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов» устанавливается 7 критериев, среди которых: удовлетворенность населения доступностью медицинской помощи; доля расходов на оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях в неотложной форме в общих расходах на территориальную программу; число пациентов, которым оказана паллиативная медицинская помощь по месту их фактического пребывания за пределами субъекта Российской Федерации, на территории которого указанные пациенты зарегистрированы по месту жительства и др. Критериями качества медицинской помощи, в соответствии с вышеуказанным документом являются, в основном, узкоспециализированные показатели деятельности первичного звена здравоохранения, а также кардиологической и онкологической службы. Данная информация, несомненно, играет огромную роль при анализе деятельности МО, проверках экспертов СМО и территориального фонда обязательного медицинского страхования, а также при планировании объёмов медицинской помощи на последующие периоды. Однако, вызывает определенное сомнение тот факт, что данная информация может оказаться понятной и необходимой пациенту при посещении им МО. Таким образом, является целесообразной разработка требований к представлению объёма и структуры информации о медицинской помощи, оказываемой в соответствии с ПГГ и ТПГГ, а также информации о критериях качества и доступности медицинской помощи.

Одним из основных видов информации, которая представлена в системе визуализации МО, является текстовая информация [2]. Кроме того, в рамках организации системы информирования в МО в соответствии с Методическими рекомендациями является необходимым размещение в МО большого количества информации, изобилующей медицинскими и правовыми терминами. В настоящее время большинством учёных признается, что любой термин эмоционально нейтрален, так как его смысловая структура лишена экспрессивных оттенков, а семантическое содержание обусловлено интеллектуальным наполнением и направлено на максимально лаконичное выражение научного понятия [11]. В то же время, Маджаева С.И. (2015) указывает, что медицинские термины обладают значительной эмоциогенностью и способны существенным образом влиять на эмоциональную сферу пациентов [4]. Автором было проведено социологическое исследование 200 респондентов на предмет определения эмоций, возникающих на различные медицинские термины. Так, наиболее эмоциогенными среди названия заболеваний являются: онкология, сахарный диабет. Понятие «фиброгастродуоденоскопия» ассоциировалось у опрошенных с эмоцией – страх, «магнитно-резонансная томография» – с неизвестностью, а «шприц» – с болью [4]. В другом исследовании Маджаевой С.И. [5] продемонстрировано, как медицинская информация воздействует на эмоциональный фон пациентов. Были проанализированы 23 скрипта беседы врачей с пациентами и установлено, что доминирующими эмоциями у пациентов являлись: тревога, страх, неопределённость. Кроме того, автором было выдвинуто понятие «экологичность медицинской информации», под которым понимается влияние медицинской информации на пациента в целом и «эколингвистическое пространство пациента», которое рассматривается как взаимодействие между языком, человеком как языковой личностью и его окружающей средой. В данном случае под окружающей средой необходимо понимать МО [5]. Следует отметить, что автором прежде всего изучалось влияние медицинской информации на пациента при непосредственном общении врача с пациентом. Однако, учитывая вышесказанное, есть все основания полагать, что на пациента также существенным образом могут воздействовать сведения, касающиеся различных аспектов оказания медицинской помощи, которые размещены на информационных элементах в МО.

На сегодняшний день в отечественных и зарубежных научных базах отсутствуют крупные исследования с достаточным количеством испытуемых, посвященные влиянию визуального пространства МО на эмоциональный фон, мышление и др. категории сознания посетителя. Данное обстоятельство обуславливает перспективность проведения исследований, позволяющих оценить воздействие визуального окружения МО на пациента с позиции психологии, социологии и эколингвистики.

Заключение

В ходе исследования установлено, что имеющиеся в настоящее время методические рекомендации и чек-лист позволяют детально оценить организацию системы информирования в МО. С целью совершенствования методики оценки соответствия МО и их структурных подразделений, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, новой модели представляется целесообразной детализация и стандартизация отдельных пунктов критерия «Организация системы информирования в медицинской организации», в том числе посредством использования визуальных моделей (лучших практик) представления информации в МО. Проведение экспериментальных исследований по оценке влияния визуального пространства МО на психоэмоциональное состояние посетителей, уровень удовлетворенности пациентов условиями оказания качеством медицинской помощи может помочь в разработке пациент-ориентированных систем информирования МО Российской Федерации.

Литература (references)

1. Герд А.С. Термин в языках для специальных целей и в литературном языке // Современные тенденции в лексикологи, терминоведении и теории LSP: сб. науч. тр. Посвящается 80-летию В.М. Лейчика. М.: Изд-во МГОУ. – 2009. – С. 84-88. [Gerd A.S. *Sovremennye tendencii v leksikologi, terminovedenii i teorii LSP: sb. nauch. tr. Posvjashhaetsja 80-letiju V.M. Lejchika.* M.: Publishing house of MGOU. Current trends in lexicology, terminology and LSP theory. – 2009. – P. 84-88. (in Russian)]
2. Курмангулов А.А., Набиева К.У., Рахимжанова А.К. Оценка содержательной части навигационных систем медицинских организаций с позиции бережливого производства // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 1. – С. 70-83. [Kurmangulov A.A., Nabieva K.U., Rakhimzhanova A.K. *Ocenka soderzhatel'noj chasti navigacionnyh sistem medicinskih organizacij s pozicii berezhlivogo proizvodstva* // Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2021. – V. 28, N. 1. – P. 70-83. (in Russian)]
3. Курмангулов А.А., Брынза Н.С. Перспективы стандартизации навигационных систем медицинских организаций Российской Федерации // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2020. – №11-12. – С. 3-10. [Kurmangulov A.A., Brynza N.S. *Perspektivy standartizacii navigacionnyh sistem medicinskih organizacij Rossijskoj Federacii* // Problems of standardization in healthcare. – 2020. – N. 11-12. – P. 3-10. (in Russian)]
4. Маджаева С.И. К проблеме эмоциогенности медицинского термина // Вестник РУДН. Сер.: Лингвистика. – 2015. – №1. – С. 94-104. [Madzhaeva S.I. *K probleme emociogennosti medicinskogo termina* // RUDN Bulletin. Ser.: Linguistics. – 2015. – N. 1. – P. 94-104. (in Russian)]
5. Маджаева С.И., Сатретдинова А.Х. Медицинская информация и экологическое пространство пациента // Экология языка и коммуникативная практика. – 2015. – № 2. – С. 280–286. [Madzhaeva S.I., Satretdinova A.Kh. *Jekologija jazyka i kommunikativnaja praktika.* // Ecology of language and communicative practice. – 2015. – N. 2. – P. 280-286. (in Russian)]
6. Методические рекомендации (2-е издание с дополнениями и уточнениями) «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» (утв. Министерством здравоохранения РФ 30.07.2019 г.). URL: https://base.garant.ru/72205018/. (Дата обращения 24.07.2021) [*Metodicheskie rekomendacii (2-e izdanie s dopolnenijami i utochnenijami) «Novaja model' medicinskoj organizacii, okazyvajushhej pervichnuju mediko-sanitarnuju pomoshh'» (utv. Ministerstvom zdravoohranenija RF 30.07.2019 g.).* Methodological recommendations (2nd edition with additions and clarifications) «A new model of a medical organization providing primary health care» (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on 30.07.2019). (dated 24.07.2021). URL: https://base.garant.ru/72205018/ (in Russian)]
7. Паспорт приоритетного проекта «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» (утверждён президиумом Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и приоритетным проектам (протокол от 26.07.2017 г. № 8). URL: https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/informatsionnye-materialy-po-napravleniyu-strategicheskogo-razvitiya-rossiyskoy-federatsii-zdravoohranenie/sozdanie-novoy-modeli-meditsinskoy-organizatsii-okazyvayuschey-pervichnuyu-mediko-sanitarnuyu-pomosch. (Дата обращения 24.07.2021). [*Pasport prioritetnogo proekta «Sozdanie novoj modeli medicinskoj organizacii, okazyvajushhej pervichnuju mediko-sanitarnuju pomoshh'» (utverzhdjon prezidiumom Soveta pri Prezidente Rossijskoj Federacii po strategicheskomu razvitiju i prioritetnym proektam (protokol ot 26.07.2017 g. № 8).* Passport of the priority project «Creation of a new model of a medical organization providing primary health care» (approved by the Presidium of the Council under the President of the Russian Federation for Strategic Development and Priority Projects (Minutes № 8 dated 26.07.2017). (dated 24.07.2021). URL: https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/informatsionnye-materialy-po-napravleniyu-strategicheskogo-razvitiya-rossiyskoy-federatsii-zdravoohranenie/sozdanie-novoy-modeli-meditsinskoy-organizatsii-okazyvayuschey-pervichnuyu-mediko-sanitarnuyu-pomosch. (in Russian)]
8. Постановление Правительства РФ от 28.12.2020 № 2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». URL: https://docs.cntd.ru/document/573292861. (дата обращения 23.07.2021). [*Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28.12.2020 № 2299 «O Programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazanija grazhdanam medicinskoj pomoshhi na 2021 god i na planovyj period 2022 i 2023 godov».* Decree of the Government of the Russian Federation of 28.12.2020 № 2299 «On the Program of State Guarantees of Free Provision of Medical Care to Citizens for 2021 and for the Planning Period of 2022 and 2023. (dated 23.07.2021). URL: //docs.cntd.ru / document / 573292861 (in Russian)]
9. Сидорова Н.П., Басова С.Н., Торопова Т.А. Применение проектного подхода в системе управления // Власть и управление на Востоке России. – 2019. – Т. 4, № 89. – С. 91-100. [Sidorova N.P., Basova S.N., Toropova T.A. *Primenenie proektnogo podhoda v sisteme upravleniya //* Power and Administration in the East of Russia. – 2019. – V. 4, N. 89. – P. 91-100 (in Russian)]

10. Федеральный закон «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» от 29.11.2010 № 326-ФЗ. URL: https://docs.cntd.ru/document/902247618.Ссылка активна на 22.07.2022. (дата обращения 22.07.2021). [*Federal'nyj zakon «Ob objazatel'nom medicinskom strahovanii v Rossijskoj Federacii» ot 29.11.2010 № 326-FZ.* Federal Law «On Compulsory Health Insurance in the Russian Federation» dated 29.11.2010 № 326-FZ). (dated 22.07.2021). URL: https://docs.cntd.ru/document/902247618 (in Russian)]
11. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ. URL: https://docs.cntd.ru/document/902312609 (дата обращения 22.07.2021). [*Federal'nyj zakon «Ob osnovah ohrany zdorov'ja grazhdan v Rossijskoj Federacii» ot 21.11.2011 № 323-FZ.* Federal Law «On the Basics of Health Protection of Citizens in the Russian Federation» dated 21.11.2011 № 323-FZ. (dated 22.07.2021). URL: https://docs.cntd.ru/document/902312609 (in Russian)]
12. Хальфин Р.А., Столбов А.П., Мадьянова В.В., Качкова О.Е., Бувалин Н.А., Домбровская Е.Н. О необходимости стандартизации критериев оценки деятельности медицинских организаций в условиях национальной пациент-ориентированной системы здравоохранения // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2019. – № 1-2. – С. 3-10. [Khalfin R.A., Stolbov A.P., Madyanova V.V., Kachkova O.E., Dombrovskaya E.N., Buvalin N.A. *O neobhodimosti standartizacii kriteriev ocenki deyatel'nosti medicinskih organizacij v usloviyah nacional'noj pacient-orientirovannoj sistemy zdravoohraneniya* // Problems of standardization in healthcare. – 2019. – N. 1-2. – P. 3-10. (in Russian)]

Информация об авторах

Курмангулов Альберт Ахметович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru

Крошка Дмитрий Владимирович – кандидат медицинских наук, врач-методист центра организации первичной медико-санитарной помощи ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: dr.kroshka@gmail.com

Кононыхин Алексей Андреевич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kononykhin.a98@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.15 378.14

3.2.3 Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.21

ИЗУЧЕНИЕ ПОДХОДОВ К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ ГРАЖДАН МАРОККО, ОБУЧАЮЩИХСЯ В РОССИИ

© Гурьянов П.С.

Пермская государственная фармацевтическая академия, 614016, Россия, Пермский край, Пермь, ул. Полевая, 2

Резюме

Цель. Изучение особенностей фармацевтического образования Марокко, сравнение его с российским образованием, которое получают граждане в Марокко в России, анализ степени удовлетворённости граждан Марокко обучением в России – для поиска способов повышения конкурентоспособности российских фармацевтических вузов.

Методика. Сравнение учебного плана фармацевтических вузов Марокко по данным, опубликованным на официальных сайтах вузов, с учебным планом России по ФГОС 3+, социологическое исследование методом анкетирования граждан Марокко, обучающихся в Пермской государственной фармацевтической академии (ПГФА).

Результаты. В Марокко фармацевтическое образование можно получить в 4 государственных Университетах, 2 негосударственных и 1 военном учебном заведении. Обучение в государственных вузах бесплатно, но требования к поступающим очень высоки. Обучение в негосударственных Университетах чрезвычайно дорого (до 6 раз дороже российского). Обучение длится 6 лет. Учебные планы России и Марокко схожи, но в России нет дисциплин: лекарства Марокко, фармацевтическое право Марокко, больничная аптека и ряд других. Основные страны-конкуренты России: Франция, Канада, Украина. Обучение в России является доступным по цене, престижным, которое выпускники рекомендуют своим друзьям и родным. Недостатки учебного процесса в России: незнание преподавателями иностранных языков, недостаточный доступ к компьютерам и Интернет; недостаточно стажировок в аптеках, больницах и на производстве.

Заключение. Для совершенствования образования в России целесообразно: провести обучение преподавателей иностранным языкам, вести в курс обучения граждан Марокко дисциплины по выбору по направлениям наиболее у них востребованным, усилить стажировки на российских предприятиях для марокканцев, организовать курсы повышения квалификации в дистанционной форме для марокканцев-выпускников российских фармацевтических вузов.

Ключевые слова: фармация, обучение, Марокко, учебный план

STUDY OF APPROACHES TO IMPROVING THE PHARMACEUTICAL EDUCATION OF MOROCCAN CITIZENS STUDYING IN RUSSIA

Guryanov P.S.

Perm State Pharmaceutical Academy, 2, St. Field, 614016, Perm, Russia

Abstract

Objective. Studying of the features of pharmaceutical education in Morocco, comparing it with the Russian education that citizens of Morocco receive in Russia, analyzing the degree of satisfaction of Moroccan citizens with studying in Russia - in order to find ways to increase the competitiveness of Russian pharmaceutical universities.

Methods. Comparison of the syllabus of pharmaceutical universities in Morocco according to data published on the official websites of universities, with the syllabus of Russia according to the Federal State Educational Standard 3+, a sociological study by questioning Moroccan citizens studying at the Perm State Pharmaceutical Academy.

Results. In Morocco, pharmaceutical education can be obtained at 4 public universities, 2 private and 1 military educational institution. Education in public universities is free, but the requirements for applicants are very high. Education in non-state universities is extremely expensive (up to 6 times more expensive than in Russia). The education lasts 6 years. The syllabuss of Russia and Morocco are similar, but there are no next academic disciplines in Russia: medicines in Morocco, pharmaceutical law in Morocco, hospital pharmacy and a number of others. The main competing countries of Russia: France, Canada, Ukraine. Education in Russia is affordable, prestigious, which graduates recommend to their friends and family. Disadvantages of the educational process in Russia: lack of knowledge of foreign language teachers, insufficient access to computers and the Internet; not enough internships in pharmacies, hospitals and pharmaceutical industries.

Conclusion. To improve education in Russia, it is advisable: to train teachers in foreign languages, to teach the citizens of Morocco the disciplines of elections in the areas most in demand among them, to strengthen internships at Russian enterprises for Moroccans, organize training courses in a distance form for Moroccan graduates of Russian pharmaceutical universities.

Keywords: pharmacy, education, Morocco, syllabus

Введение

Королевство Марокко является быстро-развивающей страной, примером стабильности в регионе с экономикой, оцениваемой в $314 миллиардов в 2018 году и среднегодовым темпом роста ВВП 4,8%. Это второе место среди стран группы MENA (Middle East & North Africa). В настоящее время в Марокко существует порядка 10 700 аптек на 33 миллиона жителей. Для сравнения в 1975 году их было всего 375. Фармацевтическая промышленность Марокко представлена 51 фармацевтическим заводом, чья продукция сертифицирована по стандартам многих стран, включая европейские. 70% потребности страны в лекарствах покрывается за счет местного производство. Фармацевтическая промышленность Марокко занимает по своему размеру 2-е место в Африке с оборотом в $1,4 млрд и даёт 13 000 прямых рабочих мест. Марокко экспортирует до 17% своей фармацевтической продукции, большая часть (25%) экспорта приходится на франкоговорящие африканские страны [1,3].

Для того, чтобы удовлетворить потребности в кадрах в Королевстве Марокко создана система фармацевтического образования, однако, многие граждане уезжают на обучение за границу во Францию, Китай, Канаду, Россию, Украину, Турцию, США и Нигерию. Это происходить поскольку возможностей национальной системы фармацевтического образования не хватает для удовлетворения растущих потребностей. Таким образом, российские фармацевтические вузы ведут конкурентную борьбу не рынке образовательных услуг, предоставляемых гражданам Марокко. Помимо дополнительного источника прибыли от обучения граждан Марокко, Россия получает укрепление международных связей с одним из региональных лидеров Африки, что может привести к заключению выгодных для страны контрактов, укреплению её международного положения.

Для того, чтобы предложения российских вузов были более конкурентоспособны, необходимо изучить фармацевтическое образование в самом Марокко с тем, чтобы полученное в России гражданами Марокко образование было в максимальной степени приближено к местным реалиям и потребностям. Для выявления проблем, с которыми сталкиваются студенты из Марокко при обучении в России актуальным является исследование удовлетворённости студентов своим обучением в России. Проведение данного анализа позволит понять сильные и слабые стороны фармацевтического образования для иностранцев в России, пути его совершенствования, что и явилось целью данной работы.

Методика

Проведено изучение сайтов высших учебных заведений Марокко, осуществляющих подготовку по фармации; проведено сравнение учебного плана вуза Марокко с курсом обучения фармации в России; проведён социологический анализ методом анкетирования удовлетворённости обучения в Пермской государственной фармацевтической академии (ПГФА) граждан Марокко.

Результаты исследования

Изучение специализированных фармацевтических сайтов Марокко позволил выявить 4 государственных высших учебных заведений, осуществляющих подготовку фармацевтических специалистов. Среди таких вузов: Факультет медицины и фармации Университета Хасана II в

Касабланке; Факультет медицины и фармации Университета Мухамеда V в Рабате; Факультет медицины и фармации Университета Ибн Зохра в Агадире; Факультет медицины и фармации Университета Кади Айяд в Маракеше. Существуют два негосударственных вуза: Международный университет Абулькасис в Рабате [8]; Фармацевтический факультет Университета медицинских наук Мухаммеда VI в Касабланке [4]. Отдельно можно выделить военный государственный вуз – Королевская школа военных услуг здравоохранения – Ecole Royale du Service de Santé Militaire (ERSSM) в Рабате.

Выпускнику фармацевтического вуза присваивается степень «доктора фармации» (docteur en pharmacie (фр.) после чего он может открыть собственную аптеку. Обучение ведётся на французском языке – языке органов власти и образования в Марокко [5]. Для поступления необходимо пройти конкурсные экзамены, к которым допускаются обладатели степени бакалавра по специальностям: физика, химия, математика, «науки о жизни и Земле» (аналог естественно-научного профиля с упором на биологию). Бакалавриат по сути является аналога старших классов российских школ, имеющих определённую специализацию: физико-математические, естественно-научные, гуманитарные ипр. классы. Конкурс охватывает 5 предметов (математика, физика, науки о жизни, химия, коммуникации) [7].

Далее студенту предстоит пройти обучение по программе лиценциата длительностью 4 года, по окончании которого следующий 5 год отводится на стажировку. После стажировки студенту присваивается степень «Магистра», а затем после 6 года обучения и стажировки – «Доктор фармации» [7]. Первые четыре семестра отведены для преподавания фундаментальных научных модулей и дофармацевтических дисциплин, таких как: математика, физика, биология, ботаника, информатика, физиология и т.д. Семестры с 5 по 8 отведены для преподавания фармацевтических и биологических модулей: биохимия, фармакология, гигиена, фармакогнозия, токсикология и т.д. Семестры 9 и 10 посвящены изучению шести дополнительных модулей: фармацевтическое право, управление и бухгалтерский учет, ветеринария, гомеопатия, первая помощь и токсикология. По окончании учебы готовится и защищается диссертация [5,7].

Частью курса фармации в Марокко является прохождение практики на национальном или международном уровне: Вводный курс в аптеке после 2 курса; Вводный курс в больничной аптеке после 4 курса; Практика в больнице в течение 5 курса; Практика в течение 6 курса проходит в аптеке, на фармацевтическом производстве и в лаборатории. В университете Хасана II организуются ознакомительные поездки в ботанические сады и исследовательские центры.

В ходе исследования был изучен учебный план фармацевтического факультета Международного университета Абулькасис в Рабате [8] и проведено его сравнение с учебным планом в России по Федеральному государственному образовательному стандарту (ФГОС) 3+ 2020-2021 гг. Анализ показал, что в целом в Марокко и в России изучают схожие дисциплины, однако есть и различия: в течении 3-х лет в Марокко изучают как отдельную дисциплину «Новые информационные и коммуникационные технологии» в текущей деятельности и и при проведении исследований. В России дисциплины «информатика» и «фармацевтическая информатика» преподают на 1 и 5 курсах соответственно; если в России преподают только 1 дисциплину «Физиология с основами анатомии», то в Марокко по данной тематике существуют сразу 4: Анатомия, Гистология Эмбриология, Физиология человека, Биологическая гематология; в России 3 дисциплины посвящены изучению действия лекарственных средств: Фармакология, Клиническая фармакология с основами фармакотерапии, Фармацевтическое консультирование и информирование. В Марокко таких дисциплин гораздо больше: Иммунология, Специальная фармакология, Лечебная химия, Паразитология, Фармацевтические препараты, Терапевтическая химия, Комплексная лекарственная терапия, Химические и органические препараты; в России преподают 4 управленческо-экономические дисциплины: Управление и экономика фармации, Правоведение, Основы юридических знаний, Основы экономики. В Марокко таких тоже 4, но они несколько другие: Фармацевтическое право, Регулирование и обеспечение качества, Фармацевтический менеджмент и экономика здравоохранения, Маркетинг; в России на 2 курсе изучают дисциплину Микробиология, тогда как в Марокко на 3 и 4 курсах осваивают предметы: Систематическая бактериология-вирусология, Микология, Криптогамия (изучают грибы, лишайники, водоросли и папоротники); сразу 4 отдельных дисциплин посвящены изучению работы больничной аптеки: Вводный курс по фарм. диспансеризации (больничная аптека), Вводный курс по работе фармспециалиста в больнице, Клиническая аптека, Больничные приготовления и передовая практика в больничной аптеке. В России работа больничной аптеки лишь несколько раз затрагивается в дисциплинах Гигиена и Управление и экономика фармации; в Марокко отсутствуют ряд дисциплин, которые изучают в России: Фармацевтическая химия, Промышленная технология, Медицинское и фармацевтическое товароведение, Физическая и коллоидная химия, Философия, История родной страны, Латинский язык, Иностранный язык, Физическая культура, История фармации, Медицина катастроф, Психология и педагогика, Фальсифицированные лекарственные средства и методы анализа для их выявления; в учебном плане по фармации в России отсутствуют дисциплина, изучаемая в Марокко: «Броматология - Гидрология – Качество» (качество пищевых продуктов и природных вод).

Одной из отличительных черт работы со студентами в университете Хасана II является упор на занятия с созданной в университете электронной образовательной средой. Обучение в государственных вузах является бесплатным, однако поступить в эти вузы чрезвычайно трудно. Для этого надо иметь очень высокие баллы успеваемости и показать отличный результат на вступительных экзаменах. В негосударственных вузах стоимость обучения чрезвычайно высока. Так стоимость подготовки на доктора фармации в Университете медицинских наук Мухаммеда VI в Касабланке [4] составляет 130 000 дирхамов за 6 лет обучения (430 000 руб. в год). Для сравнения год обучения в ПГФА для студента из Марокко стоил 158 000 руб. в 2020-2021 учебном году. Стоимость обучения в международном университете Абулькасис в Рабате [8] составляет порядка 650 000 дирхамов за 6 лет (950 000 руб. в год).

Доктор фармации в Марокко может продолжить обучение в аспирантуре, которая включает стажировку в течении 2-х лет в фармацевтических лабораториях и промышленных предприятиях, а также защиту диссертации. В Марокко финансирование непрерывного профессионального обучения (повышения квалификации) осуществляется за счет поступлений от налога на профессиональное обучение, установленного в 1974 г., и выплачиваемого в пользу Office de la Formation Professionnelle et de la Promotion du Travail (OFPPT) - Управления профессионального обучения и содействия трудоустройству Марокко. Налог по ставке 1,6% от совокупного ежемесячного заработка оплачивается работодателем. Однако, до 1996 года только 3-4% сотрудников, зарегистрированных в Caisse Nationale de Sécurité Sociale (CNSS) - Национальный фонд социального обеспечения Марокко, платили данный налог. Марокканские специалисты утверждают: «*Фармацевты, как и все медицинские работники, теперь больше осознают необходимость продолжения обучения на протяжении всей своей карьеры*» [6]. В настоящее время повышение квалификации для фармацевтов в Марокко организовано только в одном учебном заведении - Университете Мохаммеда V. Цена обучения варьируют взависимости от продолжительности обучения, общего количества часов, количества внутренних или внешних инструкторов, со средней ценой 12 000 дирхам (238 000 руб.). Повышение квалификации в Марокко осуществляется, в основном, благодаря добровольному участию фармацевтов. Во время мероприятий рассматриваются научные и юридические темы, а также вопросы, связанные с учетом, управлением и налогообложением. Фармацевты участвуют в непрерывном обучении нерегулярно: 2-4 раза в год. На сегодняшний день не появилось никаких правил, касающихся организации повышения квалификации и его обязательств для фармацевтов Марокко [6].

Изучение удовлетворённости обучения фармации в России студентов из Марокко проводилось в Пермской государственной фармацевтической академии, которая с 1992 г. осуществляет подготовку по специальности «фармация» для зарубежных стран Ближнего Востока, Африки, Юго-Восточной Азии (всего 25 стран). Однако, контингент обучающихся граждан из Королевства Марокко является превалирующим [2]. Условия поступления иностранных граждан в ПГФА: обязательное предоставление документа о полном среднем образовании, прошедшем нострификацию в компетентных органах своего родного государства и в России. Период обучения составляет 6 лет. Первый год иностранные учащиеся обучаются на подготовительном отделении, где изучают русский язык. Обучение ведется на русском языке в соответствии с ФГОС, утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Социологический опрос студентов ПГФА из Марокко проводился методом анкетирования, в котором приняли участие 25 студентов. Большая часть опрошенных (58%) составляли студенты 5 курса. В результате обработки были получены следующие данные. Для получения фармацевтического образования 79% студентов из Марокко рассматривали Россию, 50% Францию, 33% Канаду и по 17% Украину и США. Отметим, что страны-конкуренты России в последние годы занимают ярко выраженную внешнеполитическую антироссийскую позицию, в особенности, это касается Украины. Таким образом, граждане Марокко, которые делают выбор в пользу этих стран, оказываются на 6 лет в агрессивном, по отношению к России, медийном и политическом пространстве. В дальнейшем будет трудно выстраивать с такими гражданами диалог о взаимодействии России и Марокко ввиду сформированного предвзятого отношения к России.

Причинами выбора получения фармацевтического образования в России стали следующие: 37,5% – платное обучение в частных университетах Марокко слишком дорого; 29% – полученный ранее бакалавриат не подходил для поступления в Университет; 29% – не смогли бы выдержать конкурс на бесплатное обучение в государственных университетах. Причины выбора ПГФА и конкурентными преимуществами являются следующие аспекты: 58,3% опрошенных поступили в ПГФА по рекомендации выпускников ПГФА (из которых 54,2% – их друзья; 45,8% – родственники; 16,7% – родители.); 29,2% не смогли поступить в университеты Марокко; 25% респондентов отметили, что причиной их выбора ПГФА стало отсутствие необходимости платить фирмам-посредникам, которые организуют процесс поступления в российский вуз; по 25% респондентов считают образование в ПГФА качественным и престижным в Марокко, 20,8% отметили приемлемую стоимость обучения.

Таким образом, за годы существования факультета подготовки иностранных граждан, диплом ПГФА стал известным, престижным, а очень многие выпускники рекомендуют его своим друзьям, родственникам и знакомым для получения фармацевтического образования. Данный факт является стратегическим активом ПГФА на международном рынке образования. Также важноотметить, что в процесс устройства студентов-иностранцев начинают вмешиваться фирмы-посредники, которые берут за свои услуги значительные средства, снижая привлекательность вуза для студентов-иностранцев.

Анализируя удовлетворённость от обучения в ПГФА и возникающие проблемы, было выявлено, что 74% студентов будут рекомендовать ПГФА своим знакомым, соответственно, 26% не будут. 42% опрошенных считают, что обучение в ПГФА полностью соответствует их ожиданиям, 17% – «по большей части да», 33% – «50/50» и для 4,2% не соответствует ожиданиям.

87,5% респондентов отмечают в качестве затруднения то, что большинство преподавателей ПГФА не знают иностранных языков; 62,5% опрошенным трудно понимать сложный материал на русском языке; для 50% респондентов обучение в российском вузе непривычно, необычно, отличается от того, как они учились в Марокко; 37,5% студентам-иностранцам недостает материала для подготовки к занятиям; 29,2% марокканцев указывают на недостаточный уровень доступа к компьютерам и сети интернет; 16,7% анкетированных отметили нехватку времени при обучении и для подготовки.

Затруднения, с которыми сталкиваются студенты-иностранцы при обучении в ПГФА могут в последствии отразиться на процессе работы по профессии, по возвращению в Марокко, могут затруднить процесс устройства на работу, признания диплома и знаний, полученных в России. В подтверждении этого тезиса 67% опрашиваемых отметили, что столкнутся с некоторыми трудностями при трудоустройстве в Марокко, 21% предполагают, что трудоустроиться будет легко. И хотя затруднения могут быть естественным образом связаны с тем, что диплом ПГФА является иностранным, а для открытия аптеки необходим немалый капитал, такой процент неуверенности в своих перспективах говорит о том, что процесс обучения в ПГФА не вполне охватывает реальную картину устройства фармацевтического сектора в Марокко, не дает полного представления о механизме начала профессиональной деятельности в Марокко.

Согласно проведенному нами анализу, результаты которого представлены выше, учебный план студентов в вузах Марокко несколько отличается от учебного плана в России. Таким образом, некоторые студенты могут ощущать нехватку определенных знаний, которые являются востребованными в профессиональной деятельности в Марокко. Анализ полученных в результате анкетирования данных показал, что лишь 25% считает, что дисциплин изучаемых в ПГФА достаточно, подавляющее большинство – 75% студентов указали на то, что хотели бы проходить практику (стажировку) в аптеках, больницах и на производстве, а 41,7% опрошенных хотели бы изучать дополнительные дисциплины, которые в настоящее время отсутствуют в учебной программе ПГФА: 70,8% считают, что необходимо добавить дисциплину «фармацевтическое право Марокко»; точно такое же количество опрошенных считают, что необходимо добавить дисциплину, изучающую фармацевтические препараты, которые находятся в обращении в Марокко; 62,5% студентов отметили, что хотели бы в качестве отдельной дисциплины изучать маркетинг; 41,7% респондентов хотели бы в качестве отдельной дисциплины изучать больничную аптеку; 25% опрошенных – иммунологию; 20,8% – фармацевтический менеджмент и экономику здравоохранения; 16,7% – паразитологию; 8,3% – информационные технологии и 4,2% – гистологию.

79% опрошенных хотели бы в дальнейшем учиться в аспирантуре ПГФА для работы в высокотехнологичных отраслях фармации Марокко (лаборатории, фармацевтические производства, государственное управление). Отметим, что такие специалисты в последствии могли бы помочь в организации международных отношений и деловых контактов России и Марокко, повысило бы авторитет России и ПГФА в Марокко, странах Ближнего Востока и Африки.

Обсуждение результатов исследования

Марокко является быстро развивающейся страной с прогрессирующим фармацевтическим сектором, которому необходимо большое количество грамотных фармацевтических специалистов. Этот запрос может быть удовлетворен вузами России при понимании и учете особенностей фармации Марокко. Странами-конкурентами России и ПГФА являются: Франция, Канада и Украина – страны с агрессивным по отношению к России информационным пространством. Следовательно, необходимо повышать конкурентоспособность России и ПГФА на международном рынке фармацевтического образования для получения лояльных России специалистов фармацевтической сферы в Марокко.

Основные конкурентные преимущества ПГФА: низкая стоимость обучения; прием на обучение вне зависимости от специфики ранее полученного школьного образования (бакалавриата); гораздо менее требовательные условия поступления, чем в государственных вузах Марокко; диплом ПГФА является престижным в Марокко; качество обучения в целом соответствует желаемому уровню; при поступлении не надо платить фирмам-посредникам.

Недостатки учебного процесса в ПГФА для марокканцев: большинство преподавателей не знают иностранных языков; обучение для иностранцев непривычно, необычно, отличается от того, как они учились в Марокко; нехватка материала для подготовки к занятиям; недостаточный уровень доступа к компьютерам и сети интернет; недостаточно практик в аптеках, больницах и на производстве; нехватка дополнительных дисциплин, изучаемых в Марокко.

Заключение

Таким образом, можно предложить следующие направления совершенствования учебного процесса в ПГФА, а также и в других фармацевтических вузах России: провести курсы повышения квалификации и обучения иностранным языкам: английскому, французскому, арабскому; необходимо изучить специфику традиционного обучения в Марокко и адаптировать, исходя из этого, процесс обучения; составить перечень материалов для дополнительного и самостоятельного изучения, отражающих специфику работы в Марокко на французском и арабском языках; организовать дополнительные компьютерные классы и доступ к бесплатному высокоскоростному интернету, учебным и научным базам данных; организовать практику (стажировку) иностранным студентам в аптеках, больничных аптеках и на фармацевтических производствах;

Целесообразно вести в курс обучения граждан Марокко дисциплины по выбору по направлениям наиболее у них востребованным: фармацевтические препараты Марокко, фармацевтическое право Марокко, маркетинг, больничная аптека, иммунология, фармацевтический менеджмент и экономика здравоохранения; скорректировать содержание преподаваемых дисциплин, включив в них наиболее востребованные среди марокканцев темы.

Возможна организация курсов повышения квалификации в дистанционной форме для выпускников ПГФА и других российских фармацевтических вузов. Рационально установить плату за обучение ниже той, что есть на образовательном рынке Марокко в настоящее время (значительно ниже 12 000 дирхам (238 000 руб.). Это помогло бы также обновить контакты с выпускниками российских вузов, привлечь новых студентов из Марокко, получить информацию об организации фармацевтической деятельности в Марокко, которую фармацевты Марокко могли бы предоставить в рамках выполнения учебно-исследовательских работ.

Литература (references)

1. Кугач В.В., Шабунин Е.С. Некоторые аспекты медицинской и лекарственной помощи населению Марокко / Вестник фармации. – 2014. – №3 (65) – С. 113-118. [Kugach, V.V. *Vestnik farmacii.* Pharmacy Bulletin – 2014. – N (65) – P. 113-118. (in Russian)]
2. Олешко Г.И., Одегова Т.Ф., Алексеева И.В. и др. Подготовка специалистов для зарубежных стран в Пермской государственной фармацевтической академии / Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – №5(часть 2) – С. 73-75. [Oleshko, G.I., Odegova T.F.,

Alekseeva I.V. *Mezhdunarodnyj zhurnal jeksperimental'nogo obrazovanija.* International Journal of Experimental Education. – 2014. – N5(part 2) – P. 73-75. (in Russian)]
3. AMLP. Politique nationale du medicament. Quels enjeux essentiels au cœur du modèle de développement du Royaume. / г. Касабланка. 09.03.2020. URL :https://fmiip.org/wp-content/uploads/2020/03/ MEMORANDUM-AMIP_CSMD10032020_compressed-1.pdf . (дата обращения: 22.07.2021)
4. Doctorat en Pharmacie // URL: https://pharma.um6ss.ma/doctorat-en-pharmacie/ (Дата обращения – 22.07.2021)
5. Étudier la pharmacie au maroc. [Электронный ресурс] // URL: https://pharmacie.ma/page/11/%C3%89tudier_la_pharmacie_au_maroc. (Дата обращения – 22.07.2021)
6. La formation continue de la necessite a l'obligation: reflexion sur un modele de formation continue pour les pharmaciens d'officine du Maroc. –URL: http://ao.um5.ac.ma/xmlui/ bitstream/handl/123456789/17591 / P 812 019.pdf (Дата обращения 22.07.2021).
7. Les études pharmaceutiques au Maroc. [Электронный ресурс] // URL: pharmacie.ma/uploads/pdfs/ etudiant_formation_pr_cherrah.pdf (Дата обращения – 22.07.2021)
8. Université Internationale Abulcasis des Sciences de la Santé. URL: https://www.uiass.ma/ modalites-pharmacie/#section7 (Дата обращения – 22.07.2021)

Информация об авторе

Гурьянов Павел Сергеевич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации, экономики и истории фармации факультета очного обучения ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия». E-mail: laboratory.iot@gmail.com

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 616-071 (470.332)

3.2.3 Общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.22

ОБОСНОВАНИЕ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ И СОЦИАЛЬНОЙ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ВНЕДРЕНИЯ МОБИЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ БИОХИМИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ (НА ПРИМЕРЕ СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ)

© Атрощенко А.М., Соколова М.Г., Моисеенкова Л.Г., Мазур А.С.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. Анализ социальных и экономических показателей внедрения клинических мобильных лабораторий на примере Вяземского района Смоленской области.

Методика. В исследовании была использована методика социологического прикладного сравнительного исследования – опрос (среди фельдшеров и населения Вяземского района Смоленской области на примере Андрейковского, Вязьма-Брянского, Семлёвского и Тумановского сельского поселений) и частная методика экономического исследования на примере лаборатории ОГБУЗ «Вяземская ЦРБ» – статистический метод исследования (сводка количественных и качественных показателей). Объектом социологического исследования являются статистические данные опроса о необходимости внедрения мобильных клинических лабораторий. Объектом экономического исследования являются количественные и качественные показатели лаборатории ОГБУЗ «Вяземская ЦРБ».

Результаты. Сельское население в Смоленской области составляет 28,1%. В Смоленской области продолжается процесс старения населения, что способствует увеличению роста заболеваемости среди жителей как городской, так и сельской местности. Среди причин в отношении смертности среди жителей Смоленской области можно выделить болезни системы кровообращения (50,5%), злокачественные новообразования (16,1%) и цереброваскулярные болезни (11%). Большинство опрошенных жителей сельских населённых пунктов Вяземского района (41% из всех опрошенных) считают необходимым внедрить клиническую лабораторную диагностику в лечебно-профилактический процесс. Также они готовы оплачивать себестоимость забора и транспортировки анализов при возможности не выезжать в районную поликлинику при условии, что себестоимость анализов не будет превышать стоимость анализов, проводимых коммерческими лабораториями (39% опрошенных). Некоторые из них затрудняются ответить на этот вопрос, поскольку не знают будет ли себестоимость анализа покрывать затраты на транспорт до районной поликлиники (34% опрошенных). 62,5% опрашиваемых фельдшеров считают, что диагностика заболеваний будет своевременной при возможности клинической лаборатории выезжать в сельские поселения. По данным книги регистрации клинической лаборатории ОГБУЗ «Вяземская ЦРБ» среднегодовое количество выполненных клинических и биохимических анализов составляет 36700. Однако количество анализов, выполненных для жителей Вяземского района составляет 24466, так как ряд биохимических исследований направляют из Гагаринской и Сафоновской ЦРБ. То есть средняя нагрузка на лабораторию ОГБУЗ «Вяземская ЦРБ» составляет 67 анализов в день, что говорит об актуальности лабораторной диагностики в данном муниципальном образовании. Экономическая целесообразность состоит в покрытии текущих затрат. Стоимость анализа составит окупаемость текущих затрат.

Заключение. Существует целесообразность внедрения мобильных клинических лабораторий, которая состоит в обеспечении доступности клинической лабораторной диагностики для жителей труднодоступных и малонаселенных пунктов, что подтверждается мнением населения на основании проведенных опросов, а также в связи с актуальностью лабораторной диагностики в Вяземском районе.

Ключевые слова: ФАП, своевременная диагностика, клинические исследования, мобильные биохимические лаборатории, малонаселённые пункты

JUSTIFICATION OF ECONOMIC AND SOCIAL NECESSITY OF MOBILE CLINICAL LABORATORY INTRODUCTION (USING THE EXAMPLE OF SMOLENSK REGION)

Atroshchenko A.M., Sokolova M.G., Moiseenkova L.G. Mazur A.S.
Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. Assessment of social and economic criteria of mobile clinical laboratories introduction using the example of Vyazma District of Smolensk Region.

Methods. The study was carried out using applied sociological comparative study technique - questionnaire (including primary health workers and population of Vyazma District using the example of Andreykovskoe, Vyazma-Bryanskoe, Semlyovskoe and Tumanovskoe villages) and customized technique of economic study on the base of laboratory of Regional State Funded Healthcare Facility «Vyzma Central District Hospital» - statistical technique study (overview of quantifiable and qualitative values). The object of the social study is statistical data of the necessity of introduction of mobile clinical laboratories questionnaire. The objects of the economic study are quantifiable and qualitative values of Regional State Funded Healthcare Facility «Vyzma Central District Hospital» laboratory.

Results. Rural population of Smolensk Region make up 28,1% of all population. Ageing of the population is an ongoing process in Smolensk Region, which contributes to an increase of morbidity of both city and rural area residents. In Smolensk Region several reasons of death can be distinguished, such as diseases of the circulatory system (50,5%), malignancy (16,1%) and cerebrovascular diseases (11%). Most of the surveyed rural area residents of Vyazma District (41% of the respondents) think that laboratory tests should be integrated into the treatment-and-prophylactic process. They are also willing to pay the prime cost of sampling and sample transportation to avoid visiting their local hospital on condition that prime cost of tests will cost less than equivalent test in commercial laboratory (39% of respondents). Some of them found it difficult to answer because they don't know if the prime cost would cover the transportation expenses to the local hospital (34% of respondents). 62,5% of primary health workers respondents think that clinical diagnostics will be more up to date with possible mobility of clinical laboratories. According to the data from Regional State Funded Healthcare Facility «Vyzma Central District Hospital» clinical laboratory registry book, the number of performed clinical and biochemical tests make up to 36700. However, the number of tests performed for Vyazma District residents is 24466, because some biochemical tests are delivered from Gagarin Central District Hospital and Safonovo Central District Hospital. Therefore, regular workload of the laboratory of Regional State Funded Healthcare Facility «Vyzma Central District Hospital» is 67 tests per day, which indicates the importance of laboratory tests in this municipal district.

Cost-effectiveness is based on coverage of operating costs. The cost of the test will be equal to the cost recovery of operating costs.

Conclusion. The necessity of mobile clinical laboratory introduction exists and the most important goal is accessibility of clinical laboratory tests for residents of hard-to-reach and underpopulated areas, which is confirmed by residents' opinion and importance of laboratory tests in Vyazma District.

Keywords: feldsher-midwife station, early diagnostics, clinical trials, mobile biochemical laboratories, sparsely-populated areas

Введение

В рамках Федерального проекта «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи», направленного на создание доступной первичной медицинской помощи для всех граждан России, в том числе в малонаселенных и труднодоступных районах происходит организация новых поликлиник и ФАП [1]. Однако без внимания остаётся медицинское обслуживание клинической лабораторной диагностики, являющейся основой диагностического процесса. Предлагаемое внедрение мобильных клинических лабораторий позволит повысить доступность выявления заболеваний на ранних стадиях, т.е. проводить своевременную вторичную профилактику соматических заболеваний. В данной работе обосновывается социальная и экономическая целесообразность внедрения мобильных клинических биохимических лабораторий на примере Вяземского района Смоленской области. Все данные, представленные в исследовании, взяты за 2018 г.

Отсутствие организации клинико-биохимической лаборатории в условиях ФАП в малонаселенных труднодоступных районах в т.ч. Смоленской области не позволяет проводить рациональную диагностику заболеваний. Разработка проекта по внедрению мобильных клинических лабораторий направлена на решение данной проблемы – повышение доступности медицинских услуг в сфере лабораторной диагностики. Данная разработка актуальна на сегодняшний момент, поскольку проведение диагностических мероприятий, основанных на показателях клинико-биохимических исследований не предусмотрены в ФАПах [2], что также связано с большой удалённостью последних от районных поликлиник [3].

Цель исследования – анализ социальных и экономических показателей внедрения клинических мобильных лабораторий на примере Вяземского района Смоленской области.

Методика

В качестве оцениваемых показателей методики социологического прикладного сравнительного исследования взяты статистические показатели – данные, полученные в процессе социологического опроса о необходимости внедрения мобильных лабораторий (среди фельдшеров и населения Вяземского на примере Андрейковского, Вязьма-Брянского, Семлёвского и Тумановского сельского поселений). Обработка методов производилась методом математического моделирования по системе критериев бальной оценки.

В качестве оцениваемых показателей частной методики экономического исследования на примере лаборатории ОГБУЗ «Вяземская ЦРБ» взяты синтетические показатели (удельные затраты на клинические и биохимические исследования, сравнение с покрытием затрат). Количественные и качественные показатели лабораторных исследований приняты по данным книги учета клинической лаборатории Вяземской ЦРБ.

Результаты исследования и их обсуждение

Обзор статистических источников в отношении заболеваемости среди жителей Смоленской области следует начать с анализа распределения населения на городское и сельское. Данное распределение производится по месту проживания, при этом городскими населенными пунктами считаются населенные пункты, отнесенные в установленном законодательном порядке к категории городских. Все остальные населенные пункты считаются сельскими. Соотношение городского и сельского населения в Смоленской области представлено на рисунке 1 [4].

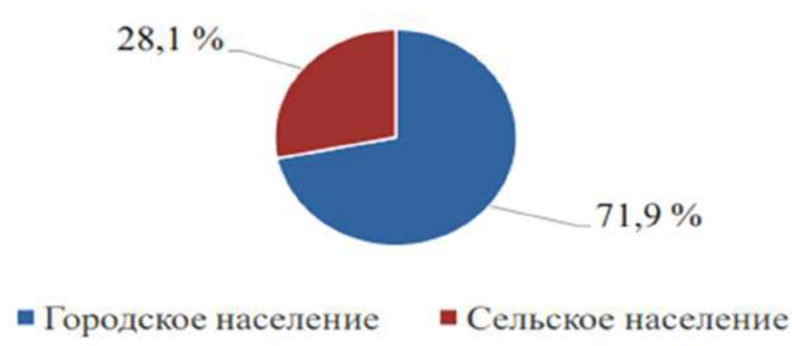

Рис. 1. Соотношение городского и сельского населения в Смоленской области

Следует отметить, что в Смоленской области продолжается процесс старения населения. Растет число лиц старше трудоспособного возраста при постепенном снижении численности трудоспособного населения, что отражено на рисунке 2 [4]. Трудоспособный возраст – возраст, в котором человек способный к трудовой деятельности, имеет право трудиться. Согласно Росстату, на 2018 г. в России трудоспособный возраст для мужчин составляет 16-59 лет, для женщин – 16-54 года.

Рис. 2. Соотношение возрастных групп в структуре населения Смоленской области

На рис. 3 приведено распределение населения Смоленской области по полу и возрасту на 01.01.2018 [4].

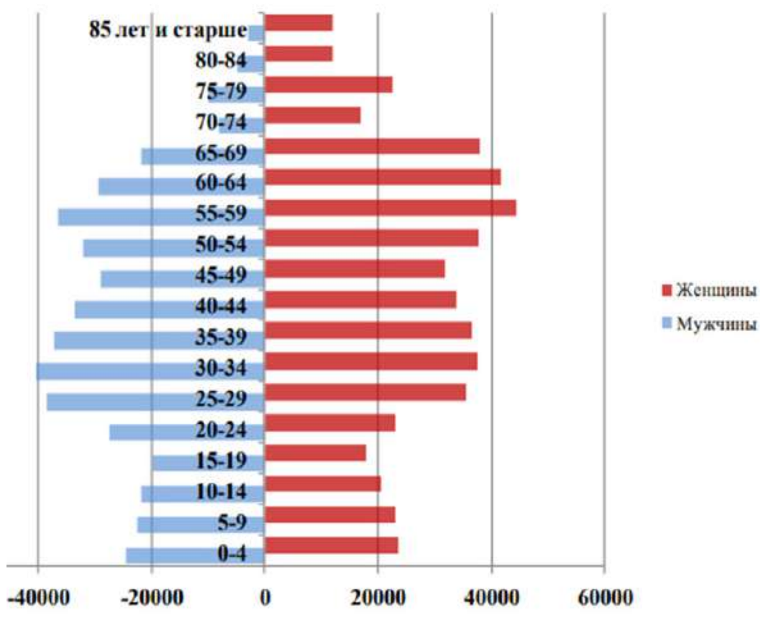

Рис. 3. Распределение населения Смоленской области по полу и возрасту на 01.01.2018

Как видно из рис. 4, среди причин смертности в Смоленской области за 2018 г. на первом месте стоят болезни системы кровообращения, на втором месте – злокачественные новообразования. Распределение причин смертности в Смоленской области за 2018 г. по основным классам представлено на диаграмме 4. Показатели смертности от болезней системы кровообращения (далее также – БСК) и злокачественными новообразованиями (далее также – ЗНО) в 2018 г. превышают данные показатели по Российской Федерации.

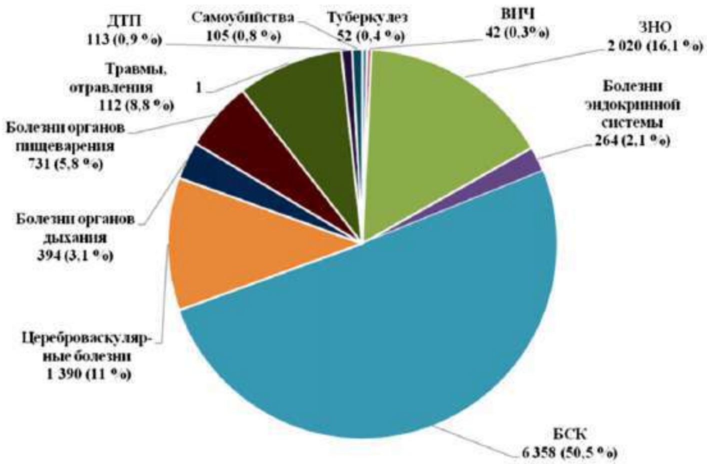

Рис. 4. Показатели причин смертности в Смоленской области за 2018 г. по основным заболеваниям

Для профилактики данных патологий необходимы превентивные мероприятия, включающие в себя лабораторную диагностику, направленную на их выявление. Среди них можно выделить:

1. Диагностические маркеры лабораторного исследования БСК – показатели липид-транспортной системы, включая уровни ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, триглицеридов, а также глюкозы, креатинина и мочевой кислоты. Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч. СРБ) имеет важное прогностическое значение в отношении острых эпизодов ИБС и других ССЗ.
2. Опухолевые маркеры служат достоверным лабораторным диагностическим критерием злокачественных новообразований. В клинической практике широко применяют определение приблизительно 20 онкомаркёров (Онкофетальные антигены: раково-эмбриональный антиген, альфа-фетопротеин, хорионический гонадотропин человека, CA 125, CA 15-3, CA 19-9; Ферменты: кислая фосфатаза простаты, лактатдегидрогеназа, нейроспецифическая енолаза, специфический антиген простаты; Гормоны: адренокортикотропный гормон, кальцитонин, паратгормон, пролактин; Рецепторы: прогестероновые, эстрогеновые; Другие соединения: ферритин, бета-2-микроглобулин, иммуноглобулины, тканевой специфический антиген)
3. Для диагностики цереброваскулярных заболеваний ведущую роль играет определение следующих лабораторных показателей: моноцитарный хемоатрактантный протеин-1 (MCP-1), С-реактивный белок (СРБ), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF A) в сыворотке и плазме.

Однако в связи с необеспеченностью ФАП Смоленской области клиническими и биохимическими лабораториями, данный вид медицинского обслуживания не представляется возможным для жителей малонаселенных пунктов, в связи с чем мобильные клинико-биохимические лаборатории являются решением данной проблемы.

Среди муниципальных районов самым крупным является Вяземский район, в нем проживает 74 476 человек, из них 60 009 – взрослых, т.е. лиц старше 18 лет. Трудоспособное население составляет 40 888 человек. Городское население – 52 506, сельское население – 21 970 человек (29,5% от всего населения) [4].В муниципальный Вяземский район входят 8 муниципальных образований, в том числе 1 городское поселение и 7 сельских поселений [5]:

Таблица 1. Количество лабораторных исследований в год в муниципальных образованиях Смоленской области

№	Муниципальное образование	Административный центр	Количество населённых пунктов	Население (чел.)
1	Вяземское городское поселение	город Вязьма	1	52 347
2	Андрейковское сельское поселение	село Андрейково	59	3351
3	Вязьма-Брянское сельское поселение	село Вязьма-Брянская	5	5219
4	Кайдаковское сельское поселение	деревня Кайдаково	44	2353
5	Новосельское сельское поселение	деревня Новое Село	44	2355
6	Семлёвское сельское поселение	село Семлёво	67	3035
7	Степаниковское сельское поселение	село Новый	38	1904
8	Тумановское сельское поселение	село Туманово	74	3302

Был проведен опрос среди жителей Андрейковского, Вязьма-Брянского, Семлёвского и Тумановского сельского поселений (село Андрейково, село Вязьма-Брянское, село Семлёво, село Туманово) как самых многочисленных поселений Вяземского района по поводу целесообразности введения мобильных лабораторий при местном ФАП, координируемым районной больнице ОГБУЗ «Вяземская ЦРБ» среди которых: Андрейковский ФАП, Вязьма-Брянский ФАП, Семлевский ФАП, Тумановский ФАП [5]. Всего было опрошено 100 человек.

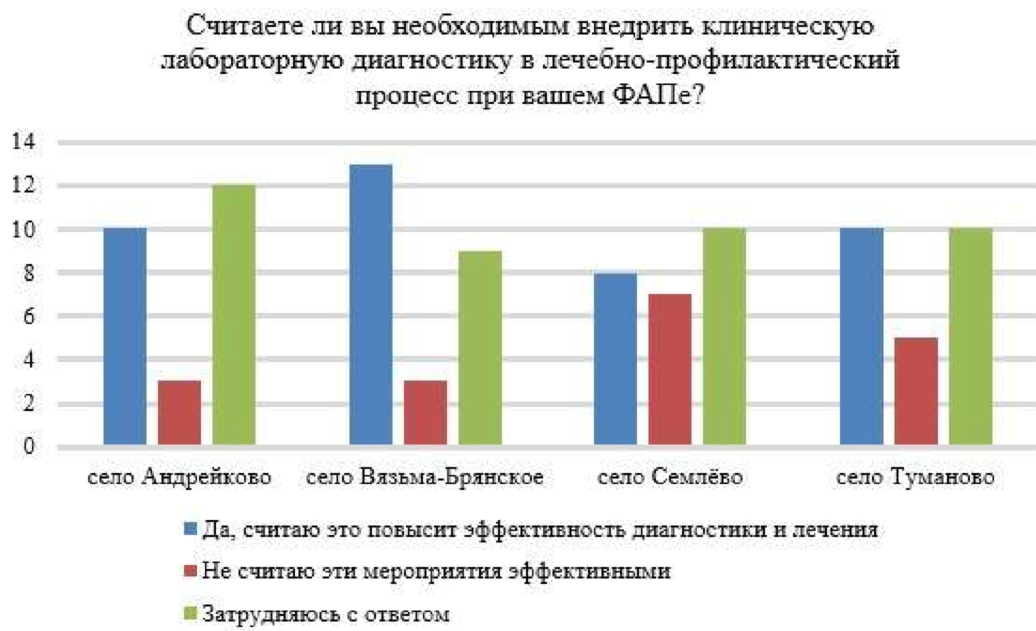

Рис. 5. Необходимость внедрения клинической лабораторной диагностики при ФАПе

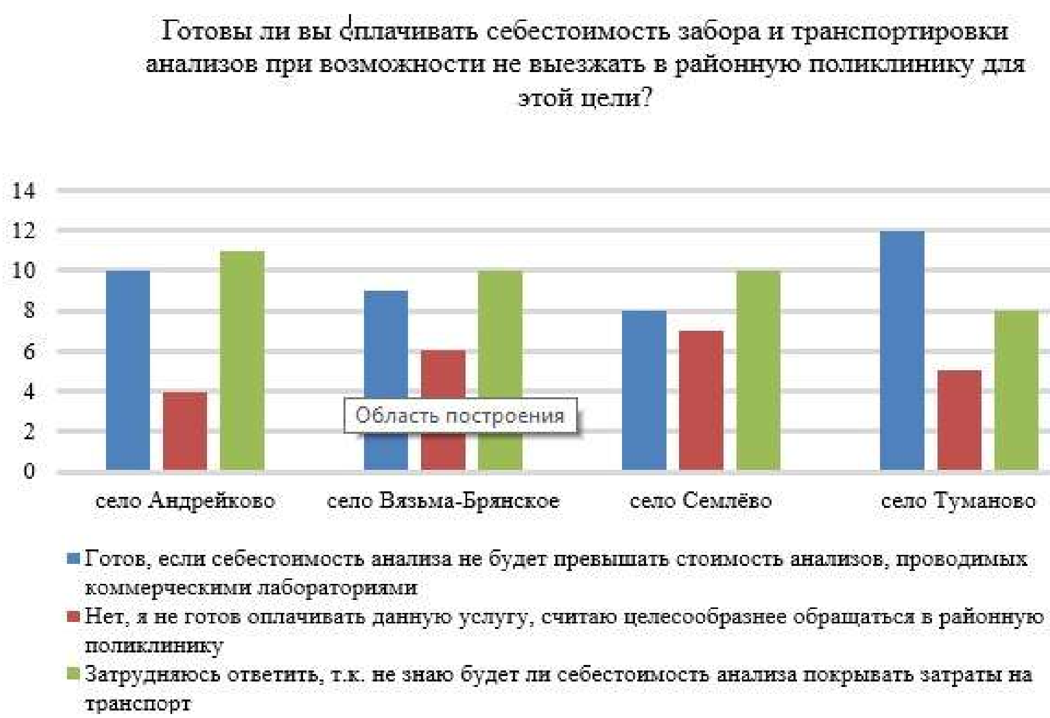

Рис. 6. Экономическая доступность услуг мобильных клинических лабораторий для жителей Вяземского района

Был проведен опрос среди фельдшеров Андрейковского, Вязьма-Брянского, Семлёвского и Тумановского ФАП (8 фельдшеров – 2 в каждом ФАП) по поводу изменения превентивности диагностики заболеваний при возможности клинической лаборатории выезжать в поселения.

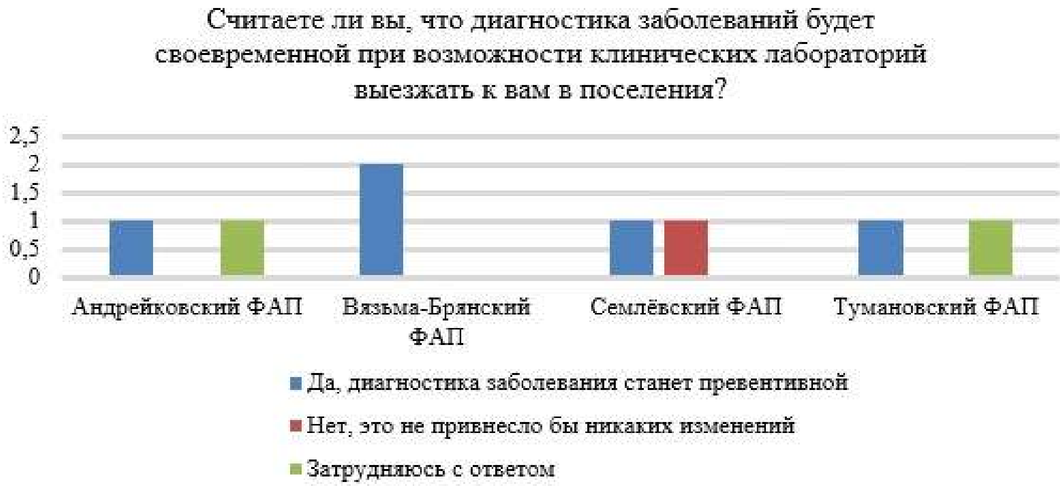

Рис. 7. Изменение своевременности диагностики заболеваний при возможности клинической лаборатории выезжать в поселения

В рамках проекта «Программа Смоленской области: Развитие здравоохранения» и подпрограммы 1 «Профилактика заболеваний и формирование здорового образа жизни. Развитие первичной медико-санитарной помощи» [9] на 2018 г. выделено – 2 364 929,3 тыс. руб.; 2019 год – 2 410 611,7 тыс. руб.; 2020 г. – 2 511 982,7 тыс. руб.; из них: – консолидированный бюджет Смоленской области (специализированные средства, выделенные из местного бюджета): 2018 г. – 14 920,3 тыс. руб.; 2019 г. – 15 666,4 тыс. руб.; 2020 г. – 16 449,7 тыс. руб.; - средства территориального фонда ОМС: 2018 г. – 2 294 009,0 тыс. руб.; 2019 г. – 2 394 945,3 тыс. руб.; 2020 г. – 2 495 533,0 тыс. руб.

С учетом гарантий равного доступа к социально приоритетным благам, нами предложено осуществлять деятельность по организации мобильной клинической лаборатории не на коммерческой основе, целью которой является получение прибыли, а путём покрытия текущих затрат, связанных с забором анализов и их доставкой к месту исследования (лаборатории ЦРБ, в частности лаборатория ОГБУЗ «Вяземская ЦРБ»).

Стоимость услуг мобильной клинической лаборатории анализа будет покрывать смету удельных затрат на клиническое и биохимическое исследование выездной лаборатории, которая высчитывается по показателям: амортизация основных фондов; затраты на реактивы; доплаты лаборанту и водителю (доплата 20%); отчисления во внебюджетные фонды (30% на всю отчисленную зарплату); горюче-смазочные материалы – затраты электроэнергии.

На основании данных полученных из бухгалтерского отчёта ОГБУЗ «Вяземская ЦРБ» на состояние марта 2021 г. удельная себестоимость общего клинического анализа крови из расчёта на 1 человека составляет 520-580 руб. Себестоимость биохимического исследования из расчёта на одного человека с перечнем следующих показателей: С-реактивный белок, альбумин, железо, фосфор, кальций, магний, калий, натрий, билирубин общий, прямой, трансаминазы АЛТ, АСТ, ЩФ, мочевина, креатинин, мочевая кислота, ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП, холестерин общий, креатининкиназа, ревматоидный фактор – от 500-2500 руб.

Мобильная лабораторная служба будет организована на базе лабораторий ЦРБ. Клинические и биохимические анализы будут проводиться лаборантами и врачами-биохимиками, работающими в прикрепленном ЛПУ, в связи с чем предусмотрены доплаты в размере 20%. Закупка реактивов будет производиться по тому же тарифу, что и реактивы, использующиеся в лаборатории ЦРБ. Транспорт организуется из основных фондов ЦРБ, водителю транспорта также предусмотрены доплаты в виде 20%. Реанимобиль – лаборатория и его оснащение могут быть профинансированы в рамках программы Смоленской области «Развитие здравоохранения». Выезд в малонаселенные пункты будет производиться 2 раза в неделю в определенные дни по различным направлениям муниципального района дежурящими лаборантами для забора биологического материала. Результаты исследований будут отправляться фельдшерам ФАП по электронной почте.

Заключение

Данная разработка актуальна на сегодняшний момент, поскольку она обеспечивает доступность клинической лабораторной диагностики для жителей труднодоступных и малонаселенных пунктов, что подтверждается мнением населения на основании проведенных опросов, а также в связи с актуальностью лабораторной диагностики в Вяземском районе. Экономическая целесообразность мобильных клинических лабораторий состоит в том, что стоимость анализа составит окупаемость текущих затрат. Проведение диагностических мероприятий, основанных на показателях клинико-биохимических исследований не предусмотрены в ФАП, что также связано с большой удалённостью последних от районных поликлиник. Схема организации работы мобильных клинических лабораторий позволит сократить количество посещений в лабораторию ЦРБ при условии своевременного выявления различных.

Литература (references)

1. Атрощенко А.М., Мартынова Э.С. Обеспечение ФАП в Смоленской области, как фактор социального благополучия. – 08.07.2021. URL: http://www.science-bsea.bgita.ru/2019/ekonom_2019_30/atroshenko_fap.htm. [Atroschenko A.M., Martynova E.S. 08.07.2021. URL: http://www.science-bsea.bgita.ru/2019/ekonom_2019_30/atroshenko_fap.htm. (in Russian)]
2. Постановление Смоленской области от 07.08.2019 № 459. Региональная программа «Борьба с онкологическими заболеваниями». – 08.07.2021. URL: http://publication.pravo.gov.ru. [Resolution of the Smolensk Region No. 459 dated 07.08.2019. Regional program "Fight against oncological diseases". 08.07.2021. URL: http://publication.pravo.gov.ru. (in Russian)]
3. Приказ департамента Смоленской области по здравоохранения № 321 от 28.03.2011 Об утверждении регистра фельдшерско-акушерских пунктов, участвующих в выполнении приоритетного национального проекта «Здоровье» на территории Смоленской области на период с 01.03.2011 по 31.03.2011 года. – 08.07.2021. URL: http://publication.pravo.gov.ru/ [Order of the Smolensk Region Department of Health No. 321 dated 28.03.2011 On Approval of the register of paramedic and obstetric stations Participating in the Implementation of the priority national project "Health" in the Smolensk Region for the period from 01.03.2011 to 31.03.2011. 08.07.2021. URL: http://publication.pravo.gov.ru/ (in Russian)]
4. Приложение N 17 к Положению об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению, утвержденному приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15 мая 2012 г. N 543н. – 08.07.2021. URL: https://base.garant.ru/70195856/ [Supplement No. 17 to the Regulations on the organization of primary health care for adults, approved by the Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated May 15, 2012 No. 543n. 08.07.2021. (in Russian)]
5. Программа Смоленской области проект «Развитие здравоохранения». – 08.07.2021. URL: http://zdrav-dep.admin-smolensk.ru/s_deyatelnost/upgrading-zdrav/project_rasvitie-zdrav_2013-2020.pdf [Program of the Smolensk region project "Development of healthcare". 08.07.2021. URL: http://zdrav-dep.admin-smolensk.ru/s_deyatelnost/upgrading-zdrav/project_rasvitie-zdrav_2013-2020.pdf. (in Russian)]
6. Постановление Смоленской области от 07.08.2019 № 459. Региональная программа «Борьба с онкологическими заболеваниями». – 08.07.2021. URL: http://publication.pravo.gov.ru [Resolution of the Smolensk Region No. 459 dated 07.08.2019. Regional program "Fight against oncological diseases". 08.07.2021. URL: http://publication.pravo.gov.ru. (in Russian)]
7. Официальный сайт МО «Вяземский район» Смоленской области. – 08.07.2021. URL: https://vyazma.ru/index.php/home [The official website of the Ministry of Defense "Vyazemsky district" of the Smolensk region. 08.07.2021. URL: https://vyazma.ru/index.php/home. (in Russian)]
8. Федеральный проект «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи». – 08.07.2021. URL https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/pervichka [Federal project "Development of the primary health care system". 08.07.2021. URL https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/pervichka. (in Russian)]

Информация об авторах

Атрощенко Анна Михайловна – кандидат экономических наук, доцент, доцент кафедры философии, биоэтики, истории медицины и социальных наук ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: atroshenkoanna@mail.ru

Соколова Марина Геннадьевна – кандидат философских наук, доцент, заведующая кафедрой философии, биоэтики, истории медицины и социальных наук ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mar1164@yandex.ru

Моисеенкова Людмила Геннадиевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: l.moiseynkova@gmail.com

Мазур Анна Сергеевна – студентка факультета медико-биологического и гуманитарного образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: annamaz1998@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ПЕДАГОГИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

УДК 378+159 44.03.01 Педагогическое образование

DOI: 10.37903/vsgma.2021.3.23

ФЕДЕРАЛЬНАЯ ИННОВАЦИОННАЯ ПЛОЩАДКА: ИЗУЧЕНИЕ СКЛОННОСТИ ОБУЧАЮЩИХСЯ В МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ К АДДИКТИВНОМУ ПОВЕДЕНИЮ

© Дмитриев М.В., Андреев В.А., Дмитриева Е.В., Крикова А.В., Кожурина А.А., Козлов Р.С.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме

Цель. При реализации инновационного проекта «ЗДОРОВЬЕ первокурсника – ЗДОРОВЬЕ врача – ЗДОРОВЬЕ нации!» провести экспресс-диагностику риска употребления алкоголя, психотропных и наркотических веществ, а также разработать программы профилактики вредных привычек для обучающихся в Смоленском государственном медицинском университете.

Методика. Тест-опросник «Аддиктивная склонность» В.В. Юсупова, В.А. Корзунина. Опрос проводился в ноябре 2020 г., с использованием https://docs.google.com/forms. В исследовании добровольно приняло участие 381 человек. Статистическая обработка данных включала методы описательной статистики. Статистическая значимость признавалась при вероятности >95% (p<0,05) и 99% (p<0,01).

Результаты. Установлено, что из 381 человека 327 входят в группу низкого риска зависимого поведения; 31 человек – в группу умеренного риска зависимого поведения и 23 человека – в группу высокого риска зависимого поведения, выраженные признаки склонности к зависимому поведению. При выкопировке данных установлено, что среди обучающихся на втором и шестом курсах данных лиц нет; на 5 курсе в абсолютных показателях 5 человек, на 4 курсе – 7 человек, на 3 курсе – 7 человек, на 1 курсе – 4 человека.

Заключение. Результаты анкетирования обучающихся в медицинском университете позволят выявлять на ранних стадиях проблему склонности к аддиктивному поведению с последующим обучением в разрезе здорового образа жизни в целом. На базе созданной федеральной инновационной образовательной площадки планируется проведение комплексного психолого-педагогического сопровождения обучающихся с целью выявления причинно-следственных связей развития как болезней зависимости, так и их осложнений, обучение навыкам ранней диагностики нарушений психического функционирования и связанных с ним состояний зависимости.

Ключевые слова: аддиктивное поведение, обучающиеся, профилактика, федеральная инновационная площадка

FEDERAL INNOVATION PLATFORM: EXAMINATION OF THE MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS TENDENCY TO ADDICTIVE BEHAVIOR

Dmitriev M.V., Andreev V.A., Dmitrieva E.V., Krikova A.V., Kozhurina A.A., Kozlov R.S.

Smolensk State Medical University, 28, Kruoskoy St., 214019, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To carry out express diagnostics of the alcohol, psychotropic and narcotic substances consumption risks during the implementation of the innovative project "HEALTH of the first year student – HEALTH of the physician - HEALTH of the nation!" and to develop programs to prevent harmful habits for the students of the Smolensk State Medical University (SSMU).

Methods. Test-questionnaire "Addictive tendency" was developed by V.V. Yusupov, V.A. Korzunin. The survey was performed in November 2020 using https://docs.google.com/forms/. 381 students participated as volunteers in the survey. Statistical data analysis included the methods of descriptive statistics. Statistical significance was recognized with a probability of >95% (p<0.05) and 99% (p<0.01).

Results. It was found that out of 381 students, 327 belong to the low risk group of addictive behavior; 31 – to moderate risk of addictive behavior; 23 - to high risk of addictive behavior (pronounced features of a tendency to addictive behavior). When the data was coped, it was found that there were no such persons among the students of the second and sixth years; but among the 5th year students 5 persons were revealed, among the 4th year – 7, among the 3rd year – 7, and among the 1st year – 4.

Conclusions. The results of the medical university students' survey will identify the problem of tendency to addictive behavior on the early stages with future training in the context of a healthy lifestyle in general. A complex of psychological and pedagogical support of the students to identify the cause-and-effect relationships of the disorders and their complications development (depression, epilepsy, cardiovascular diseases, etc.), training skills of early diagnosis of mental functioning violations and associated states of addiction are planned on the basis of a Federal innovative educational platform.

Keywords: addictive behavior, students, prevention, federal innovation platform

Введение

Инновационный проект «ЗДОРОВЬЕ первокурсника – ЗДОРОВЬЕ врача – ЗДОРОВЬЕ нации!», реализуется коллективом Смоленского государственного медицинского университета с сентября 2020 г., а 05 февраля 2021 г. Министерство науки и высшего образования Российской Федерации опубликовало Приказ от 25 декабря 2020 г. №1580 «Об утверждении перечня организаций, отнесенных к федеральным инновационным площадкам, составляющим инновационную инфраструктуру в сфере высшего образования и соответствующего дополнительного профессионального образования», в котором Университету присвоен статус «Федеральной инновационной площадки».

При реализации научно-практического проекта «ЗДОРОВЬЕ первокурсника – ЗДОРОВЬЕ врача – ЗДОРОВЬЕ нации!» будут внедрены новые инновационные технологии медицинских осмотров, оценки общего состояния здоровья обучающихся, разработаны новые формы организации образовательного процесса, проведено внедрение моделей индивидуальных подходов к здоровьесбережению, что позволит создать ресурсный Центр, который станет обучающей, научной, экспериментальной инновационной площадкой по совершенствованию профессиональных компетенций. Проект соответствует реализации Национальных проектов «Образование», «Здравоохранение, «Демография», «Наука», принятых Указом Президента Российской Федерации от 07.05.2018 №204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», государственной программе Российской Федерации «Развитие образования» на 2018-2025 гг., проекту стратегии развития молодежи Российской Федерации на период до 2025 г.

Известно, что употребление алкоголя, психотропных и наркотических веществ с вредными последствиями является глобальной проблемой, ставящей под угрозу не только индивидуальное, но и общественное развитие нации [6]. Пагубные привычки ежегодно приводят к 2,5 млн. случаев смерти, увеличивают риск преждевременной смерти, инвалидности и потери здоровья. Вредное употребление алкоголя, психотропных и наркотических веществ является одной из основных детерминант психоневрологических расстройств. В частности, аддиктивное поведение, при котором человек «уходит» от окружающей реальности, фиксируя свое внимание на конкретных видах деятельности и предметах или изменяя собственное психоэмоциональное состояние путем употребления различных веществ [7]. По сути, прибегая к аддиктивному поведению, люди стремятся создать для себя иллюзию некой безопасности, прийти к жизненному равновесию. Формы аддиктивного поведения довольно разнообразны [2].

Учитывая большую актуальность данной проблемы, мы поставили перед собой цель – в рамках реализации инновационного проекта «ЗДОРОВЬЕ первокурсника – ЗДОРОВЬЕ врача – ЗДОРОВЬЕ нации!» провести экспресс-диагностику риска употребления алкоголя, психотропных и наркотических веществ, а также разработать программы профилактики вредных привычек для обучающихся в Смоленском государственном медицинском университете.

Методика

Тест-опросник «Аддиктивная склонность» В.В. Юсупова, В.А. Корзунина [1]. Интерпретация полученных результатов: до 13 баллов – группа низкого риска зависимого поведения; от 14 до 16 баллов – группа умеренно риска зависимого поведения; от 17 баллов и более – группа высокого риска зависимого поведения, выраженные признаки склонности к зависимому поведению.

Опрос проводился в ноябре 2020 г., с использованием https://docs.google.com/forms. В исследовании добровольно приняло участие 381 человек, из них: 315 (82,7%) – женщин, 66 (17,3%) – мужчин. Респонденты представляли следующие факультеты Смоленского государственного медицинского университета: лечебный – 120 (31,5%); педиатрический – 121 (31,8%); стоматологический – 27 (7,1%); фармацевтический – 84 (22%); психолого-социальный 12 (3,1%); медико-биологического и гуманитарного образования 13 (3,4%); факультет иностранных учащихся 4 (1%). Разделение по курсам выглядит следующим образом: 1 курс – 189 (49,6%); 2 курс – 33 (8,7%); 3 курс – 39 (10,2%); 4 курс – 58 (15,2%); 5 курс – 52 (13,6%); 6 курс – 10 (2,6%).

Статистическая обработка данных [4, 5] включала методы описательной статистики. Построение доверительного интервала 95% ДИ проводилось по формуле для долей и частот методом Вальда. Достоверность различия изучаемых признаков оценивалась с помощью углового преобразования Фишера. Статистическая значимость признавалась при вероятности >95% ($p<0,05$) и 99% ($p<0,01$). Статистический анализ результатов выполнен в Microsoft Excel 16 с использованием надстройки AtteStat 12.0.5.

Результаты исследования

В рамках информационно-просветительской составляющей проекта по профилактике злоупотребления алкоголя, психоактивными и наркотическими веществами мы провели диагностическое исследований молодежи при помощи тест-опросника «Аддиктивная склонность». Результаты отражены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты опроса обучающихся в Смоленском государственном медицинском университете

Вопрос, n=381	Да, абс. (отн.%)	Нет, абс. (отн.%)	$φ^*_{эмп}$
Если человек в меру и без вредных последствий употребляет возбуждающие и влияющие на психику вещества – это нормально	112 (29,4%)	269 (70,6%)	4,514*
Человек должен иметь право выпивать, сколько он хочет и где он хочет	152 (39,9%)	229 (60,1%)	2,178**
Некоторые правила и запреты можно отбросить, если чего-нибудь сильно захочешь	87 (22,8%)	294 (77,2%)	6,067*
Мне бы понравилась работа официантки в ресторане/дегустатора вин	93 (24,4%)	288 (75,6%)	5,682*
Я часто испытываю потребность в острых ощущениях	70 (18,7%)	305 (81,3%)	7,088*
Среди моих знакомых есть люди, которые пробовали одурманивающие токсические вещества	201 (50,8%)	180 (47,2%)	0,390***
Правы люди, которые в жизни следуют пословице: «Если нельзя, но очень хочется, то можно»	62 (16,3%)	319 (83,7%)	7,715*
Бывало, что я случайно попадал(а) в неприятную историю или драку после употребления спиртных напитков	38 (10%)	343 (90%)	9,518*
Бывали случаи, когда мои родители, другие люди высказывали беспокойство по поводу того, что я немного выпил(а)	58 (15,2%)	323 (84,8%)	8,011*
Когда люди стремятся к новым, необычным ощущениям и переживаниям, это нормально	110 (28,9%)	271 (71,1%)	4,629*
Чтобы получить удовольствие, стоит нарушить некоторые правила и запреты	55 (14,4%)	326 (85,6%)	8,231*
Мне нравится бывать в компаниях, где в меру выпивают и веселятся	268 (70,3%)	113 (29,7%)	4,445*
Бывало, что у меня возникало желание выпить, хотя я понимал(а), что сейчас не время и не место	128 (33,6%)	253 (66,4%)	3,565*
Сигарета в трудную минуту меня успокаивает	78 (20,5%)	303 (79,5%)	6,633*
Удовольствие – это главное, к чему стоит стремиться в жизни	125 (32,8%)	256 (62,7%)	3,310*
Вредное воздействие на человека алкоголя и табака сильно преувеличивают	34 (8,9%)	347 (91,1%)	9,868*
Секс должен занимать в жизни молодежи одно из главных мест	59 (15,5%)	322 (84,5%)	7,930*
Я бы попробовал(а) какое-нибудь одурманивающее вещество, если бы твердо знал(а), что это не повредит моему здоровью и не повлечет наказания	94 (24,7%)	287 (75,3%)	5,610*
Мои друзья рассказывали, что в некоторых ситуациях они испытывали необычные состояния: видели красочные интересные видения, слышали странные необычные звуки и др.	112 (24,9%)	269 (76,1%)	5,654*
На самом деле курительные смеси не очень опасны для здоровья	12 (3,1%)	369 (96,9%)	12,098*
Бывало, что по утрам (после того, как я накануне употреблял(а) алкоголь) у меня дрожали руки, а голова просто раскалывалась	58 (15,2%)	323 (84,8%)	8,011*

Продолжение таблицы 1.

Вопрос, n=381	Да, абс. (отн.%)	Нет, абс. (отн.%)	φ*эмп
Не могу заставить себя бросить курить, хотя знаю, что это вредно	41 (10,8%)	340 (89,2%)	9,272*
Часто в состоянии опьянения я испытывал(а) чувство невесомости, отрешенности от окружающего мира, нереальности происходящего	58 (15,2%)	323 (84,8%)	8,011*
Мне неприятно вспоминать и говорить о ряде случаев, которые были связаны с употреблением алкоголя	80 (21%)	301 (79%)	6,509*
Мои друзья умеют хорошо расслабиться и получить удовольствие	103 (27%)	278 (73%)	5,068*
В последнее время, чтобы не «сорваться», я вынужден(а) был(а) принимать успокаивающие препараты	41 (10,8%)	340 (89,2%)	9,272*
Я пытался (пыталась) избавиться от некоторых пагубных привычек	109 (28,6%)	272 (71,4%)	4,78*
Употребляя алкоголь, я часто превышал(а) свою норму	22 (5,8%)	359 (94,2%)	10,951*
Мне нравится состояние, которое возникает, когда немного выпьешь	172 (45,1%)	209 (54,9%)	2,685*
У меня были неприятности в связи с употреблением алкоголя	28 (7,3%)	353 (92,7%)	10,406*

Примечание: $\varphi^*_{эмп}$ - угловое преобразование Фишера, * – различия статистически достоверны, $p<0,01$; ** – различия статистически достоверны, $p<0,05$; *** - различия статистически не достоверны, $p>0,05$

При анализе ответов обучающихся внимание привлек вопрос, в котором необходимо было ответить «да» или «нет» о том, есть ли среди знакомых люди, которые пробовали одурманивающие токсические вещества. Утвердительно «да» ответил 201 человек из 381, что составило более половины респондентов (50,8%). Сделав по курсам выкопировку ответов, получили следующие данные: из 381 человека обучающиеся 6 курсов дали ответ «да» в 2,4% случаев; 5 курс – в 9,7% случаев; 4 курс – в 10,8% случаев; 3 курс – в 6,6% случаев; 2 курс – 7,6% случаев; 1 курс – в 15,7% случаев. При статистической обработке ответов это утверждение не имело значимых различий, в то же время данный факт настораживает и призывает научно-педагогических работников университета проводить с обучающимися всех курсов и факультетов работу, направленную на профилактику всех видов зависимости. В 70,3% случаев (268 человек) обучающимся нравится бывать в компаниях, где в меру выпивают и веселятся.

В рамках реализации федеральной инновационной площадки «ЗДОРОВЬЕ первокурсника – ЗДОРОВЬЕ врача – ЗДОРОВЬЕ нации!» планируется создать центр психолого-педагогического сопровождения лиц, входящих в группу риска. На наш взгляд, привлечение молодёжи во внеучебное время к мероприятиям, направленным на формирование здорового образа жизни, поможет адаптироваться в социуме.

Таблица 2. Сводные данные средних значений суммарного балла положительных ответов по группам зависимого поведения, полученные в ходе анкетирования обучающихся в медицинском университете

Суммарный балл положительных ответов, n=381	Абсолютный показатель, n_1	Относительный показатель, n_1/n, %	95% доверительный интервал
до 13 баллов – группа низкого риска зависимого поведения	327	85,8	84,0-87,6
от 14 до 16 баллов – группа умеренного риска зависимого поведения	31	8,1	6,7-9,5
от 17 баллов и более – группа высокого риска зависимого поведения, выраженные признаки склонности к зависимому поведению	23	6,0	4,8-7,3

При анализе данных, отраженных в табл.2 установлено, что из 381 человека 327 входят в группу низкого риска зависимого поведения; 31 человек – в группу умеренного риска зависимого поведения и 23 человека – в группу высокого риска зависимого поведения, выраженные признаки склонности к зависимому поведению. При выкопировке данных, установлено, что среди обучающихся на втором и шестом курсах лиц с высоким риском зависимости нет; на 5 курсе в абсолютных показателях 5 человек, на 4 курсе – 7 человек, на 3 курсе – 7 человек, на 1 курсе – 4 человека.

Известно, что аддиктивное поведение может быть обусловлено трудностями адаптации и социализации, из чего следует, что успешность перехода обучающихся к новому возрастному этапу, который определяется исследователями как кризисный период, определяет степень проявления и особенности развития у них склонности к аддиктивному поведению и различного вида зависимостям. В ходе реализации инновационного проекта группа сотрудников будет информировать обучающихся и научно-педагогических работников об аддиктивном поведении, его видах и его опасностях, прививать ценностное отношение к своему здоровью, мотивации к здоровому образу жизни, развивать навыки уверенного поведения и общения, решения проблемных ситуаций, тренировать способы снятия эмоционального напряжения и повышения стрессоустойчивости, в том числе через занятия физической культурой и спортом.

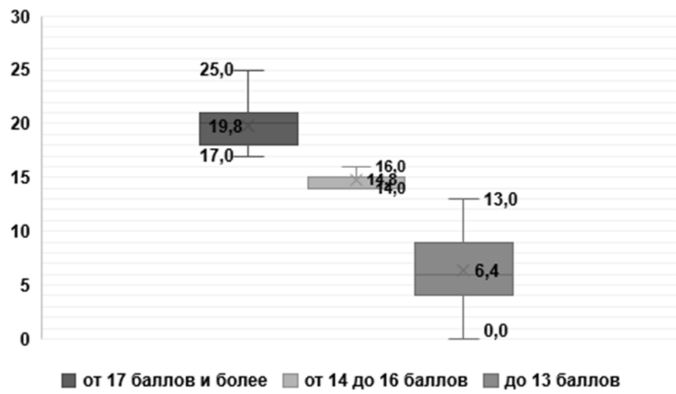

Рис. 1. Диаграмма распределения средних значений суммарного балла положительных ответов по группам зависимого поведения

Обсуждение результатов исследования

Обучение молодежи современным здоровьесберегающим технологиям позволит повысить общий уровень здоровья молодого поколения за счет наглядного компетентного информирования разных возрастных групп по вопросам профилактики социально-значимых и хронических неинфекционных заболеваний, проведения диагностических исследований сердечно-сосудистой, эндокринной, нервно-психической и репродуктивной систем с использованием современного оборудования, медицинского консультирования высококвалифицированными специалистами (научно-педагогические работники СГМУ).

Пропаганда здорового образа жизни среди молодежи [8] для повышения компетентности и ответственности в вопросах здоровьесбережения улучшит и укрепит репродуктивное здоровье, позволит разработать и внедрить комплекс мероприятий в виде клинико-диагностического исследования состояния репродуктивной системы, информационно-просветительских лекций по вопросам профилактики абортов, бесплодия и других заболеваний, сексуального воспитания, а в дальнейшем повлиять на демографическую ситуацию.

В рамках информационно-просветительской составляющей проекта по профилактике злоупотребления алкоголя [9], психоактивными и наркотическими веществами мы провели диагностическое исследований молодежи, на наш взгляд, могут быть использованы как при последующем медицинском наблюдении, так и при разработке программ профилактики и реабилитации, разработке научных рекомендаций для практического здравоохранения, а также организационной активности образовательных учреждений. Программы должны включать в себя этапы [3]: аналитико-ориентационный, технико-организационный, прогнозно-ретроспективный, прогнозно-диагностический, прогнозно-проектировочный, верификационный, корректировочный.

Заключение

Результаты анкетирования обучающихся в медицинском университете позволит выявлять на ранних стадиях проблему склонности к аддиктивному поведению с последующим обучением в разрезе здорового образа жизни в целом. Пропаганда здорового образа жизни [10] среди молодежи повысит компетентность и ответственность в вопросах здоровьесбережения, позволит разработать и внедрить комплекс мероприятий в виде информационно-просветительских лекций по вопросам профилактики алкоголизации и употребления психотропных и наркотических веществ, что в итоге повлияет на демографическую ситуацию в целом. На базе созданной федеральной инновационной образовательной площадки планируется проведение комплексного психолого-педагогического сопровождения обучающихся с целью выявления причинно-следственных связей развития, как болезней зависимости, так и их осложнений (депрессии, эпилепсия, сердечно-сосудистые заболевания и др.), обучение навыкам ранней диагностики нарушений психического функционирования и связанных с ним состояний зависимости.

Благодаря реализации инновационного проекта «ЗДОРОВЬЕ первокурсника – ЗДОРОВЬЕ врача – ЗДОРОВЬЕ нации!» ожидается широкое вовлечение молодежи в решение социально-значимых для страны задач, в частности, улучшению ситуации по злоупотреблению алкоголем и другими психоактивными и наркотическими веществами.

Литература (references)

1. Амбрумова А.Г., Тихоненко, В.А. Диагностика суицидального поведения. – М.: Медицина, 2010. – 148 с. [Ambrumova A.G., Tikhonenko, V.A. *Diagnostika suitsidal'nogo povedeniya.* – M.: Meditsina, 2010. – 148 p. (in Russian)]
2. Иванишкина Е.В., Диденко В.Н., Крикова А.В. и др. Проблема алкоголизации населения как угроза национальной безопасности российской федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №4. – С. 101-110. [Ivanishkina E.V., Didenko V.N., Krikova A.V. at al. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N4. – P. 101-110. (in Russian)]
3. Иванишкина Е.В., Бекезин В.В., Диденко В.Н. и др. Проведение оценки и анализа осведомленности населения Смоленской области о метаболическом синдроме // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №2. – С. 119-124. [Ivanishkina E.V., Bekezin V.V., Didenko V.N. at al. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2018. – V.17, N2. – P. 119-124. (in Russian)]
4. Ионина О.В. Диагностический портфель для определения склонности к аддиктивному поведению. – Тула: ГУ ТО «Региональный центр «Развитие», 2019. – 39 с. [Ionina O.V. Diagnosticheskii portfel' dlya opredeleniya sklonnosti k addiktivnomu povedeniyu. – Tula: GU TO «Regional'nyi tsentr «Razvitie», 2019. – 39 p. (in Russian)]
5. Крикова А.В., Диденко В.Н., Иванишкина Е.В., Е.В. Дмитриева. Определение уровня информированности населения Смоленской области о здоровом образе жизни и употреблении алкоголя как причины развития алкогольной болезни печени // Вестник современных исследований. – 2018. – Т.20, №5. – С. 72-75. [Krikova A.V., Didenko V.N., Ivanishkina E.V., Dmitrieva E.V. Opredelenie urovnya informirovannosti naseleniya Smolenskoi oblasti o zdorovom obraze zhizni i upotreblenii alkogolya kak prichiny razvitiya alkogol'noi bolezni pecheni // *Vestnik sovremennykh issledovanii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2018. – V.20, N5. – P. 72-75. (in Russian)]
6. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с. [Lang T.A., Sesik M. Kak opisyvat' statistiku v meditsine. Annotirovannoe rukovodstvo dlya avtorov, redaktorov i retsenzentov. – M.: Prakticheskaya meditsina, 2011. – 480 p. (in Russian)]
7. Миронова Т.Л., Шагдурова Л.Д. Профессиональная направленность личности. – Улан-Удэ: Бурятский гос. ун-т, 2013. – 169 с. [Mironova T.L., Shagdurova L.D. Professional'naya napravlennost' lichnosti. – Ulan-Ude: Buryatskii gos. un-t, 2013. – 169 p. (in Russian)]
8. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с. [Petri A., Sebin K. Naglyadnaya meditsinskaya statistika. – M.: GEOTAR-Media, 2015. – 216 p. (in Russian)]
9. Просоциальное поведение. Большая психологическая энциклопедия // Академик.ру: электронный ресурс. 16.05.2021. URL:https://psychology.academic.ru/5631 [Prosotsial'noe povedenie. Bol'shaya psikhologicheskaya entsiklopediya // Akademik.ru: elektronnyi resurs. 16.05.2021. URL:https://psychology.academic.ru/5631. (in Russian)]
10. Султанова Т. А. Прогностические аспекты деятельности школы по профилактике аддиктивного поведения учащихся // Молодой ученый. – 2014. – №4. – С. 1111-1114. [Sultanova T. A. *Molodoi uchenyi*. Young scientist. – 2014. – N4. – P. 1111-1114. (in Russian)]

Информация об авторах

Дмитриев Максим Вадимович – студент стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dmitrie.mack@yandex.ru

Андреев Владислав Андреевич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vernulas@mail.ru

Дмитриева Елена Владимировна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики, начальник управления по воспитательной и социальной работе ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vernulas@mail.ru

Крикова Анна Вячеславовна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, декан фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.krikova@mail.ru

Кожурина Анна Александровна – проректор по стратегическому развитию ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sgmu2020@mail.ru

Козлов Роман Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: adm@smolgmu.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.