

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 21, №1*

2022





**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
2022, Т.21, №1**

**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, г. Смоленск, ул. Крупской, 28

Смоленский государственный медицинский университет

Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51

E-mail: [hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru), [normaSGMA@yandex.ru](mailto:normaSGMA@yandex.ru)

16+

Дата выхода 28.03.2022 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

## **Главный редактор**

Р.С. Козлов,  
член-корреспондент РАН, докт. мед. наук, профессор,  
ректор Смоленского государственного медицинского университета

## **Административная группа:**

В.В. Бекезин, докт. мед. наук, проф., зам. главного редактора  
А.И. Данилов, канд. мед. наук, зам. главного редактора  
А.В. Евсеев, докт. мед. наук, проф., зам. главного редактора

## **Редакционная коллегия:**

А.В. Авчинников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И.И. Балаболкин, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); А.В. Борсуков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); И. Вавер, докт. фармац. наук, проф. (Польша, Варшава); В.А. Глотов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.В. Давыдов, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); А.И. Данилов, канд. мед. наук, асс. (РФ, Смоленск); С.Н. Дехнич, канд. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); А.Е. Доросевич, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.В. Зинчук, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); Г.М. Кавалевский, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Е.И. Каманин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, проф. (РФ, Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук, проф. (РФ, Смоленск); О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); А.В. Крикова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); З.А. Лемешко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); С.О. Лосенкова, докт. фарм. наук, доц. (РФ, Смоленск); Л.Л. Лямец, канд. техн. наук, доц. (РФ, Смоленск); В.А. Милягин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Б.Ш. Минасов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Уфа); А.М. Миронов, докт. мед. наук, проф. (Италия, Милан); Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.Е. Новиков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доц. (РФ, Санкт-Петербург); А.А. Очуренко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, проф. (РФ, Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Минск); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); И.А. Платонов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, проф. (РФ, Москва); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.В. Рафальский, докт. мед. наук, проф. (РФ, Калининград); Т.В. Русова, докт. мед. наук, проф., (РФ, Иваново); В.Г. Сапожников, докт. мед. наук, проф. (РФ, Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Гродно); Е.М. Спивак, докт. мед. наук, проф. (РФ, Ярославль); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург); Т. Ульрих, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); Г. Хан, докт. мед. наук, проф. (Германия, Берлин); П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Санкт-Петербург); А.Т. Щастный, докт. мед. наук, доц. (Республика Витебск); А. Ювко, докт. хим. наук, проф. (Польша, Седлице)

## **Редакторы**

М.А. Евсеева, В.Ю. Кирсанова

## **Отв. за on-line версию**

И.М. Лединников

## СОДЕРЖАНИЕ

### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю., Троян Э.И., Дорошенко Е.М., Переверзев В.А., Максимович Н.Е., Семененя И.Н. Влияние L-триптофана на спектр аминокислот коры больших полушарий при ишемии головного мозга 5
- Брусенцова А.Е., Ляшев Ю.Д., Цыган Н.В., Ляшев А.Ю. Нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса при хроническом болевом синдроме и экспериментальном пародонтите 11
- Пожилова Е.В., Аболмасов Н.Н., Новиков В.Е., Деревцова С.Н. Нейропептид АКГГ<sub>4-10</sub> ускоряет адаптацию пациентов к стоматологическим протезам Хайкин А.М., Жаркова Л.П., Хайкина Е.В., Кончакова Ф.К., Быкова А.В., Малутина Е.О., Сидорова М.В. Исследование практики назначения нестероидных противовоспалительных средств в амбулаторно-поликлинических учреждениях города Смоленска 17
- 26

#### ОБЗОРЫ

- Von E.I., Gritsuk A.A., Kulevich M.V. Morphological signs of regeneration and hypertrophy of brain neurons 32

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Баженова Д.С., Айрапетян К.Э., Голованова Е.Д., Михалик Д.С. Старение костной ткани у женщин зрелого и пожилого возраста 39
- Karuk M.V., Banenis M.G., Ivanishkina E.V., Rodin A.V., Tsareva V.M. Clinical and instrumental features of patients with acute pancreatitis of the Smolensk region 47
- Ячейкина Н.А., Алимова И.Л. Оценка эффективности программы мониторинга фактического питания и физической активности у детей с бронхиальной астмой и ожирением 55
- Демяненко А.Н., Агеев А.В., Безрученкова А.В., Иголкина М.В. Впервые выявленный сахарный диабет 1 типа у детей и подростков в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации, вызванной дельта-штаммом COVID-19 61
- Прилуцкая В.А., Сукало А.В. Прогнозирование осложненного течения раннего неонатального периода у маловесных для гестационного возраста новорожденных 68
- Колчина А.Н., Халецкая О. В., Борисова В.Н. Прогнозирование течения синдрома угнетения сознания при гипераммониемии у новорожденных и детей раннего возраста 77
- Чудаева О.В., Васекин А.И., Степочкина Р.В., Агеенкова О.А. Клинический случай многоклапанного протезирования клапанов у пациентки с ревматической болезнью сердца 86
- Устинова Н.А., Савкин А.Л., Айрапетов К.В., Голованова Е.Д. Особенности гемодинамики у пациентов зрелого и пожилого возраста с саркопенией 93
- Зайниддинов Ф.А., Борщев Г.Г., Ульбашев Д.С., Степанов Д.В. Становление методов экстракардиальной реваскуляризации миокарда при ишемической болезни сердца (история вопроса) 101
- Камолов Р.С., Гаиров А.Д., Абдусаматов К.А., Шахсаворбеков А.Ш., Шаймонов А.Х., Авгонов Н.К. Тактика лечения острой артериальной непроходимости конечностей у больных с коронавирусом COVID-19 112

## CONTENTS

### MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

#### ORIGINAL ARTICLES

- Razvodovsky Y.E., Smirnov V.Y., Troyan E.I., Doroshenko E.M., Pereverzev V.A., Maksimovich N.Ye., Semeneya I.N. The effect of L-tryptophan on the spectrum of free amino acids in the brain cortex of rats undergoing cerebral ischemia 5
- Brusentsova A.E., Lyashev Y.D., Tsygan N.V., Liashev A.Y. Disturbances in prooxidant-antioxidant balance in chronic pain syndrome and experimental periodontitis 11
- Pozhilova E.V., Abolmasov N.N., Novikov V.E., Derevtsova S.N. Neuropeptide ACTH<sub>4-10</sub> accelerates the adaptation of patients to dental prostheses 17
- Khaykin A.M., Zharkova L.P., Khaykina E.V., Konchakova F.K., Bykova A.V., Malyutina E.O., Sidorova M.V. Study of prescription of nonsteroidal anti-inflammatory in outpatient clinics of Smolensk 26

#### REVIEWS

- Bon' E.I., Gritsuk A.A., Kulevich M.V. Morphological signs of regeneration and hypertrophy of brain neurons 32

### CLINICAL MEDICINE

#### ORIGINAL ARTICLES

- Bazhenova D.S., Ayrapetyan K.E., Golovanova E.D., Mihalik D.S. Aging of the bone tissue of mature and elderly women 39
- Karuk M.V., Banenis M.G., Ivanishkina E.V., Rodin A.V., Tsareva V.M. Clinical and instrumental features of patients with acute pancreatitis of the Smolensk region 47
- Yacheykina N.A., Alimova I.L. Evaluation of the effectiveness of the monitoring program of actual nutrition and physical activity in children with bronchial asthma and obesity 55
- Demyanenko A.N., Ageev A.V., Bezruchenkova A.V., Igolkina M.V. New-onset type 1 diabetes in children and adolescents in unfavorable epidemiological situation caused by the COVID-19 delta strain 61
- Prylutskaya V.A., Sukalo A.V. Prediction of complicated early neonatal period in small for gestational age newborns 68
- Kolchina A.N., Khaletskaya O.V., Borisova V.N. Predicting the course of depression of consciousness syndrome in hyperammonemia in newborns and young children 77
- Chudaeva O.V., Vasekin A.I., Stepochkina R.V., Ageenkkova O.A. Clinical case of multi-valve prosthetics in a patient with rheumatic heart disease 86
- Ustinova N.A., Savkin A.L., Airapetov K.V., Golovanova E.D. Hemodynamics peculiarities of middle-aged and elderly patients with sarcopenia 93
- Zainiddinov F.A., Borshchev G.G., Ulbashev D.S., Stepanov D.V. Formation of methods of extracardial myocardial revascularization in ischemic heart disease (background) 101
- Kamolov R.S., Gaibov A.D., Abdusamadov K.A., Shakhshavorbekov A.Sh., Shaimonov A.Kh., Avgonov N.K. Tactics of acute arterial obstruction of the limb treatment in patients with coronavirus COVID-19 112

Алиев М.Ж., Акешов А.Ж., Абдиев А.А., Туратбекова К.Т. Коррекция синдрома воспалительной реакции при перитоните различного генеза

Смирнова О.В., Гончарова Н.С. Патогенетические особенности хронических форм ринитов в зависимости от этиологии

Соловьев В.И., Карташева Т.И., Семкина Е.Н., Зуй В.С. Возможности морфологической верификации узловых образований щитовидной железы под ультразвуковой навигацией

Дмитриев И.В., Игнатова Н.Б., Абросимов С.Ю., Моисеенкова С.Д., Голенкова Н.В., Фирсова О.А. Возможные факторы риска развития пневмоторакса у новорожденных

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

##### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Лосенкова С.О., Тюнина Е.Д., Павлюченкова Н.А., Лосенков П.В., Емельянов А.А., Махотина М.В. Современный ассортимент трансдермальных лекарственных форм на фармацевтическом рынке России

Кукурека А.В., Сипливая Л.Е., Шорманов В.К., Бесходарная М.И. Разработка спектрофотометрического метода анализа меропенема  
Глушенко С.Н., Куркин В.А., Шмыгарева А.А., Волкова А.А., Калёкин Р.А., Орлова А.М., Москалева Н.Е., Маркин П.А., Асташкина О.Г. Определение клобазамы и его метаболитов в моче при судебно-химическом и химико-токсикологическом исследовании

Дьякова Н.А. Изучение минерального комплекса корней лопуха обыкновенного

Гуляев Д.К., Бояршинов В.Д., Белоногова В.Д., Юшкова Т.А., Боков Д.О., Бессонов В.В. Диуретическая активность подземных органов малины обыкновенной

Fedotova V.V. The microscopic analysis herb of Cardamine quinquefolia (M. Bieb.) Schmalh

Соколова Я.В., Минович В.М. Микроскопическое исследование пустыльника уменьшенного травы (Leonurus Deminutus V. Krecz.)

#### ПЕДАГОГИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Курьлёва М.А., Кирщина И.А. Опыт применения образовательной технологии формирования профессиональной компетентности педагогических работников для фармацевтического просвещения детей дошкольного возраста

Муслимова Н.Н., Гарифуллина Г.Х., Грибова Я.В. Адаптационный анализ молодых специалистов-провизоров

#### ЮБИЛЕЙ

Бекезин В.В., Пересецкая О.В., Дружинина Т.В., Муравьев А.А., Васильева И.А., Козлова Е.Ю., Королева А.Е. Жизнь, посвящённая людям (к юбилею профессора Валентины Егоровны Шаробаро)

#### МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

Кулигин О.В., Нежкина Н.Н., Насонова О.Л., Митрофанова Г.Н., Бендин Д.С. Скандинавская ходьба в коррекции синдрома вегетативной дистонии у подростков

Пухова Т.Г., Спивак Е.М., Ситникова Е.П. Эпидемиология, клиника и терапия дисметаболической нефропатии у детей, проживающих в экологически

118 Aliev M.Zh., Akeshov A.Zh., Abdiev A.A., Turatbekova K.T. Correction of the inflammatory reaction syndrome in peritonitis of various origins

126 Smirnova O.V., Goncharova N.S. Pathogenetic features of chronic rhinitis, depending on the etiology

135 Solovyev V.I., Kartysheva T.I., Semkina E.N., Zuy V.S. Possibilities of morphological verification of thyroid nodules under ultrasound navigation

143 Dmitriev I.V., Ignatova N.B., Abrosimov S.Yu., Moiseenkova S.D., Golenkova N.V., Firsova O.A. Possible risk factors of pneumothorax in newborns

#### PHARMACEUTICAL SCIENCE

##### ORIGINAL ARTICLES

152 Losenkova S.O., Tunina E.D., Pavluchenkova N.A., Losenkov P.V., Emelyanov A.A., Machotina M.V. Modern range of transdermal dosage forms in the pharmaceutical market of Russia

160 Kukureka A.V., Siplivaya L.E., Shormanov V.K., Beskhodarnaja M.I. Development of a spectrophotometric method for the analysis of meropenem

167 Volkova A.A., Kalekin R.A., Orlova A.M., Moskaleva N.E., Markin P.A., Astashkina O.G. Determination of klobazam and its metabolites in urine during forensic chemical and chemical-toxicological examination

175 Dyakova N.A. Study of mineral complex of roots of common roop

181 Gulyaev D.K., Boyarshinov V.D., Belonogova V.D., Yushkova T.A., Bokov D.O., Bessonov V.V. Diuretic activity of red raspberry subterraneous organs

189 Федотова В.В. Микроскопический анализ травы Cardamine quinquefolia (M. Bieb.) Schmalh

196 Sokolova Ya.V., Mirovich V.M. Microscopic research of the herb Leonurus Deminutus V. Krecz

#### PEDAGOGICAL EDUCATION

204 Kuryljova M.A., Kirshhina I.A. Experience in the application of educational technology for the formation of professional competence of teachers for pharmaceutical education of preschool children

211 Muslimova N.N., Garifullina G.X., Gribova Ya.V. Adaptation analysis of young pharmacists

#### ANNIVERSARY

220 Bekezin V.V., Peresetskaya O.V., Druzhinina T.V., Muravyev A.A., Vasilyeva I.A., Kozlova E.Yu., Koroleva A.E. A life dedicated to people (for the anniversary of professor Valentina Egorovna Sharobaro)

#### CONFERENCE MATERIALS

224 Kuligin O.V., Nezhkina N.N., Nasonova O.L., Mitrofanova G.N., Bendin D.S. Nordic walking in the correction of vegetative dystonia syndrome in adolescent

228 Pukhova T.G., Spivak E.M., Sitnikova E.P. Epidemiology, clinical picture and therapy of dysmetabolic nephropathy in children living in an ecologically unfavorable region

неблагоприятном регионе

Пухова Т.Г., Спивак Е.М., Ситникова Е.П.  
Клиническая характеристика заболеваний органов  
мочевой системы у детей, проживающих в зоне  
экологического неблагополучия

Тимофеева Л.Н., Николаева Т.Н. Особенности  
вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы  
подростков с первичной артериальной гипертензией

Деревцов В.В., Козлова Л.В., В.В. Бекезин, Иванов  
Д.О., Антонова Л.К., Е.В. Неудахин, Щербаклова М.Ю.,  
Деревцова А.В. Оценка состояния вегетативной  
нервной системы у доношенных детей грудного  
возраста, рожденных в разных городах российской  
федерации: поперечное исследование

#### НЕКРОЛОГ

Некролог памяти профессора, заслуженного деятеля  
науки Российской Федерации Доросевича А.Е.

233

Pukhova T.G., Spivak E.M., Sitnikova E.P. Clinical  
characteristics of diseases of urinary system organs in  
children living in the zone of ecological distress

237

Timofeeva L.N., Nikolaeva T.N. Features of autonomic  
regulation of the cardiovascular system of adolescents with  
primary arterial hypertension

242

Derevtsov V.V., Kozlova L.V., Bekezin V.V., Ivanov D.O.,  
Antonova L.K., Neudakhin Y.V., Shcherbakova M.Yu.,  
Derevtsova A.V. Assessment of the state of the autonomic  
nervous system in full-term infants born in different cities  
of the russian federation: cross-sectional study

#### NECROLOGY

249

Obituary in memory of Professor, Honored Scientist of the  
Russian Federation A.E. Dorosevich.

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616.441.577.112

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.1

**ВЛИЯНИЕ L-ТРИПТОФАНА НА СПЕКТР АМИНОКИСЛОТ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА****© Разводовский Ю.Е.<sup>1</sup>, Смирнов В.Ю.<sup>2</sup>, Троян Э.И.<sup>2</sup>, Дорошенко Е.М.<sup>2</sup>,  
Переверзев В.А.<sup>3</sup>, Максимович Н.Е.<sup>2</sup>, Семененя И.Н.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси» 230009,  
Республика Беларусь, Гродно, ул. Бульвар ленинского комсомола, 50<sup>2</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009,  
ул. Горького, 80<sup>3</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск,  
пр. Дзержинского, 83*Резюме*

**Цель.** Характеристика изменений пула аминокислот и биогенных аминов коры лобной и теменной доли обоих больших полушарий мозга крыс при введении L-триптофана на фоне субтотальной ишемии головного мозга (СИГМ).

**Методика.** Эксперимент выполнен на 18 белых беспородных крысах-самках. СИГМ моделировали у 12 крыс путём перевязки обеих общих сонных артерий в течение одного часа. L-триптофан (в дозе 100 мг/кг массы тела) вводили внутривенно непосредственно перед перевязкой общих сонных артерий. Содержание аминокислот и их дериватов в хлорнокислых гомогенатах тканей определяли методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

**Результаты.** СИГМ вызвала снижение в коре больших полушарий уровней глутамата, аспарагина, тирозина, триптофана, орнитина, лизина и 1-метилгистидина. Введение триптофана при СИГМ повышало уровни треонина, триптофана, серина, лейцина, валина, глутатиона, фосфоэтанолamina, α-аминоадипиновой и α-аминомасляной кислот, а также снижало концентрации цитруллина, аргинина, аланина, гистидина, 1-метилгистидина, этаноламина. Кроме того, введение триптофана нормализовало суммарный пул аминокислот, а также пулы незаменимых, гликогенных, нейротрансмиттерных аминокислот.

**Заключение.** СИГМ индуцирует аминокислотный дисбаланс в коре больших полушарий, который выражается в снижении уровней ряда аминокислот, в том числе триптофана. Введение L-триптофана препятствует снижению уровня некоторых аминокислот, в том числе триптофана, а также нормализует ряд интегральных показателей аминокислотного фонда коры больших полушарий головного мозга.

**Ключевые слова:** аминокислоты, кора больших полушарий, субтотальная ишемия головного мозга, L-триптофан

**THE EFFECT OF L-TRYPTOPHAN ON THE SPECTRUM OF FREE AMINO ACIDS IN THE BRAINCORTEX OF RATS UNDERGOING CEREBRAL ISCHEMIA****Razvodovsky Y.E.<sup>1</sup>, Smirnov V.Y.<sup>2</sup>, Troyan E.I.<sup>2</sup>, Doroshenko E.M.<sup>2</sup>, Pereverzev V.A.<sup>3</sup>,  
Maksimovich N.Ye.<sup>2</sup>, Semenenya I.N.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Institute biochemistry of biologically active substances Academy of science of Belarus, 50, St. Boulevard of Lenin's  
komsomol, 230009, Grodno, Republic of Belarus<sup>2</sup>Grodno State Medical University, 80, St. Gorky, 230009, Grodno, Republic of Belarus<sup>3</sup>Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus



### Abstract

**Objective.** Characteristics of changes in the pool of amino acids in the cortex of the frontal and parietal lobes of both cerebral hemispheres of rats after administration of L-tryptophan against the background of subtotal cerebral ischemia (SCI).

**Methods.** The experiment was carried out on 18 white outbred female rats. SCI was simulated in 12 rats by ligation of both common carotid arteries for one hour. L-tryptophan (at a dose of 100 mg/kg body weight) was injected intravenously just before ligation of the common carotid arteries. The content of amino acids and their derivatives in perchloric acid homogenates of tissues was determined by reversed-phase high-performance liquid chromatography (HPLC).

**Results.** SCI caused a decrease in the cerebral cortex levels of glutamate, asparagine, tyrosine, tryptophan, ornithine, lysine and 1-methylhistidine. The administration of tryptophan during SCI increased the levels of threonine, tryptophan, serine, leucine, valine, glutathione, phosphoethanolamine,  $\alpha$ -aminoadipic and  $\alpha$ -aminobutyric acids, and also decreased the concentrations of citrulline, arginine, alanine, histidine, 1-methylhistidine. In addition, the administration of tryptophan normalized the total pool of amino acids, as well as the pools of essential, glycolytic, neurotransmitter amino acids.

**Conclusions.** SCI induces an amino acid imbalance in the cerebral cortex, which results in decreased levels of a number of amino acids, including tryptophan. The introduction of L-tryptophan prevents a decrease in the level of certain amino acids, including tryptophan, and also normalizes a number of integral indicators of the amino acid fund of the cerebral hemispheres.

**Keywords:** amino acids, biogenic amines, brain cortex, subtotal cerebral ischemia, L-tryptophan

### Введение

Актуальным направлением экспериментальных исследований является поиск нейропротекторных средств, улучшающих восстановление нервных клеток, поврежденных ишемией-реперфузией, среди биологически активных соединений и естественных метаболитов [2-4, 10]. Как известно, аминокислоты и их производные (в частности, биогенные амины) играют важную роль в функционировании головного мозга, как в норме, так и при патологии, участвуя в биосинтезе мембранных белков, сигнальных молекул и регуляторных пептидов [5]. Поэтому развитие дисбаланса фонда аминокислот в головном мозге может стать причиной возникновения различных нервно-психических расстройств [6, 7]. Незаменимая аминокислота L-триптофан является предшественником нейромедиатора серотонина, участвующего в регуляции различных процессов, происходящих в центральной нервной системе [8,9]. Известно, что уровень серотонина в головном мозге находится в прямой зависимости от содержания триптофана в плазме крови [11].

В предыдущих исследованиях была показана прогностическая значимость изменения уровня триптофана в плазме крови у больных с острым ишемическим инсультом [8]. Было установлено, что уровень триптофана в плазме пациентов с ишемическим инсультом ниже, по сравнению с контролем [8]. Низкий уровень триптофана в плазме снижает его биодоступность в головном мозге, что может стать причиной снижения синтеза серотонина, нарушение обмена которого имеет отношение к патогенезу ишемического поражения головного мозга [7].

Целью исследования была характеристика изменений пула аминокислот и биогенных аминов коры лобной и теменной доли левого и правого больших полушарий мозга крыс при введении L-триптофана на фоне СИГМ.

### Методика

Эксперименты выполнены на 18 белых беспородных крысах-самках (по 6 животных в каждой группе), массой 180-220 г. СИГМ моделировали путём перевязки обеих сонных артерий в течении одного часа. L-триптофан (в дозе 100 мг/кг массы тела) вводили внутривенно непосредственно перед перевязкой общих сонных артерий. Контрольную группу составили ложнооперированные животные, получавшие эквивалентное количество изотонического раствора NaCl. Все оперативные манипуляции проводились в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (60 мг/кг). После извлечения головного мозга осуществляли изъятие фрагментов лобной и теменной долей коры левого и правого больших полушарий с его последующим замораживанием в жидком азоте. Подготовка пробы для исследования включала гомогенизацию в 10-ти кратном объеме 0,2M хлорной кислоты, центрифугирование в течение 15 мин. при 13 000 g при 4°C с последующим отбором супернатанта.

Спектр определяемых соединений включал протеиногенные аминокислоты, орнитин, цитруллин, ряд родственных соединений (таурин,  $\alpha$ -аминобутират и др. Анализ проводился на хроматографе Agilent 1100 методом обращенно-фазной хроматографии с предколоночной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой в Na-боратном буфере. Детектирование фотометрическое на длине волны 338 нм. Использовалась колонка Zorbax Eclipse Plus C18, 3,5 мкм, 2,1×150 мм, Идентификацию и количественный анализ производили в программе Agilent ChemStation B.04.01 [1], калибровка метода осуществлялась с применением концентрата стандартной смеси аминокислот фирмы «Sigma-Aldridge». Используемые подвижные фазы: 0,1M Na-ацетатный буфер (pH 6,25 и 5,75); водные растворы ацетонитрила и метанола (60% об/об). Разделение проводили с градиентным элюированием за 78 мин.; температура колонки 34 °С. В работе использовались реактивы квалификации не ниже хч. Тридистиллированную воду для подвижных фаз пропускали через патрон «Norganic» (Millipore, США), подвижные фазы фильтровали через мембранный фильтр 0,22 мкм.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы R. Для оценки влияния факторов применялся параметрический дисперсионный анализ с апостериорным сравнением по Тьюки. В случае нарушения однородности дисперсий дисперсионный анализ выполнялся в модификации Уэлча с апостериорным сравнением по Геймс-Хоувелл. При отсутствии нормальности распределения показателей использовался непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с поправкой Беньямини-Хохберга на множественность сравнений. 95% доверительные интервалы получены методом непараметрического бутстрэпа (R=500).

## Результаты исследования и их обсуждение

Существенной межполушарной асимметрии, а также межрегиональных различий в содержании свободных аминокислот, как в контрольной, так и в опытных группах обнаружено не было (рис.).

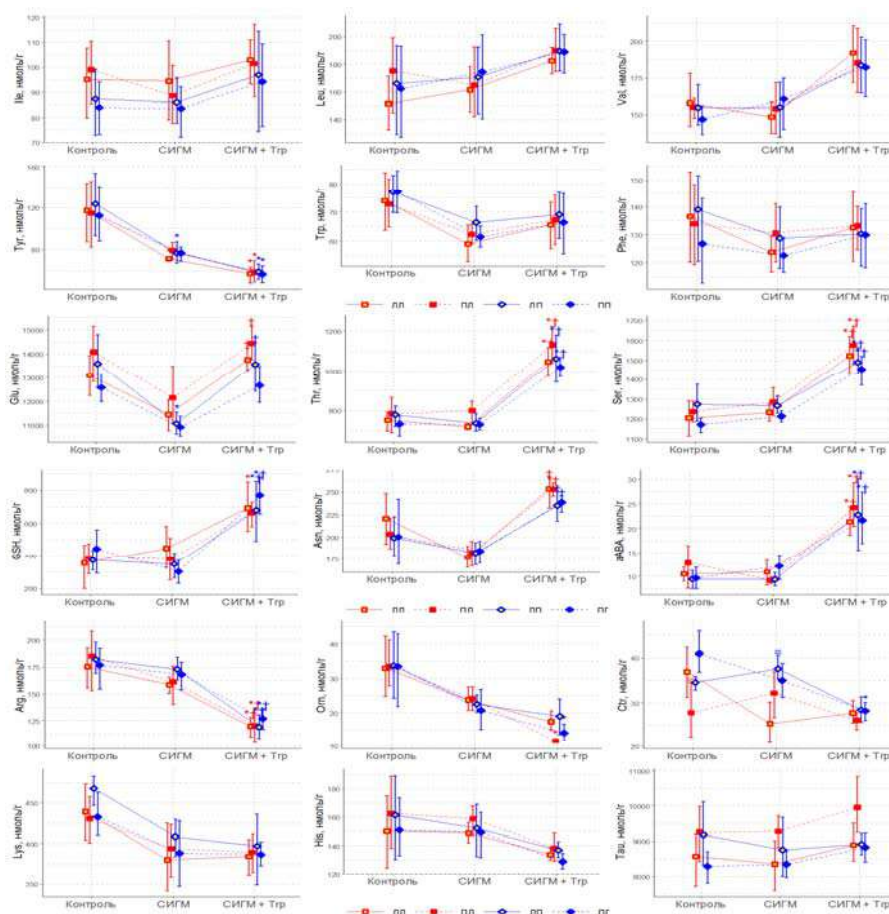


Рис. Концентрация свободных аминокислот и родственных соединений в различных зонах коры больших полушарий крыс при СИГМ на фоне введения L-триптофана (показатели представлены в виде среднего и 95% доверительного интервала). ЛЛ/ЛП – Лобная левая / правая доля. ПЛ/ПП – Pariетальная левая / правая доля

Поэтому концентрации изучаемых показателей были объединены в один массив данных (табл. 1). СИГМ вызвала снижение в коре больших полушарий уровней глутамата, аспарагина, тирозина, триптофана, орнитина, лизина и 1-метилгистидина. Понижалось также и содержание суммарного пула аминокислот, причём наиболее существенное снижение наблюдалось для его заменимых компонентов (табл. 2).

Анализ изменений других интегральных показателей аминокислотного пула свидетельствует об обеднении пулов гликогенных, нейротрансммиттерных и возбуждающих аминокислот. Снижение уровней ароматических аминокислот (ААК) при неизменном уровне АРУЦ обусловило повышение соотношения АРУЦ/ААК.

Таблица 1. Концентрация свободных аминокислот и родственных соединений в коре больших полушарий крыс при СИГМ на фоне введения L-триптофана, нмоль/г

Свободные аминокислоты	Контроль	СИГМ	СИГМ + L-триптофан
GSH	390±38,1	370±37,9	702±45,5*†
Glu	13333±340	11392±275*	13604±297†
Asn	206±9,41	182±4,59*	245±4,67*†
Ser	1222±26,7	1249±17,7	1511±29,9*†
α-AAA	46,6±1,65	41,8±1,39	52,9±1,65*†
His	156±8,47	152±4,6	134±2,3*
PEA	2080±94,6	2158±103	2543±126*†
Thr	763±21,1	747±15,5	1065±31,7*†
1-MHis	20,9±1,86	16,2±0,945	13,8±0,574*
Ctr	35,1±1,97	32,5±1,76	27,6±0,804*†
Arg	180±6,33	165±4,48	121±4,26*†
Ala	1937±113	1818±81,9	1605±56,2*
GABA	4017±195	3491±180	2783±104*†
Tyr	117±9,52	76±2,49*	58,1±2,82*†
α-ABA	10,6±1	10,4±0,802	22,5±1,78*†
EA	1550±79,6	1775±96,7	1341±23,1†
Val	154±4,58	154±5,59	186±6,89*†
Trp	75,1±2,87	62,3±1,77*	67,1±3,21
Leu	164±10,1	168±8,43	188±4,67*
Orn	33,4±3,3	22,8±1,4*	15,5±1,2*†
Lys	443±10,5	393±12*	389±8,45*

Примечания: p<0,05 при сравнении с группами: \* – контроль; † – СИГМ

Введение триптофана при СИГМ предотвращало снижение уровня этой аминокислоты в коре больших полушарий головного мозга (табл. 1). Кроме того, введение триптофана повышало уровни треонина, серина, лейцина, валина и родственных соединений – глутатиона, фосфоэтанолamina, α-аминоадипиновой и α-аминомасляной кислот, а также снижало концентрации цитруллина, аргинина, аланина, гистидина, 1-метилгистидина, ГАМК и этаноламина. Введение триптофана также предотвращало снижение уровней глутамата и аспарагина при СИГМ (уровень последнего повышался даже выше контрольных значений). В то же время, триптофан не оказывал влияния на уровни тирозина, орнитина и лизина – аминокислот, содержание которых снижалось при СИГМ. Снижение уровня лизина, предшественника α-аминоадипиновой кислоты, а также рост уровня последней может свидетельствовать об активации катаболизма лизина.

Среди интегральных показателей аминокислотного фонда следует отметить нормализацию пулов незаменимых, гликогенных, нейротрансммиттерных, возбуждающих аминокислот, а также суммарного пула аминокислот. Триптофан вызывал повышение суммарного содержания АРУЦ, обусловленное, в первую очередь, ростом концентрации валина. Нормализация пула незаменимых и рост содержания заменимых аминокислот объясняет снижение соотношения заменимых и незаменимых компонентов аминокислотного пула. В целом введение триптофана сдвигает баланс возбуждающих и тормозных аминокислот-трансммиттеров в сторону первых.

Снижение уровня триптофана в коре больших полушарий на фоне СИГМ хорошо согласуется с данными о его снижении в плазме крови [8]. Уменьшение биодоступности триптофана в мозге в острой фазе ишемического инсульта может являться одной из причин снижения синтеза серотонина. Провоспалительная реакция в ответ на острую ишемию является другой возможной причиной снижения скорости синтеза серотонина [7]. Показано, что нейропротекторный потенциал противовоспалительного цитокина IL-10 реализуется посредством повышения биодоступности триптофана для синтеза серотонина [8].

Таблица 2. Интегральные показатели аминокислотного фонда коры больших полушарий крыс (нмоль/г) и их соотношения при СИГМ

Показатели аминокислотного фонда	Контроль	СИГМ	СИГМ + L-триптофан
ААК	326±16,6	265±6,01*	257±7,48*
АРУЦ	409±17,7	410±16,7	472±15,5*†
Заменимые	29905±592	27269±535*	29874±435†
Незаменимые	2078±55,4	1989±40,6	2350±38,3*†
Гликогенные	31139±611	28509±549*	31413±444†
Кетогенные	606±16,8	560±16	577±10,9
Нейротрансмиттерные	32656±644	29832±538*	32277±529†
Возбуждающие	18380±367	16325±338*	18945±363†
Тормозные	14276±421	13508±356	13332±292
АРУЦ/ААК	1,29±0,0617	1,55±0,0529*	1,86±0,064*†
Заменимые/незаменимые	14,5±0,307	13,7±0,219	12,8±0,223*†
Гликогенные/кетогенные	51,9±1,37	51,4±1,2	54,7±1,01
Возбуждающие/тормозные	1,3±0,0397	1,22±0,0343	1,43±0,037*†
Суммарный пул АК	45142±931	41729±740*	44402±620†

## Выводы

1. Субтотальная ишемия головного мозга индуцирует аминокислотный дисбаланс в коре больших полушарий, который выражается в снижении уровней ряда аминокислот, в том числе триптофана.
2. Введение L-триптофана препятствует снижению уровня некоторых аминокислот, в том числе триптофана, а также нормализует ряд интегральных показателей аминокислотного фонда коры больших полушарий головного мозга.
3. Существенной межполушарной асимметрии, а также межрегиональных различий в содержании свободных аминокислот как в контрольной, так и в опытных группах обнаружено не было.

## Литература (references)

1. Барковский Е.В., Бокун С.Б., Бородинский А.Н. и др. Современные проблемы биохимии. Методы исследований. – Минск: Высшая школа, 2013. – 491 с. [Barkovskiy E.V., Bokun S., Borodinskiy A.N., i dr. *Sovremennye problemy biochimii. Metody issledovaniya*. The contemporary problems of biochemistry. Methods of investigation. – Minsk: Highest school, 2013. – 491 p. (in Russian)]
2. Максимович Н.Е. Роль оксида азота в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений мозга. – Гродно, ГрГМУ. – 2004. – 180 с. [Maximovitz N.E. *Role oksida asota v patogenese ischemitzskich Ireperfusionnykh povrezdeniy mosga*. Role of nitric oxide in the ischemic and reperfusion demedge to the brain. – Grodno, GrGMU. – 2004. – 180 p. (in Russian)]
3. Разводовский Ю.Е., Троян Э.И., Дорошенко Е.М. и др. Содержание аминокислот и их производных в коре головного мозга крыс при его частичной ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №1. – С. 5-9. [Razvodovskiy Y.E., Troyan E.I., Doroshenko Ye.M. i dr. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy medicinscoy akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N1. – P. 5-9. (in Russian)]

4. Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю., Переверзев В.А. и др. Влияние L-аргинина и блокатора синтеза монооксида азота L-NAME на спектр аминокислот плазмы крови крыс при субтотальной ишемии головного мозга. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №4. – С. 5-10. [Razvodovsky Y.E., Smirnov V.Y., Pereversev V.A. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N4. – P. 5-10. (in Russian)]
5. Смирнов В.Ю., Разводовский Ю.Е., Дорошенко Е.М., Островский С.Ю. Влияние композиции аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, триптофана и таурина на обмен аминокислот в экспериментальных моделях алкоголизма // Украинский биохимический журнал. – 2003. – Т.75, №4. – С. 101-107. [Smirnov V.Y., Razvodovsky Y.E., Doroshenko E.M., Ostrovsky S.Y. *Ukrainskiy biochimicheskiy zhurnal*. Ukrainian biochemical journal. – 2003. – V.75, N4. – P. 101-107. (in Russian)]
6. Brouns R. The role of tryptophan catabolism along the kynurenine pathway in acute ischemic stroke. // *Neurochemistry Research*. – 2010. – V.35, N.9. – P. 1315-1322.
7. Hajsl M., Hlavackova A., Broulikova K. et al. Tryptophan Metabolism, Inflammation, and Oxidative Stress in Patients with Neurovascular Disease // *Metabolites*. – 2020. – V.10, N208. – P. 2-19.
8. Mangge H., Stelzer I., Reininghaus E. et al. Disturbed Tryptophan Metabolism in Cardiovascular Disease // *Medicine Chemistry*. – 2014. – V.21, N17. – P. 1931-1937.
9. Ormstad H., Verkerk R., Aass C.H.D. et al. Inflammation-Induced Catabolism of Tryptophan and Tyrosine in Acute Ischemic Stroke // *Journal of Molecular Neuroscience*. – 2013. – N51. – P. 893-902
10. Razvodovsky Y.E., Troyan E.I., Doroshenko Ye.M. et al. Levels of Free Amino Acids and their Derivatives in the Brain Cortex of Rats During Unilateral Ischemia // *International Journal Neuroscience and Behavior*. – 2017. – V.1, N1. – P. 18-21.
11. Roth W., Zadeh K., Vekariya R. et al. Tryptophan Metabolism and Gut-Brain Homeostasis // *International Journal of Molecular Science*. – 2021. – V.22, N2973. – P. 2-23.

### Информация об авторах

*Разводовский Юрий Евгеньевич* – заведующий отделом медико-биологических проблем алкоголизма государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», Гродно, Республика Беларусь. E-mail: razvodovsky@tut.by

*Смирнов Виталий Юрьевич* – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: vit\_sm@mail.ru

*Троян Элина Ивановна* – кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: mne@grsmu.by

*Дорошенко Евгений Михайлович* – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: vit\_sm@mail.ru

*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

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

*Семененя Игорь Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор, директор государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», Гродно, Республика Беларусь. E-mail: insemenenya@yandex.by

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.314.17-008.1

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2021.1.2

**НАРУШЕНИЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БОЛЕВОМ СИНДРОМЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРОДОНТИТЕ**© Брусенцова А.Е.<sup>1</sup>, Ляшев Ю.Д.<sup>1</sup>, Цыган Н.В.<sup>2,3</sup>, Ляшев А.Ю.<sup>1</sup><sup>1</sup>Курский государственный медицинский университет, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6 литера Ж<sup>3</sup>Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», 188300, Ленинградская обл., Гатчина, мкр. Орлова роща, 1*Резюме*

**Цель.** Изучение содержания малонового диальдегида и ацилгидроперекисей, а также активность супероксиддисмутазы и каталазы у крыс с хроническим болевым синдромом и экспериментальным пародонтитом.

**Методика.** Экспериментальный пародонтит моделировали по методу, предложенному Воложиным А.И. и Виноградовой С.И. (1990). Хронический болевой синдром моделировали двусторонней перевязкой седалищных нервов в средней трети бедра. Крыс Вистар выводили из опыта передозировкой наркоза и определяли в плазме крови содержание малонового диальдегида и ацилгидроперекисей, а также активность супероксиддисмутазы и каталазы традиционными методами.

**Результаты.** Установлено снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы в плазме крови крыс с хроническим болевым синдромом на 5-7 неделях эксперимента. Моделирование экспериментального пародонтита сопровождалось повышением содержания малонового диальдегида и ацилгидроперекисей, а также падением активности супероксиддисмутазы и каталазы на всем протяжении наблюдения (7-21 сутки). У животных с экспериментальным пародонтитом на фоне предварительного сформированного хронического болевого синдрома установлено увеличение концентрации малонового диальдегида и падение активности обоих антиоксидантных ферментов на 7 сутки эксперимента.

**Заключение.** Развитие экспериментального пародонтита на фоне хронического болевого синдрома сопровождается более значительным нарушением прооксидантно-антиоксидантного баланса в раннем периоде заболевания, что проявляется повышением концентрации малонового диальдегида и снижением активности антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы и каталазы, в плазме крови.

**Ключевые слова:** пародонтит, хронический болевой синдром, перекисное окисление липидов, антиоксидантные ферменты

**DISTURBANCES IN PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE IN CHRONIC PAIN SYNDROME AND EXPERIMENTAL PERIODONTITIS**

Brusentsova A.E., Lyashev Y.D., Tsygan N.V., Liashev A.Y.

<sup>1</sup>Kursk State Medical University, 3, Karl Marx St., 305041, Kursk, Russia<sup>2</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, letter G, 6, Akad. Lebedeva St., 194044, Saint-Petersburg, Russia<sup>3</sup>Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute", 1, Mcr. Orlova rosha, 188300, Gatchina, Leningrad region., Russia*Abstract*

**Objective.** To clear up the content of malonic dialdehyde and acylhydroperoxides as well as the activity of antioxidant enzymes in rats with chronic pain syndrome and experimental periodontitis.

**Methods.** Experimental periodontitis was simulated according to the method proposed by Volozhin A.I. and Vinogradova S.I. Chronic pain syndrome was simulated by bilateral ligation of sciatic nerves in the middle of third of the thigh. Vistar rats were taken out of the experiment by overdosage of narcosis and

the content of malonic dialdehyde and acylhydroperoxides as well as the activity of superoxide dismutase and catalase were determined in blood plasma by traditional methods.

**Results.** The decrease in the activity of superoxide dismutase and catalase in the blood plasma of rats with chronic pain syndrome at 5-7 weeks of the experiment was established. The simulation of the experimental periodontitis was accompanied by an increase in the content of malonic dialdehyde and acylhydroperoxides as well as the drop in the activity of superoxide dismutase and catalase throughout the observation period (7-21 days). In animals with experimental periodontitis and preliminary formed chronic pain syndrome an increase in the concentration on malonic dialdehyde and a decrease in the activity of both antioxidant enzymes were found on the 7<sup>th</sup> day of the experiment.

**Conclusion.** The development of experimental periodontitis on the background of chronic pain syndrome is accompanied by more significant disturbances in prooxidant-antioxidant balance in the early period of the disease, which manifests itself by the increase in the concentration of malonic dialdehyde and the decrease in the activity of antioxidant enzymes: superoxide dismutase and catalase, in the blood plasma.

*Keywords:* periodontitis, chronic pain syndrome, lipid peroxidation, antioxidant enzymes

## Введение

Несмотря на успехи, достигнутые в профилактике и лечении хронического генерализованного пародонтита, он по-прежнему остается одним из наиболее частых заболеваний оро-фасциальной области, частота встречаемости которого достигает 75% у лиц старшего возраста [5]. При этом пародонтит не только снижает качество жизни пациентов, но и является фактором, отягощающим течение соматической патологии [7, 10]. При этом и соматические заболевания оказывают негативное влияние на течение пародонтита. Хронический болевой синдром, вызванный различными причинами, является одной из наиболее частых форм патологии у пациентов средней и старшей возрастных групп. Его частота по данным разных исследователей составляет у лиц 40-50 лет 35-50%, а в старшей возрастной группе достигает 90% [9]. Широкая распространенность пародонтита и болевых синдромов делают актуальным исследование влияния хронической боли на течение пародонтита.

Одним из ведущих механизмов повреждения при воспалительных заболеваниях и болевых синдромах является нарушение прооксидантно-антиоксидантного баланса, избыточное формирование активных форм кислорода и активация перекисного окисления липидов [8]. В связи с вышесказанным исследование нарушений прооксидантно-антиоксидантного баланса при сочетании хронического болевого синдрома и экспериментального пародонтита представляет несомненный интерес.

Цель исследования – изучить содержание малонового диальдегида (МДА) и ацилгидроперекисей (АГП), а также активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы у крыс с хроническим болевым синдромом и экспериментальным пародонтитом.

## Методика

Исследования выполнены на 116 крысах-самцах Вистар массой 180-220 г. Лабораторных животных содержали в стандартных условиях при свободном доступе к пище и воде. Исследования выполнены с соблюдением положений, изложенных в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к лабораторным животным (2000 г.), директивы Европейского сообщества (86/609ЕС), Правил надлежащей лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 199н от 01.04.2016 г.) и Межгосударственными стандартами ГОСТ 33215-2014, ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными». Выполнение экспериментов одобрено Региональным этическим комитетом (протокол заседания секции доклинических исследований РЭК № 2 от 19.10.2020 г.).

Интактную группу составили 8 крыс. Остальные животные были разделены на следующие экспериментальные группы: 1) крысы с хроническим болевым синдромом (18 особей); 2) ложнопериорированные животные (18 особей); 3) крысы с экспериментальным пародонтитом (24 особи); 4) ложнопериорированные животные с экспериментальным пародонтитом (24 особи); 5) крысы с экспериментальным пародонтитом и хроническим болевым синдромом (24 особи).

Экспериментальный пародонтит моделировали по методу, предложенному Воложиным А.И. и Виноградовой С.И. (1990) [1]. Наркотизированным животным (внутрибрюшинное введение хлоралгидрата в дозе 400 мг/кг массы тела) на резцы нижней челюсти накладывали шелковую нить в виде восьмерки с последующим погружением лигатуры в зубодесневой желобок и ее фиксацией дополнительными узлами. Нить оставляли на 14 дней, а затем удаляли. Крыс выводили из эксперимента на 7, 14 и 21 сутки после снятия нити передозировкой наркоза.

При моделировании хронического болевого синдрома наркотизированным крысам выполняли двустороннюю перевязку седалищных нервов в средней трети бедра [3]. Через 2 недели после операции рана полностью заживала, и животных использовали в дальнейших экспериментах. Ложнооперированным животным выполняли аналогичную операцию без перевязки седалищных нервов. Ложнооперированных крыс и животных с хроническим болевым синдромом выводили из эксперимента через 5, 6 и 7 недель после проведения операции. Выбор указанных сроков обусловлен протоколом эксперимента по изучению развития экспериментального пародонтита у крыс с хроническим болевым синдромом. Крысам с хроническим болевым синдромом и ложнооперированным животным экспериментальный пародонтит моделировали через 2 недели после выполнения соответствующей операции.

После выведения животных из эксперимента у них забирали кровь и определяли в плазме концентрации промежуточных (АГП) и конечных продуктов (МДА) перекисного окисления липидов, а также активность антиоксидантных ферментов: СОД и каталазы, традиционными методами [4]. Уровень АГП в образце определяли спектрофотометрически в гептановом слое при длине волны 233 нм против контрольной пробы и выражали в условных единицах. Для определения МДА проводили реакцию со смесью тиобарбитуровой и уксусной кислот, а затем после инкубации измеряли оптическую плотность при 532 нм и рассчитывали количество МДА в мкмоль/л плазмы. Активность СОД определяли спектрофотометрическим методом, основанным на определении степени торможения реакции восстановления нитросинего тетразолия. За условную единицу активности фермента принимали 50% торможение реакции восстановления нитросинего тетразолия. Активность каталазы определяли методом, основанным на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс. Интенсивность окраски измеряли фотометрически при 410 нм. Активность каталазы выражали в мкат/мл плазмы.

При статистической обработке полученных результатов нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка, а гомогенность дисперсий по критерию Левена. Проверку статистических гипотез проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Применение непараметрической статистики было связано с небольшим размером выборок, разным характером распределения в вариационных рядах и неравенством дисперсий при сравнении групп. Материал представлен как медиана (Me) нижний (Q1) и верхний (Qu) квартили. В ходе проведения статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при  $p \leq 0,05$ . Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения MS Excel и Statistica 10.

## Результаты исследования и их обсуждение

В группе ложнооперированных крыс не установлено изменений содержания МДА и АГП, а также активности СОД и каталазы в плазме крови (табл.).

Моделирование хронического болевого синдрома не сопровождалось изменением концентрации промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, однако активность антиоксидантных ферментов статистически достоверно снижалась на 5-7 неделях наблюдения ( $p < 0,05$ ) по сравнению с интактными животными. Так, на 5 неделе после выполнения двусторонней перевязки седалищных нервов установлено падение активности СОД на 23,4%, а каталазы – на 14,9%. На 6-7 неделях эксперимента указанная тенденция сохранялась: на 6 неделе уменьшение активности СОД составило 22,5% ( $p < 0,05$ ), а на 7 неделе – 22,1% ( $p < 0,05$ ). Активность каталазы снизилась на 10,0% и 15,4% ( $p < 0,05$ ) соответственно на 6 и 7 неделях эксперимента.

У крыс с экспериментальным пародонтитом в плазме крови концентрация промежуточных и конечных метаболитов перекисного окисления липидов оказалась статистически достоверно выше, а активность исследованных антиоксидантных ферментов достоверно ниже на протяжении всего эксперимента (7-21 сутки) по сравнению с интактными крысами ( $p < 0,05$ ). Так, на 7 сутки содержание МДА и АГП в плазме крови увеличилось в 2,0 и 1,9 раза соответственно ( $p < 0,05$ ).



Активность СОД и каталазы снизилась на 30,6% и 21,7% ( $p < 0,05$ ). На 14-21 сутки концентрации МДА и АГП хотя и снижались, но оставались выше, чем аналогичные показатели у интактных крыс (на 14 сутки: МДА на 70,3% и АГП в 2,1 раза; на 21 сутки: МДА на 33,3% и АГП на 67,9% ( $p < 0,05$ )).

В группе ложнооперированных крыс с экспериментальным пародонтитом не установлено статистически достоверных различий в содержании продуктов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов по сравнению с группой экспериментальный пародонтит ( $p > 0,05$ ).

Таблица. Содержание продуктов ПОЛ и активность антиоксидантных ферментов у крыс с экспериментальным пародонтитом и хроническим болевым синдромом в плазме крови

Показатель Группа	Срок эксперимента, количество животных	Концентрация малонового диальдегида, мкмоль/л	Концентрация ацилгидроперекисей, у.е.	Активность супероксиддисмутазы, у.е.	Активность каталазы, мкат/мл
Интактная группа		13,5[12,7; 14,4]	5,3[4,7; 6,0]	22,2[20,6; 23,7]	22,1[21,0; 23,8]
Хронический болевой синдром	5 недель, n=6	13,5[12,7; 14,0]	5,2[4,2; 5,7]	17,0[15,9; 17,6]x	18,8[17,9; 20,5]x
	6 недель, n=6	14,0[13,6; 14,2]	5,4[4,8; 5,8]	17,2[16,4; 17,8]x	19,9[19,4; 20,7]x
	7 недель, n=6	13,0[12,7; 13,8]	5,1[4,8; 5,8]	17,3[16,8; 18,3]x	18,7[17,8; 19,6]x
Ложнооперированные крысы	5 недель, n=6	12,9[11,8; 14,2]	5,2[4,9; 5,9]	22,7[21,5; 22,9]	22,3[21,3; 23,7]
	6 недель, n=6	13,5[12,7; 14,2]	5,5[4,4; 5,8]	22,5[21,2; 23,7]	22,0[20,5; 22,9]
	7 недель, n=6	12,8[11,6; 14,7]	5,8[4,4; 6,1]	22,2[20,8; 24,3]	22,6[20,7; 23,5]
Экспериментальный пародонтит	7 суток, n=8	27,3[26,0; 28,6]x	10,2[9,8; 10,8]x	15,4[14,8; 16,1]x	17,3[16,8; 18,5]x
	14 суток, n=8	23,0[21,1; 24,3]x	11,2[10,4; 12,0]x	15,5[14,9; 16,5]x	17,5[16,9; 18,8]x
	21 сутки, n=8	18,0[17,0; 18,9]x	8,9[8,0; 10,8]x	15,9[14,5; 16,3]x	17,7[16,2; 20,0]x
Экспериментальный пародонтит у ложнооперированных крыс	7 суток, n=8	27,2[25,8; 29,5]x	11,1[9,9; 11,7]x	15,4[14,1; 16,6]x	17,1[16,3; 18,4]x
	14 суток, n=8	22,0[20,1; 23,2]x	11,0[10,1; 12,1]x	15,8[14,3; 16,7]x	18,4[17,0; 18,9]x
	21 сутки, n=8	17,4[15,8; 19,6]x	9,3[8,8; 10,5]x	16,1[14,6; 16,9]x	18,3[16,2; 19,8]x
Экспериментальный пародонтит при хроническом болевом синдроме	7 суток, n=8	30,9[28,5; 32,3]*	12,2[11,0; 13,3]	13,7[12,3; 15,3]*	15,2[14,6; 16,5]*
	14 суток, n=8	22,5[20,6; 24,2]	10,4[9,8; 11,4]	14,8[14,1; 15,7]	17,9[16,1; 18,9]
	21 сутки, n=8	17,6[17,1; 19,0]	10,1[8,8; 11,6]	15,8[14,1; 16,4]	18,2[17,4; 20,2]

Примечание: x –  $p < 0,05$  по сравнению с интактной группой; \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой экспериментальный пародонтит

У крыс, которым моделировали экспериментальный пародонтит на фоне предварительно сформированного хронического болевого синдрома, статистически достоверные различия концентраций МДА и АГП, а также активности СОД и каталазы установлены только на 7 сутки после окончания моделирования пародонтита ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой экспериментальный пародонтит: содержание МДА выше на 13,2%, АГП – на 19,6%, активность каталазы ниже на 12,1%. Хотя активность СОД была меньше аналогичного показателя в группе экспериментальный пародонтит на 11,0%, различия не являются статистически достоверными ( $p > 0,05$ ). На 14-21 сутки исследованные показатели у крыс с экспериментальным пародонтитом на фоне предварительного сформированного хронического болевого синдрома достоверно не отличались от аналогичных значений в группе экспериментальный пародонтит.

Результаты исследования подтверждают ранее полученные экспериментальные и клинические данные о накоплении продуктов перекисного окисления липидов и снижении активности антиоксидантных ферментов в плазме крови крыс с экспериментальным пародонтитом и у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом [4, 6]. Активация свободнорадикального окисления при воспалении пародонта обусловлена усилением продукции активных форм кислорода фагоцитами («респираторный взрыв»), нарушением функционирования митохондрий в условиях гипоксии, истощением антиоксидантных систем [2]. Подавление активности СОД объясняется, по-видимому, ингибирующим влиянием избыточного количества метаболитов перекисного окисления липидов, в первую очередь МДА, а также усилением процесса гликирования молекулы фермента. Падение активности каталазы обусловлено, по нашему мнению, нарушением продукции фермента активированными клетками в результате накопления избыточного количества свободных радикалов.

Аналогичные механизмы, по-видимому, лежат в основе снижения активности СОД и каталазы при хроническом болевом синдроме (5-7 недели). Известно, что стресс, возникающий при болевом воздействии, сопровождается активацией перекисного окисления липидов и падением активности

антиоксидантных ферментов [12]. В нашем исследовании не установлено повышения концентрации МДА и АГП в крови у крыс с хроническим болевым синдромом, что связано, по нашему мнению, с повышением активности иных антиоксидантных механизмов, в частности увеличением образования так называемых «ловушек» свободных радикалов.

Повышение содержания продуктов перекисного окисления липидов и снижение активности каталазы у крыс с экспериментальным пародонтитом и предварительно сформированным хроническим болевым синдромом по сравнению с группой экспериментальный пародонтит установлено в нашем исследовании только на начальном этапе развития пародонтита (7 сутки). Это объясняется, истощением активности фермента при предварительном формировании хронического болевого синдрома, а в дальнейшем развитие компенсаторных механизмов предупреждает падение активности каталазы и накопление МДА и АГП.

## Выводы

1. Развитие хронического болевого синдрома вызывает снижение активности СОД и каталазы в плазме крови на 5-7 неделях эксперимента, что объясняется подавлением активности ферментов в условиях стресс-индуцированного усиления свободнорадикального окисления.
2. У крыс с экспериментальным пародонтитом установлено повышение содержания МДА и АГП, а также падение активности СОД и каталазы на протяжении 7-21 суток наблюдения, что обусловлено повышением активности фагоцитов и формированием комплекса нарушений, стимулирующих свободнорадикальное окисление при воспалении пародонта.
3. У животных с экспериментальным пародонтитом и предварительно сформированным хроническим болевым синдромом показано повышение концентрации МДА и падение активности антиоксидантных ферментов в плазме крови на 7 сутки эксперимента в результате комбинированного воздействия патологических процессов, сопровождающихся активацией перекисного окисления липидов.

## Литература (references)

1. Воложин А.И., Виноградова С.И. Моделирование и лечение воспаления в пародонте // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1990. – №6. – С. 49-51. [Volozhin A.I., Vinogradova S.I. *Pathologicheskaya fiziologiya i jeksperimental'naya terapiya*. Pathological physiology and experimental therapy. – 1990. – №6. – P. 49-51. (in Russian)]
2. Горбачева И.А., Орехова Л.Ю., Сычева Ю.А. и др. Роль гипоксии и процессов перекисного окисления в патогенезе гипертонической болезни и воспалительных заболеваний пародонта // Пародонтология. – 2010. – Т.15, №3(56). – С. 6-8. [Gorbacheva I.A., Orehova L.Yu., Sycheva Yu.A. i dr. *Parodontologiya*. Periodontology. – 2010. – V.15, N3(56). – P. 6-8. (in Russian)]
3. Котиева И.М., Франциянц Е.М., Каплиева И.В. и др. Влияние хронической боли на некоторые метаболические процессы в коже самок мышей // Российский журнал боли. – 2018. – №4. – С. 46-54. [Kotiyeva I.M., Frantsiyants E.M., Kapliyeva I.V. i dr. *Rossiiskii Zhurnal boli*. Russian Journal of Pain. – 2018. – N4. – P. 46-54. (in Russian)]
4. Кутепов И.В., Ляшев Ю.Д., Артюшкова Е.Б. и др. Влияние аналогов индолицидина на прооксидантно-антиоксидантный баланс крыс с острым пародонтитом // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2019. – №1. – С. 51-56. [Kutepov I.V., Lyashev Y.D., Artyushkova E.B. i dr. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik "Chelovek i ego zdorov'ye"*. Kursk scientific-practical bulletin "Man and his health". – 2019. – N1. – P. 51-56. (in Russian)]
5. Леонтьев В.К., Фаустов Л.А., Галенко-Ярошевский П.А., Попков В.Л. Хронический генерализованный пародонтит: клиническая и экспериментальная фармакотерапия метаболическими корректорами. – Краснодар: Просвещение-Юг, 2012. – 404 с. [Leontiev V.K., Faustov L.A., Galenko-Yaroshevskiy P.A., Popkov V.L. *Chronicheskii generalizovanniy parodontit: klinicheskaya i jeksperimental'naya farmakoterapiya metabolicheskimi korrektorami*. Chronic generalized periodontitis: clinical and experimental pharmacotherapy by metabolic correctors. – Krasnodar: Prosvesheniye-Yug, 2012. – 404 p. (in Russian)]
6. Локтионов А.Л., Конопля А.И., Лунев М.А., Караулов А.В. Иммунные и оксидантные нарушения в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта // Иммунология. – 2015. – Т.36, №5. – С. 319-328. [Loktionov A.L., Konoplya A.I., Lunyov M.A., Karaulov A.V. *Immunologiya*. Immunology. – 2015. – V.36, N5. – P. 319-328. (in Russian)]

7. Цепов Л.М., Николаев А.И., Нестерова М.М. и др. Множественные хронические системные заболевания и патология пародонта // Пародонтология. – 2019. – Т.24, №2. – С. 127-131. [Tsepov L.M., Nikolaev A.I., Nesterova M.M. i dr. *Parodontologiya*. Periodontology. – 2019. – V.24, N2. – P. 127-131. (in Russian)]
8. Asle-Rousta M., Amini R., Aghazadeh S. Carvone suppresses oxidative stress and inflammation in the liver of immobilised rats // Archives of Physiology and Biochememistry. – 2020. – N3. – P. 1-6.
9. Nicholas M., Vlaeyen J.W.S., Rief W. et al. The IASP Taskforce for the Classification of Chronic pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain // PAIN. – 2019. – V.160, N1. – P. 28-37.
10. Sanz M., Marco Del Castillo A., Jepsen S. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report // Journal of Clinical Periodontology. – 2020. – V.47, N3. – P. 268-288.

### Информация об авторах

*Брусенцова Анна Евгеньевна* – ассистент кафедры терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: brusentsovaanna81@yandex.ru

*Ляшев Юрий Дмитриевич* – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ylyashev@yandex.ru

*Цыган Николай Васильевич* – доктор медицинских наук, доцент, заместитель начальника кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, ведущий научный сотрудник НИЦ «Курчатовский институт» – Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова. E-mail: 1860n@mail.ru

*Ляшев Андрей Юрьевич* – клинический ординатор кафедры внутренних болезней ИНО ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. E-mail: andr.liashev@yandex.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.275.4

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.3

**НЕЙРОПЕПТИД АКТГ<sub>4-10</sub> УСКОРЯЕТ АДАПТАЦИЮ ПАЦИЕНТОВ К СТОМАТОЛОГИЧЕСКИМ ПРОТЕЗАМ**

© Пожилова Е.В., Аболмасов Н.Н., Новиков В.Е., Деревцова С.Н.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Оценить влияние нейропептида АКТГ<sub>4-10</sub> на процесс адаптации к полным съемным протезам пациентов с разными типами темперамента.

**Методика.** Проведено обследование и лечение пациентов (60-90 лет) обоего пола с тотальной адентией (исследование простое, слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое). Типы темперамента пациентов определяли путем анкетирования с использованием теста-опросника Г.Ю. Айзенка. Манипуляции с оценкой оральной стереогнозии (способность определять форму и геометрические размеры твердых объектов с помощью тактильных рецепторов тканей рта) и речевой функции (разборчивость речи) у пациентов проводили перед лечением, в день наложения протезов и на этапах адаптации к ним (7, 14, 30 сутки после протезирования).

**Результаты.** Среди первично и повторно протезируемых пациентов с полным отсутствием зубов отмечается практически равномерное распределение пациентов с сангвиническим, холерическим, меланхолическим и флегматическим типом темперамента. Однако соотношение числа пациентов одного темперамента при первичном либо повторном протезировании разное. Так, наибольшее количество пациентов, первично обратившихся за лечением, имело меланхолический тип темперамента (30%). Среди повторно протезируемых пациентов преобладал сангвинический тип темперамента (40%). Скорость адаптации пациентов с различными типами темперамента к полным съемным протезам различается. Быстрее всего адаптируются пациенты с холерическим и сангвиническим типом темперамента, флегматикам и меланхоликам требуется большее количество времени. Результаты речевых проб и оральной стереогнозии показали положительное влияние фармакологической коррекции нейропептидом АКТГ<sub>4-10</sub> (препарат семакс 0,1% капли назальные) на процесс функциональной и психологической адаптации первично протезируемых пациентов к полным съемным протезам независимо от типа темперамента.

**Заключение.** Фармакологическая коррекция процесса адаптации пациентов к стоматологическим протезам нейропептидом АКТГ<sub>4-10</sub> (препарат семакс 0,1% капли назальные) позволяет существенно улучшить качество адаптации и сократить ее продолжительность. При этом наблюдается положительное влияние на процесс привыкания к полным съемным протезам пациентов всех типов темперамента, что, возможно, связано с регулирующим влиянием нейропептида на деятельность нервных процессов в головном мозге.

*Ключевые слова:* нейропептид АКТГ<sub>4-10</sub>, семакс, адаптация, стоматологические протезы, типы темперамента

**NEUROPEPTIDE ACTH<sub>4-10</sub> ACCELERATES THE ADAPTATION OF PATIENTS TO DENTAL PROSTHESES**

Pozhilova E.V., Abolmasov N.N., Novikov V.E., Derevtsova S.N.

*Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

**Objective.** To evaluate the effect of neuropeptide ACTH<sub>4-10</sub> on the process of adaptation to complete removable prostheses in patients with different types of temperament.

**Methods.** Examination and treatment of patients (60-90 years old) was carried out both sexes with total adentia (a simple, blind, randomized, placebo-controlled study). The types of temperament of the patients were determined by means of a questionnaire using a questionnaire by G.Y. Aizenka. Manipulations with

the assessment of oral stereognosia (the ability to determine the shape and geometric dimensions of solid objects using tactile receptors of the oral tissues) and speech function (speech intelligibility) in patients were performed before treatment, on the day of prosthetics and at the stages of adaptation to them (7, 14, 30 days after prosthetics).

**Results.** Among the primary and re-prosthetic patients with complete absence of teeth, there is an almost uniform distribution of patients with sanguine, choleric, melancholic and phlegmatic temperament types. However, the ratio of the number of patients of the same temperament during primary or repeated prosthetics is different. Thus, the largest number of patients who initially applied for treatment had a melancholic type of temperament (30%). The sanguine type of temperament prevailed among the re-prosthetic patients (40%). The speed of adaptation of patients with different types of temperament to complete removable prostheses varies. Patients with choleric and sanguine temperament adapt the fastest, phlegmatic and melancholic people need more time. The results of speech tests and oral stereognosy showed a positive effect of pharmacological correction with ACTH<sub>4-10</sub> neuropeptide (semax 0.1% nasal drops) on the process of functional and psychological adaptation of primary prosthetic patients to complete removable prostheses, regardless of the type of temperament.

**Conclusions.** Pharmacological correction of the process of adaptation of patients to dental prostheses with neuropeptide ACTG<sub>4-10</sub> (semax 0.1% nasal drops) can significantly improve the quality of adaptation and shorten its duration. At the same time, there is a positive effect on the process of getting used to complete removable prostheses in patients of all types of temperament, which may be due to the regulatory effect of neuropeptide on the activity of nervous processes in the brain.

*Keywords:* neuropeptide ACTH<sub>4-10</sub>, semax, adaptation, dental prostheses, types of temperament

## Введение

Современные технологии в стоматологии позволяют проводить эффективное ортопедическое лечение, изготавливать и устанавливать высококачественные стоматологические конструкции с учетом индивидуальных параметров состояния зубочелюстной системы пациентов. Однако успешно проведенное лечение не всегда приводит к восстановлению полной функциональной активности и психологического комфорта пациента [3, 20]. Иногда даже при качественно изготовленных протезах привыкание к ним проходит довольно длительно и у разных людей может существенно различаться. В развитии адаптационного процесса условно можно выделить две взаимосвязанные его части: психологическую и функциональную. Психологическая адаптация довольно лабильна, во многом зависит от функциональной активности ЦНС и типа высшей нервной деятельности (психологический статус). Функциональная адаптация (произношение речи, пережевывание пищи, движение мимической мускулатуры) протекает сложнее и требует существенной перестройки привычных двигательных стереотипов с учетом новой ортопедической конструкции. Подобная психофизиологическая перестройка проходит длительно и определяется скоростью протекания нервных процессов [18].

Для оптимизации процесса привыкания к стоматологическим протезам используются различные подходы. Предпринимаются попытки воздействия на местные и системные факторы регуляции реакций адаптации с помощью различных фармакологических средств, в том числе обладающих противовоспалительной [8, 19], антиоксидантной и антигипоксантаминой активностью [4], воздействующих на митохондриальные мишени [5, 9, 11]. Средства фармакологической коррекции, применяемые в настоящее время, не дают гарантии успешной адаптации к полным съемным протезам каждому пациенту, поскольку процесс привыкания индивидуален и требует оценки не только стоматологического статуса, но и личностных характеристик пациента [12, 17]. Исходя из вышесказанного, вопросы фармакологической коррекции процесса адаптации к полным съемным протезам остаются актуальными и практически значимыми. Поиск новых средств и методов фармакологической коррекции, которые способны упростить и ускорить процесс адаптации к полным съёмным протезам, представляется перспективным направлением исследований в фармакологии и стоматологии.

Цель исследования: Оценить влияние нейрпептида АКГГ<sub>4-10</sub> на процесс адаптации к полным съёмным протезам пациентов с разными типами темперамента.

## Методика

На базе ОГАУЗ «Смоленская областная клиническая стоматологическая поликлиника» было проведено обследование и курация пациентов с полным отсутствием зубов на обеих челюстях. На первом этапе у всех пациентов (первично и повторно протезируемых) определяли тип темперамента. Анкетирование пациентов для определения типа темперамента проводилось с использованием теста-опросника Г.Ю. Айзенка в модификации И.Н. Гильяшевой [2]. Опрос проводили сразу после первичного обследования пациента. Пациенту предлагалось, не задумываясь, ответить на вопросы теста «да» или «нет». Результаты анкеты интерпретировались врачом после приема больного, опираясь на ключ теста. Затем из первично протезируемых пациентов формировались группы для изучения процесса адаптации. В качестве критериев, по которым проводился отбор больных, использовались: первичное протезирование полными съемными протезами, полное отсутствия зубов на верхней и нижней челюсти с I, II типом атрофии альвеолярного отростка (части) по Оксману И.М. и I типом слизистой оболочки по Суппли, пожилой и старческий (60-90) возрастной период по ВОЗ. В качестве метода формирования выборочной совокупности в данном клиническом исследовании была использована целенаправленная выборка (выбор типичных элементов по установленным критериям) с применением простого случайного отбора. Проведенное исследование является простым слепым рандомизированным, плацебо-контролируемым. Каждым пациентом подписывалось «Добровольное информированное согласие на участие в исследовании». Обследование и лечение пациентов проводилось в соответствии с протоколом, утвержденным постановлением №15 Совета Ассоциации общественных объединений «Стоматологическая Ассоциация России» от 30 сентября 2014 года, принятым для пациентов с диагнозом «Полное отсутствие зубов, потеря зубов вследствие несчастного случая, удаления или локализованного пародонтита».

Все пациенты, первично протезируемые полными съемными зубными протезами, были разделены на три группы. Первую основную группу составили 40 пациентов, которым проводилась фармакологическая коррекция процесса адаптации нейропептидом АКТГ<sub>4-10</sub> (препарат семакс 0,1% капли назальные, АО ИНПЦ «Пептоген», Россия) [14]. Во 2 группе исследования (20 человек) фармакологическая коррекция проводилась 0,9% раствором натрия хлорида (капли назальные). В 3 группе сравнения (20 человек) фармакологическая коррекция не проводилась. Включение пациентов в 1, 2 группы исследования или группу сравнения определялось согласно протоколу рандомизации пациентов в группы с последующим присвоением определенного номера карте обследования. При распределении пациентов на группы использовали метод компьютерной рандомизации. Распределение пациентов по типу темперамента в каждой из групп было пропорциональным, т.е. в первой основной группе по 10 человек с определенным типом темперамента; во 2 группе и группе сравнения по 5 человек с холерическим, сангвиническим, флегматическим, меланхолическим типом темперамента.

Первый прием препарата демонстрировался пациенту после наложения протеза в стоматологическом кресле. В каждый носовой ход вносили по 2 капли препарата. Далее пациенту было рекомендовано закапать препарат через 2 часа, затем аналогичным образом в течение последующих 5 дней с введением препарата двукратно в первой половине дня.

Манипуляции с оценкой оральной стереогнозии и речевой функции у пациентов всех групп проводили перед лечением, в день наложения протезов и на этапах адаптации к ним (7, 14, 30 сутки после протезирования). Оральная стереогнозия позволяет оценить способность определять форму и геометрические размеры твердых объектов с помощью тактильных рецепторов тканей рта (время в секундах). Для проведения оральной стереогнозии нами применялся несколько видоизмененный метод Ландта [7]. Для определения речевой функции мы применяли аудиторский метод Н.Б. Покровского с использованием слоговых таблиц З.В. Лудилиной [6]. Речь пациента фиксировалась на диктофон. Разборчивость речи определяли по формуле:

$$S (\%) = \frac{M}{N} \times 100\%, \text{ где}$$

S – слоговая разборчивость речи в %, M – количество правильно воспроизводимых слогов, N – общее количество слогов в речевом обороте.

Интерпретацию показателей проводили следующим образом: 40% – речь неразборчивая; 40-55% – удовлетворительно разборчивая; 56-80% – хорошо разборчивая; 80% и более – отлично разборчивая.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась на персональном компьютере в операционной среде WINDOWS 10 с помощью программного обеспечения EXCEL (Microsoft Office 2010). Был произведен компонентный анализ выборочных распределений в исследуемых группах и рассчитаны значения средней оценки для каждого компонента и стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). При проверке гипотезы на нормальность распределения использовали известный критерий

Шапиро-Вилкса. С помощью непараметрических методов анализа проведен расчет соответствующих критериев (для независимых выборок U-критерий Манна-Уитни, для зависимых выборок Т-критерий Вилкоксона). Различия между показателями являются значимыми, если  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

При анализе результатов анкетирования по типам темперамента выявлено практически равномерное распределение всех обследуемых пациентов. Однако соотношение числа пациентов одного темперамента при первичном либо повторном протезировании разное в каждой группе (табл. 1). Так, наибольшее количество пациентов, первично обратившихся за лечением, имело меланхолический тип темперамента (30%), немного меньше – флегматический (25%), тогда как число пациентов, обратившихся повторно, в этих группах минимальное (15% и 18% соответственно). Среди повторно протезируемых пациентов преобладали сангвинический тип темперамента (40%) и холерический (27%).

Таблица 1. Распределение первично и повторно протезируемых пациентов с полным отсутствием зубов по типам темперамента

Вид протезирования	Количество пациентов	Тип темперамента			
		сангвиник	холерик	меланхолик	флегматик
Первичное	92	20 (22%)	21 (23%)	28 (30%)	23 (25%)
Повторное	45	18 (40%)	12 (27%)	7 (15%)	8 (18%)
Итого	137	38 (28%)	33 (24%)	35 (25%)	31 (23%)

Результаты исследования речевой функции представлены в табл. 2. Из таблицы следует, что разборчивость речи у пациентов всех исследуемых групп до протезирования была достоверно выше по сравнению с данными, полученными в день наложения протезов. Спустя 1-2 недели после наложения протезов результаты речевых проб достигают значений, регистрируемых до лечения. А через месяц после наложения протезов значительно превосходят данные до лечения, разборчивость речи во всех исследуемых группах становится лучше и составляет  $90,88 \pm 0,95\%$ ,  $86,35 \pm 1,82\%$ ,  $84,75 \pm 1,31\%$  в 1, 2 и группе сравнения соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2. Результаты речевых проб пациентов исследуемых групп

Срок наблюдения	Разборчивость речи, %		
	Группа сравнения (n=20)	2 группа (NaCl, n=20)	1 группа (семакс, n=40)
До лечения	$67,10 \pm 1,17$	$68,95 \pm 0,95$ $p_1 > 0,05$	$75,73 \pm 1,26$ $p_1 > 0,05$
День наложения протезов	$51,25 \pm 1,17$ $p < 0,05$	$52,05 \pm 1,24$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$60,35 \pm 0,53$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
Через 1 неделю	$65,10 \pm 0,80$ $p > 0,05$	$64,35 \pm 0,85$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	$73,03 \pm 0,72$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Через 2 недели	$68,4 \pm 1,1$ $p > 0,05$	$72,35 \pm 0,95$ $p > 0,05$ $p_1 > 0,05$	$78,08 \pm 0,57$ $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Через 1 месяц	$84,75 \pm 1,31$ $p < 0,05$	$86,35 \pm 1,82$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$90,88 \pm 0,95$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примечание. Достоверность различий (критерий U-Манна-Уитни для независимых выборок): p – с данными до лечения соответствующей группы,  $p_1$  – с группой сравнения в соответствующий период наблюдения

Анализируя результаты речевых проб, можно отметить, что на этапе наложения протезов у пациентов исследуемых групп речь определялась как «удовлетворительная», и составляла  $51,25 \pm 1,17\%$  в группе сравнения,  $52,05 \pm 1,24\%$  во 2 группе и  $60,35 \pm 0,53\%$  в 1 группе. Отсутствие

статистически значимых отличий на этом этапе можно объяснить одинаковым методом ортопедического лечения пациентов всех исследуемых групп, отличия лишь в проведении фармакологической коррекции в 1 и 2 исследуемых группах, которая еще не успела оказать ожидаемый эффект на адаптацию к протезам.

Через неделю после наложения протезов разборчивость речи пациентов всех групп повысилась, однако лучшие результаты показали пациенты 1 основной группы –  $73,03 \pm 0,72\%$  против  $65,10 \pm 0,80\%$  в группе сравнения и  $64,35 \pm 0,85\%$  во 2 группе ( $p_1 < 0,05$ ). Через две недели после завершения ортопедического лечения наилучшие результаты также показала 1 группа исследования –  $78,08 \pm 0,57\%$ , а во 2 и группе сравнения эти показатели значительно ниже и составляют  $72,35 \pm 0,95\%$  и  $68,4 \pm 1,1\%$  соответственно ( $p_1 < 0,05$ ). Через 1 месяц фонетическая адаптация во всех группах улучшается и разборчивость речи определяется как «отличная», данные статистически не различаются между собой ( $p_1 > 0,05$ ), хотя в 1 исследуемой группе она все-таки несколько выше.

При анализе результатов речевых проб пациентов исследуемых групп нам не удалось определить значимых различий в зависимости от типа темперамента пациентов. Вероятно, это связано с тем, что скорость фонетической адаптации в большей мере зависит от качества изготовления протеза и желания самого пациента в налаживании процесса фонетической адаптации. Вместе с тем, полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии нейропептида АКТГ<sub>4-10</sub> на скорость и качество фонетической адаптации к полным съемным протезам. При проведении оральной стереогнозии у пациентов исследуемых групп до протезирования (исходные данные) наблюдались похожие между собой результаты (табл. 3).

Таблица 3. Результаты стереогнозии тканей рта пациентов исследуемых групп в разные сроки наблюдения (время в секундах)

Группы пациентов	Сроки наблюдения				
	Исходные данные (до лечения)	День наложения протезов	Через 1 неделю	Через 2 недели	Через 1 месяц
Группа сравнения, n=20	$16,10 \pm 0,99$	$49,9 \pm 1,56$ $p < 0,05$	$44,85 \pm 1,36$ $p < 0,05$	$40,05 \pm 1,41$ $p < 0,05$	$29,70 \pm 1,19$ $p < 0,05$
2 группа (NaCl, n=20)	$15,85 \pm 0,96$ $p_1 > 0,05$	$49,6 \pm 1,46$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$44,05 \pm 1,39$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$39,15 \pm 1,46$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$28,9 \pm 1,15$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$
1 группа (семакс, n=40)	$15,98 \pm 0,65$ $p_1 > 0,05$	$48,1 \pm 1,09$ $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$	$29,5 \pm 0,66$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$24,7 \pm 0,86$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	$18,95 \pm 0,75$ $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примечание. Достоверность различий (критерий U-Манна-Уитни для независимых выборок): p – с данными до лечения соответствующей группы, p<sub>1</sub> – с группой сравнения в соответствующий период наблюдения

При обработке результатов, полученных в день наложения протезов, также не выявлено значимых отличий между показателями исследуемых опытных групп пациентов ( $p_1 > 0,05$ ). Через неделю после наложения протезов наибольшее время на определение образцов уходило у пациентов группы сравнения и 2 исследуемой группы ( $44,85 \pm 1,36$  сек и  $44,05 \pm 1,39$  сек соответственно), между данными в этих независимых группах не получено значимых отличий ( $p_1 > 0,05$ ). Пациенты 1 группы исследования справлялись с задачей быстрее других ( $29,5 \pm 0,66$  сек), результаты значительно отличаются от данных 2 и группы сравнения ( $p_1 < 0,05$ ). Через 2 недели и 1 месяц после наложения протезов во всех группах отмечается существенное уменьшение времени, необходимого для определения формы фигурок, и особенно улучшилась способность распознавания объектов у пациентов 1 группы ( $24,7 \pm 0,86$  сек и  $18,95 \pm 0,75$  сек через 2 недели и 1 месяц соответственно). Различия между показателями времени в соответствии с критерием для зависимых выборок (Т-критерий Вилкоксона) являются значимыми ( $p < 0,05$ ). Если сравнить показатели 1 группы, полученные в день наложения протезов ( $48,1 \pm 1,09$  сек), и показатели спустя месяц исследования, то можно отметить более чем 2-х кратное снижение этого показателя ( $18,95 \pm 0,75$  сек). Полученные результаты позволяют заключить, что фармакологическая коррекция препаратом семакс (0,1% капли назальные) оказала положительное действие на процесс адаптации пациентов к съемным протезам.

В группе сравнения и 2 исследуемой группе также уменьшается время на распознавание объектов через 2 недели и 1 месяц соответственно, но в меньшей мере по сравнению с показателями 1 группы (Т-критерий Вилкоксона,  $p < 0,05$ ). При этом следует заметить, что результаты стереогнозии пациентов группы сравнения и 2 исследуемой группы как до лечения, так и на



этапах адаптации (наложение протезов, 1, 2 недели и 1 месяц после протезирования) статистически не отличаются между собой ( $p_1 > 0,05$ ). Это говорит о том, что проведенная фармакологическая коррекция физиологическим раствором (0,9% NaCl) во 2 исследуемой группе не оказала лечебного действия («плацебо» эффект).

Известно, что в процессе адаптации значительную роль играет тип темперамента пациента. Восстановление моторных актов в зубочелюстной системе в процессе адаптации к стоматологическим протезам контролируется ЦНС, а психологическая адаптация во многом обусловлена особенностями типа высшей нервной деятельности [1, 21].

Мы провели анализ результатов стереогнозии внутри групп исследования в зависимости от типов темперамента. Сравнение результатов обследования в соответствии с определенным типом темперамента внутри исследуемых групп показало аналогичную динамику изменений результатов стереогнозии во все сроки наблюдения. Приводим данные стереогнозии 1 основной группы исследования (табл. 4).

Из приведенных данных следует, что пациенты, имеющие холерический и сангвинический тип темперамента, затрачивали меньшее количество времени на распознавание фигур по сравнению с флегматиками и меланхоликами на всех этапах исследования. Динамика на уменьшение затраченного времени в группах оценена по критерию Вилкоксона и говорит о наличии достоверных различий в каждой зависимой выборке на протяжении всего периода исследования ( $p_1 < 0,05$ ). Критерий U-Манна-Уитни для независимых выборок свидетельствует об отсутствии значимых различий в значениях признака в группе холериков и сангвиников ( $p > 0,05$ ) на каждом этапе исследования. Но существуют значимые различия между показателями в группах холериков и сангвиников в сравнении с группами флегматиков и меланхоликов ( $p < 0,05$ ).

Таблица 4. Результаты стереогнозии тканей рта пациентов в зависимости от типа темперамента при применении препарата семакс (время в секундах)

Тип темперамента	Сроки наблюдения				
	Исходные данные	В день наложения протезов	Через 1 неделю	Через 2 недели	Через 1 месяц
Холерики (n=10)	14,6±0,90	44,4±1,18	28,2±0,94 $p_1 < 0,05$	22,1±0,98 $p_1 < 0,05$	17,4±0,97 $p_1 < 0,05$
Сангвиники (n=10)	14,4±1,08 $p > 0,05$	46,0±1,07 $p > 0,05$	28,2±1,29 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	22,7±1,26 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	17,4±0,90 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$
Флегматики (n=10)	17,0±1,11 $p < 0,05$	50,9±1,33 $p < 0,05$	30,9±1,19 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	27,1±0,86 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	20,5±1,66 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$
Меланхолики (n=10)	17,9±0,86 $p < 0,05$	51,1±1,19 $p < 0,05$	30,7±1,31 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	26,9±0,86 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	20,05±1,44 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примечание. Достоверность различий: p – с группой «холерики»,  $p_1$  – внутри группы с периодом наблюдения «в день наложения протезов»

Таким образом, среди первично и повторно протезируемых пациентов с полным отсутствием зубов на поликлиническом приеме отмечается практически равномерное распределение пациентов с сангвиническим, холерическим, меланхолическим и флегматическим типом темперамента (28, 24, 25 и 23% соответственно). Анализ результатов речевых проб и оральной стереогнозии показал положительное влияние фармакологической коррекции препаратом семакс (0,1% капли назальные) на функциональную и психологическую адаптации пациентов к протезам. Возможно, это связано с регулирующим влиянием препарата на нейрометаболические и нейромедиаторные процессы в мозге [22]. Являясь нейропептидом (АКТГ<sub>4-10</sub>), семакс может воздействовать на клеточные мишени, запускающие механизмы адаптации [10, 13, 15, 16].

Скорость адаптации пациентов с различными типами темперамента к полному съемным протезам различается. Пациенты, имеющие холерический и сангвинический тип темперамента, затрачивали меньшее количество времени на распознавание фигур по сравнению с флегматиками и меланхоликами на всех этапах исследования. Это, может быть, обусловлено тем, что холерики и сангвиники характеризуются подвижностью и лабильностью нервных процессов, что означает

свойство нервной системы достаточно быстро отвечать на полученные сигналы извне и переключаться с одного вида деятельности на другой. Известно, что типы высшей нервной деятельности пациентов могут оказывать влияние на процесс адаптации, а именно влиять на скорость обработки и восприятие внешних сигналов. Быстрее всего с этими задачами справляются пациенты с холерическим и сангвиническим типом темперамента, флегматикам и меланхоликам же требуется на обработку и восприятие информации большее количество времени.

Фармакологическая коррекция процесса адаптации пациентов к стоматологическим протезам препаратом семакс (0,1% капли назальные) позволяет существенно улучшить качество адаптации и сократить ее продолжительность. При этом семакс оказывает положительное влияние на процесс привыкания к полным съемным протезам пациентов всех типов темперамента, ускоряя его, что, возможно, связано с регулирующими свойствами препарата на активность нервных процессов в головном мозге.

## Выводы

1. Фармакологическая коррекция нейропептидом АКТГ<sub>4-10</sub> (препарат семакс 0,1% капли назальные) ускоряет процесс адаптации к полным съемным протезам пациентов всех типов темперамента.
2. По результатам оральной стереогнозии пациенты с сангвиническим и холерическим типом темперамента быстрее флегматиков и меланхоликов ( $p < 0,05$ ) адаптируются к полным съемным протезам.

## Литература (references)

1. Борунов А.С., Прялкин С.В. Возможности адаптации пациентов при комплексном лечении зубочелюстных деформаций // Современная стоматология. – 2012. – №2. – С. 75-79. [Borunov A.S., Pryalkin S.V. *Sovremennaya stomatologiya*. Modern dentistry. – 2012. – N2. – P.75-79. (in Russian)]
2. Гильяшева И.Н. Вопросники как метод исследования личности. В кн.: Методы психологической диагностики и коррекции в клинике. – Л., 1983. – С. 62-81. [Gilyasheva I.N. *V knige: Metody` psixologicheskoy diagnostiki i korrekcii v klinike*. In the book: Methods of psychological diagnosis and correction in the clinic. Leningrad, 1983. – P. 62-81. (in Russian)]
3. Иорданишвили А.К. Психологическое здоровье пожилых людей при пользовании полными съемными зубными протезами: миф или реальность // Стоматология. – 2017. – №5. – С. 56-61. [Iordanishvili A.K. *Stomatologiya*. Dentistry. – 2017. – N5. – P. 56-61. (in Russian)]
4. 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 Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2011. – V.10, N4. – P. 43-57. (in Russian)]
5. 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 Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
6. Лудилина З.В. Влияние ортопедического лечения на звукообразование: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 1973. – 22 с. [Ludilina Z.V. *Vliyanie ortopedicheskogo lecheniya na zvukoobrazovanie (kand. dis.)*. Influence of orthopedic treatment on sound formation (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 1973. – 22 p. (in Russian)]
7. Маркскурс Р. Съемные стоматологические реставрации. – М.: Информационное агентство «Newdet», 2006. – 312 с. [Markskors R. *S`emny`e stomatologicheskie restavracii*. Removable dental restorations. – Moscow: News Agency "Newdet", 2006 – 312 p. (in Russian)]
8. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10. – №4. – С. 63-66. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N4 – P. 63-66. (in Russian)]

9. 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)]
10. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота в механизмах клеточной адаптации и её фармакологическая регуляция // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №1. – С. 14-22. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N1. – P. 14-22. (in Russian)]
11. 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)]
12. Пожилова Е.В., Евсеева О.А., Новиков В.Е., Евсеев А.В. Факторы адаптации к зубным протезам и возможности их фармакологической регуляции // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15. – №3. – С. 101-108. [Pozhilova E.V., Evseeva O.A., Novikov V.E., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N3. – P. 101-108. (in Russian)]
13. 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 Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N4. – P. 35-41. (in Russian)]
14. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКТГ<sub>4-10</sub> // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19. – №3. – С. 76-86. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N3. – P. 76-86. (in Russian)]
15. 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)]
16. 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)]
17. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Ураков А.Л. Возможности фармакологической регуляции процессов адаптации к стоматологическим конструкциям // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т.15, №2. – С. 12-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Urakov A.L. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2017. – V.15, N2. – P. 12-22. (in Russian)]
18. Трезубов В.Н. Коррекция эмоционального напряжения у больных на стоматологическом приеме. – СПб.: Человек, 2017. – 48 с. [Trezubov V.N. *Korrekcija e`mocional'nogo napryazheniya u bol'ny'x na stomatologicheskom prieme*. Correction of emotional stress in patients at a dental appointment. – St. Petersburg: Man, 2017. – 48 p. (in Russian)]
19. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67. [Turgeneva L.B., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Patogenez*. Pathogenesis. – 2011. – V.9, N3. – P. 67. (in Russian)]
20. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Решетников А.П., Аболмасов Н.Н., Пожилова Е.В., Новиков В.Е., и др. Искусственный пищевой комок и способ экспресс-оценки состояния зубочелюстной системы с использованием искусственного пищевого комка // Патент на изобретение RUS 2533840. – 2014, Бюллетень «Изобретения. Полезные модели» №32. [Uraikov A.L., Uraikova N.A., Reshetnikov A.P., Abolmasov N.N., Pozhilova E.V., Novikov V.E., et al. *Patent na izobretenie RUS 2533840*. – 2014, *Byulleten 32*. Patent for the invention RUS 2533840. – 2014, Bulletin "Inventions. Utility models" N32. (in Russian)]
21. Чиркова Н.В., Комарова Ю.Н. Анализ факторов, влияющих на период адаптации у пациентов со съёмными пластиночными протезами // Современная ортопедическая стоматология. – 2011. – №15. – С. 50-51. [Chirkova N.V., Komarova Yu.N. *Sovremennaya ortopedicheskaya stomatologiya*. Modern orthopedic dentistry. – 2011. – N.15. – P. 50-51. (in Russian)]

22. Stavchansky V.V., Yuzhakov V.V., Botsina A.Y. et al. The effect of Semax and its C-end peptide PGP on the morphology and proliferative activity of rat brain cells during experimental ischemia: a pilot study // The Journal of Molecular Neuroscience. – 2011. – V.45, N2. – P. 177-185.

### **Информация об авторах**

*Пожилова Елена Васильевна* – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena-pozh2008@yandex.ru

*Аболмасов Николай Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ortos-sigma@mail.ru

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

*Деревцова Светлана Николаевна* – кандидат педагогических наук, доцент кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mmi@smolgnu.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.036.8

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.4

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПРАКТИКИ НАЗНАЧЕНИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ГОРОДА СМОЛЕНСКА**  
**© Хайкин А.М., Жаркова Л.П., Хайкина Е.В., Кончакова Ф.К., Быкова А.В., Малютина Е.О., Сидорова М.В.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме***Цель.** Изучить терапевтические аспекты назначения нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) врачами поликлиник города Смоленска**Методика.** Выполнено одномоментное, проспективное исследование, заключающееся в изучении амбулаторных карт пациентов для оценки рационального применения лекарственных препаратов этой группы врачами первичного амбулаторного звена с учетом персонализированного подхода к пациенту.**Результаты.** Проведен анализ амбулаторных карт 465 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в амбулаторно-поликлинические учреждения №1, №3 и №4 г. Смоленска в течение 2016-2020 гг. Основными показаниями для назначения НПВС являлись деструктивные и воспалительные заболевания суставов и позвоночника (47% назначений), радикулопатии и невралгии (31%), симптоматическая терапия ОРВИ (30%), профилактика артериальных тромбозов (22%). Наиболее назначаемыми препаратами для терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата явились нимесулид, кетопрофен, диклофенак и ацеклофенак. Средняя длительность терапии НПВС при заболеваниях суставов составила 21 день. В 19% случаев выбирался парентеральный путь введения НПВС в амбулаторных условиях. Информация только об одном эпизоде возможной нежелательной лекарственной реакции на прием НПВС была зарегистрирована в изученных амбулаторных картах.**Заключение.** Выявлены недочеты при назначении НПВС врачами поликлиник, связанные с нарушениями в рекомендациях по выбору ЛС и режиму его приема, анализе сопутствующей патологии, межлекарственных взаимодействий и безопасности фармакотерапии.**Ключевые слова:** НПВС, нежелательные лекарственные реакции, рациональное назначение, врачи поликлиник**STUDY OF PRESCRIPTION OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY IN OUTPATIENT CLINICS OF SMOLENSK****Khaykin A.M., Zharkova L.P., Khaykina E.V. Konchakova F.K., Bykova A.V., Malyutina E.O., Sidorova M.V.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract***Objective.** To study the therapeutic aspects of prescribing non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) by doctors of outpatient clinics in Smolensk**Methodology.** A one-stage, prospective study was performed, which consisted in studying outpatient patient records to assess the rational use of drugs of this group by primary outpatient doctors, taking into account a personalized approach to the patient.**Results.** The analysis of outpatient records of 465 patients who applied for medical care to outpatient clinics N1, N3 and N4 of Smolensk during 2016-2020. The main indications for prescribing of NSAIDs were destructive and inflammatory diseases of the joints and spine (47%), radiculopathy and neuralgia (31%), symptomatic treatment of acute respiratory viral infections (30%), prevention of arterial

thrombosis (22%). The most prescribed drugs for the treatment of diseases of the musculoskeletal system were nimesulide, ketoprofen, diclofenac and aceclofenac. The average duration of NSAID therapy for joint diseases was 21 days. In 19% of cases, the parenteral route of administration of NSAIDs was used on an outpatient practice. Information about only one episode of a possible adverse drug reaction to NSAIDs has been recorded in the studied outpatient cards.

**Conclusion.** Defects of NSAIDs outpatient clinic doctors prescribing associated with violations in the recommendations for the choice of drugs and the regimen for its administration, analysis of concomitant medical care, drugs interactions and the safety of pharmacotherapy were revealed.

*Keywords:* NSAIDs, adverse drug reactions, rational prescribing, outpatient's clinic doctors

## Введение

Одной из самых широко назначаемых групп лекарственных препаратов в современной клинической практике, являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [1, 6-8, 10].

Основной механизм терапевтического действия этих лекарственных средств (ЛС) связан с прерыванием циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, что приводит к подавлению синтеза простагландинов. В результате этого развиваются такие фармакотерапевтические эффекты НПВС как противовоспалительный, жаропонижающий, анальгетический и антиагрегационный [1, 3, 6, 7] которые активно используются при заболеваниях опорно-двигательной системы, соединительной ткани, сердечно-сосудистой патологии и при целом ряде других состояний. Ежедневно в мире более 30 млн. человек принимают НПВС по самым разным показаниям [2, 12]

Однако необходимо понимать, что даже кратковременный прием этих препаратов может приводить к развитию нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [4, 6, 8]. В Великобритании доля НПВС составляет 5% от всех назначаемых лекарственных препаратов, при этом 25% всех НЛР связано с использованием именно этой группы ЛС [10, 11].

Рациональный выбор НПВС, соблюдение режима их назначения с учетом индивидуальных особенностей пациента, межлекарственных взаимодействий, а также контроль за развитием нежелательных реакций являются одной из важнейших задач врачей амбулаторно - поликлинических учреждений, особенно при необходимости длительного применения высоких доз препаратов этой группы

Цель исследования – изучить терапевтические аспекты назначения НПВС врачами поликлиник города Смоленска.

## Методика

Проведен анализ амбулаторных карт пациентов, обратившихся за медицинской помощью в амбулаторно-поликлинические учреждения №1, №3 и №4 г. Смоленска в течение 2016-2020 гг. и получавших НПВС по назначению врача. Изучение карт проводилось с согласия пациентов и лечащих врачей. Информация вносилась в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту (ИРК). Личные данные пациента (фамилия, имя, полная дата рождения, адрес) не использовались при заполнении ИРК. Статистическая обработка ИРК проводилась с помощью компьютерной программы Excel для Windows системы SAS (программный пакет SAS института, США, версия 8.2). Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей.

## Результаты исследования и их обсуждения

Изучено 465 амбулаторных карт пациентов в возрасте от 18 до 86 лет. Средний возраст пациентов составил 58,3 года. Доля амбулаторных карт пациентов женского пола – 54%, мужского пола – 46%. У 409 (88%) пациентов в амбулаторных картах зарегистрирована сопутствующая патология:

256 человек страдают артериальной гипертензией, 168 – ишемической болезнью сердца, у 45 пациентов выявлена хроническая болезнь почек, у 48 – ожирение и стеатоз печени.

Хронический гастрит и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) зафиксированы в медицинском анамнезе пациента в 42 (9%) амбулаторных картах. Сочетанную патологию сердечно-сосудистой системы и органов желудочно-кишечного тракта имели 39 пациентов.

По данным медицинского анамнеза, полученного при анализе амбулаторных карт, сопутствующую антигипертензивную и антиангинальную терапию на момент назначения НПВС получали 238 (51%) пациентов. Основными причинами для назначения врачами НПВС явились воспалительные и деструктивные заболевания опорно-двигательного аппарата – 47% назначений, радикулопатии – 31%, профилактика артериальных тромбозов – 22%. В качестве симптоматического средства в терапии острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) препараты этой группы назначались врачами в 30% проанализированных амбулаторных карт.

Наиболее популярными НПВС, назначаемыми врачами, оказались парацетамол, нимесулид, кетопрофен, АСК, диклофенак, ацеклофенак и мелоксикам (рис.).

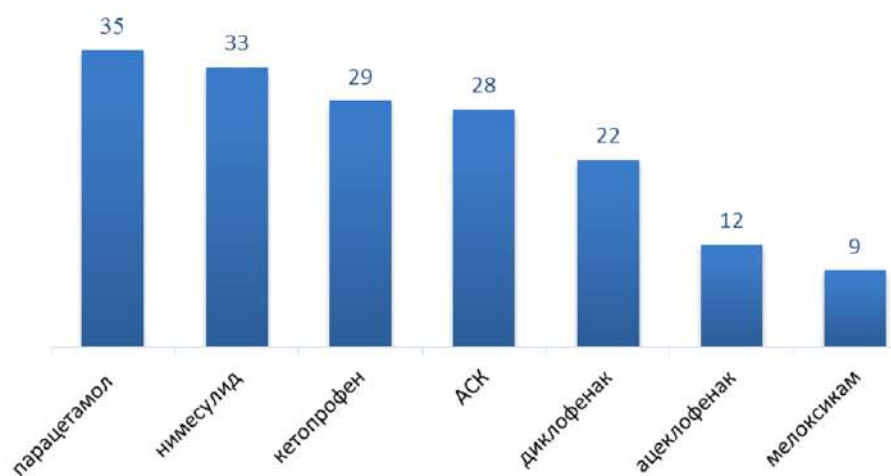


Рис. НПВС, назначенные врачами поликлиник по данным амбулаторных карт (%)

При анализе случаев назначений НПВС, наиболее популярных среди врачей амбулаторного звена, получены следующие результаты. Так, парацетамол был назначен 166 (35%) пациентам, для симптоматического лечения ОРВИ в 130 случаях, головной боли – 36 назначений. Длительность терапии составила 5-7 дней.

Нимесулид был назначен 153 пациентам (33%). Основными показаниями для его системного назначения явились воспалительные и деструктивные заболевания суставов – 59 случаев, радикулопатии и невралгии – 46 назначений, ОРВИ и головная боль – 29 и 19 случаев соответственно. Курс терапии при заболеваниях суставов и радикулопатиях составил в среднем 22 дня, в качестве симптоматического средства при ОРВИ и головной боли не превышал 5 дней. Кетопрофен назначался в 136 (29%) случаях, причем у 67 пациентов для симптоматического лечения артрозов и артритов, у 42 – невралгий и радикулопатий, у 27 пациентов для лечения посттравматического болевого синдрома. Большинство пациентов (76%) принимали препарат внутрь. Средняя продолжительность приема по данным амбулаторных карт составила 21 день. Назначение кетопрофена внутримышечно в течении 7-10 дней зарегистрировано у 24% пациентов.

Прием АСК зарегистрирован у 129 (28%) пациентов, причем основным показанием для его применения являлась профилактика артериальных тромбозов – 103 случая назначения в дозе 75-100 мг в сут, у 26 пациентов препарат назначался как жаропонижающее средства при ОРВИ в суточной дозе 1-2 г. Обращает внимание тот факт, что только у 40% пациентов с имеющейся в анамнезе сердечно-сосудистой патологией в амбулаторной карте был зафиксирован прием АСК в качестве антиагреганта, что может быть связано, либо с неполной регистрацией получаемой пациентом лекарственной терапии, либо несоблюдением современных стандартов лечения заболеваний этой группы.

Диклофенак принимали 102 (22%) пациента, из них 35 человек получали внутримышечные инъекции в течении 5-7 дней. Основными показаниями для его назначения явились заболевания суставов и радикулопатии (79% рекомендаций). Продолжительность терапии составляла в среднем 20,6 дней.

Ацеклофенак был рекомендован 58 (12%) пациентам. Средняя длительность пероральной терапии составила 25 дней, основным показанием для его применения явился деформирующий артроз и остеохондроз (74% назначений).

Мелоксикам (9%) был назначен 41 пациенту с радикулопатиями и невралгиями, причем у 20 пациентов этот лекарственный препарат был назначен в виде внутримышечных инъекций течение 10 дней. Средняя продолжительность пероральной терапии препаратом составила 17 дней.

Назначение растворов ЛС для внутримышечного введения требует от лечащего врача уверенности в правильном выполнении техники инъекции и необходимости привлечения среднего медицинского персонала для проведения манипуляции. В противном случае такой путь введения лекарства в амбулаторной практике опасен развитием постинъекционных осложнений.

При изучении амбулаторных карт выявлено, что основным показанием к длительной терапии НПВС (более 20 дней) явился деформирующий артроз. По поводу данной патологии препараты назначались в 219 случаях. Причем у 91 пациента НПВС назначались системно курсами в течение 14-21 дней два и более раза в год. Среди 42 пациентов с хроническим гастритом и ЯБДПК в медицинском анамнезе, 28 человек получали антиагрегантную терапию низкими дозами АСК продолжительностью более одного года. У 5 пациентов этой группы для лечения радикулопатий применялся мелоксикам, в 3 случаях – диклофенак. Длительная терапия деформирующего артроза проводилась у 6 пациентов. Препаратами выбора в данном случае явились нимесулид и ацеклофенак. У 2 пациентов с ЯБДПК в анамнезе и выраженным болевым синдромом назначался диклофенак в течение 14 дней. Указаний в амбулаторных картах на профилактическое назначение антисекреторных препаратов, в частности ингибиторов протонной помпы, при приеме НПВС у данной категории пациентов не было выявлено, несмотря на российские и международные рекомендации [4, 7].

Мета-анализ работ, посвященных изучению ulcerогенных свойств различных НПВС, показал, что относительный риск (ОР) возникновения НПВС-ассоциированной гастропатии для диклофенака он составляет 2,3, для АСК – 4,8, а для кетопрофена – 10,3 в сравнении ОР равным 1 для ибупрофена [7]. Изучение практики назначения НПВС при данной патологии в нашем случае показало, что кетопрофен и диклофенак наряду с нимесулидом явились часто рекомендуемыми ЛС.

Самой распространенной патологией сердечно-сосудистой системы, являющейся «коморбидным фоном» при назначении НПВС является артериальная гипертензия (АГ). По данным популяционных исследований, в США около 20 млн. человек принимают одновременно и НПВС, и антигипертензивные препараты, а в целом НПВС назначаются более чем трети больных, страдающих АГ [8, 9]. Также доказано, что большинство НПВС способны снизить эффективность терапии при совместном применении с антигипертензивными лекарственными препаратами [8].

При проведенном анализе амбулаторных карт замечено, что подавляющее большинство врачей не уделяют должного внимания контролю и профилактике прогипертензивного действия НПВС у такой категории пациентов. Было выявлено лишь одно указание в первичной документации пациента на возможное развитие нежелательной лекарственной реакции со стороны ЖКТ (появление изжоги и тяжести в эпигастральной области) на фоне приема диклофенака по поводу радикулопатии в течении 14 дней. В данном случае препарат был заменен на нимесулид и назначен омепразол. Дополнительное обследование пациента на предмет развития НПВС-ассоциированной гастропатии в амбулаторной карте не зарегистрировано.

Изучение амбулаторных карт пациентов также продемонстрировало, что более чем в половине случаев назначения НПВС отсутствует информация о дальнейшем наблюдении за состоянием пациента на фоне применения препаратов этой группы, а также регистрация приверженности пациента к назначенной терапии и даты окончания приема этих лекарственных средств.

## Заключение

Широкий перечень показаний и высокая эффективность симптоматической терапии делает НПВС одними из самых назначаемых лекарственных препаратов врачами различных специальностей амбулаторно-поликлинического звена. Исследование выявило недочеты при назначении и внесении информации о терапии НПВС в амбулаторные карты пациентов врачами поликлиник. Ошибки в выборе ЛС, режиме приема, учете сопутствующей патологии и межлекарственных взаимодействий, а также недостаточный контроль за проводимой лекарственной терапией НПВС



чреваты не только снижением эффективности лечения, но и развитием серьезных, угрожающих жизни пациента осложнений.

Разработка и внедрение программ, направленных на повышение качества фармакотерапии и контроля за ее безопасностью, являются одной из важнейших задач системы непрерывного медицинского образования врачей.

## Литература (references)

1. Аникин Г.С., Стожкова И.В., Кукес В.Г. Нестероидные противовоспалительные препараты: безопасность с позиции доказательной медицины // *Consilium Medicum*. – 2017. – Т.19, №7.2. – С. 28-32. [Anikin G.S., Stozhkova I.V., Kukes V.G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: safety from the point of view of evidence-based medicine. *Consilium Medicum*. – 2017. – Т.19, №7.2. – С. 28-32. (in Russian)]
2. Вельц Н.Ю., Букатина Т.М., Журавлева Е.О. и др. К вопросу о безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2018. – Т.6, №3. – С.123-129. [Vel'c N.Ju., Bukatina T.M., Zhuravleva E.O. i dr. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. Safety and Risk of Pharmacotherapy. – 2018. – V.6, №3. – P.123-129. (in Russian)]
3. Данилов А.И., Фоминых С.Г. Нестероидные противовоспалительные средства в современной клинической практике. Практика применения нимесулида // *Трудный пациент*. – 2020. – Т.18, №5. – С. 40-43. [Danilov A.I., Fomin S.G. *Trudnyj pacient*. Difficult patient. – 2007. – №16(1). – P. 39-43. (in Russian)]
4. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. – 2014. – №6. – С. 89-94. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Baranskaya E.K., Trukhmanov A.S., Lapina T.L. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii i koprologii*. Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. – 2014. – №6. – P. 89-94. (in Russian)]
5. Каратеев А.Е. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы // *Современная ревматология*. – 2018. – №2. – С. 64-72. [Karateev A.E. *Sovremennaja revmatologija*. Modern rheumatology. – 2018. – №2. – P. 64-72. (in Russian)]
6. Козлов С.Н., Жаркова Л.П. Нестероидные противовоспалительные средства – Смоленск: ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», 2020 – 96 с. [Kozlov S.N., Zharkova L.P. *Nesteroidnye protivospalitel'nye sredstva*. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. – Smolensk: Smolensk State Medical University, 2020 – 96 p. (in Russian)]
7. Морозова Т.Е., Рыкова С.М., Чукина М.А. НПВС-гастропатии у больных с сочетанной патологией сердечно-сосудистой системы и заболеваниями суставов и позвоночника // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2015. – Т.116(4). – С. 64-70. [Morozova T.E., Rykova S.M., Chukina M.A. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. Experimental and clinical gastroenterology. – 2015. – V.116(4). – P. 64-70. (in Russian)]
8. Родионов А.В. Нестероидные противовоспалительные препараты и артериальная гипертензия: актуальность проблемы и тактика ведения пациентов // *Лечащий врач*. – 2013. – Т.25(2). – С. 34-40. [Rodionov A.V. *Lechashchij vrach*. Attending physician. – 2013. – V.25(2). – P. 34-40. (in Russian)].
9. Harley C, Wagner S. The prevalence of cardiovascular risk factors in patients prescribing anti-inflammatory drugs; data from managed care // *Clinical Therapy*. – 2003. – V.25(1). – P. 139-149
10. Koffeman A.R., Valkhoff V.E., Felix S. et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study // *The British Journal of General Practice*. – 2014. – V.64(621). – P. 96-103
11. Paulose-Ram R.P., Hirsch R., Dillon C. et al. Prescription and non-prescription analgesic use among the US adult population: results from the third National and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. – 2003. – N12. – P. 315-326.
12. Wilcox C., Cryer B., Triadafilopoulos G. Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Journal of Rheumatology*. – 2005. – V.32(11). – P. 2218-2224.

**Информация об авторах**

*Хайкин Александр Михайлович* – врач-терапевт научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elenakhaykina@gmail.com

*Жаркова Людмила Павловна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ludmila.jarkova@antibiotic.ru

*Хайкина Елена Витальевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elenakhaykina@gmail.com

*Кончакова Фаина Константиновна* – студентка ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: fainkins@mail.ru

*Быкова Анна Витальевна* – студентка ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bykovaanna99@yandex.ru

*Малютина Евгения Олеговна* – студентка ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: malyitina56506@yandex.ru

*Сидорова Мария Валерьевна* – студентка ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sidorova.mary1998@yandex.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.2022.1.5

**MORPHOLOGICAL SIGNS OF REGENERATION AND HYPERTROPHY OF BRAIN NEURONS**

© Bon E.I., Gritsuk A.A., Kulevich M.V.

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

**Objective.** Generalization and systematization of literature data on regeneration and hypertrophy of brain neurons.

**Methods.** The basis of this study was a review of the literature on this topic.

**Results.** There are several ways to regenerate neurons: intracellular regeneration, restoration of the neuropil, the formation of new neurons (in some parts of the nervous system – the hippocampus, the subventricular layer of the lateral ventricles and olfactory bulbs) and the formation of heterokaryons (fusion of a neuron with an oligodendrocyte). Hypertrophy of neurons may indicate both compensation and the development of a pathological process. To clarify the nature of this phenomenon, it is necessary to conduct an ultramicroscopic study of the organelles of the nerve cell.

**Conclusions.** The subsequent study and detailing of the processes of regeneration and hypertrophy of neurons, especially of the central nervous system, will significantly improve the quality of prevention, diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases.

*Keywords:* neurons, brain, regeneration, hypertrophy

**МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ РЕГЕНЕРАЦИИ И ГИПЕРТРОФИИ НЕЙРОНОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Бонь Е.И., Грицук А.А., Кулевич М.В.

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

**Цель.** Обобщение и систематизация данных литературы о регенерации и гипертрофии нейронов головного мозга.

**Методика.** Основой данного исследования стал обзор литературы по данной теме.

**Результаты.** Существует несколько способов регенерации нейронов: внутриклеточная регенерация, восстановление нейропиля, образование новых нейронов (в некоторых отделах нервной системы – гиппокампе, субвентрикулярном слое боковых желудочков и обонятельных луковицах) и образование гетерокарионов (слияние нейрона с олигодендроцитом). Гипертрофия нейронов может свидетельствовать как о компенсации, так и развитии патологического процесса. Для уточнения характера данного явления необходимо проведения ультрамикроскопического изучения органелл нервной клетки.

**Заключение.** Последующее изучение и детализация процессов регенерации и гипертрофии нейронов, особенно, центральной нервной системы, позволит значительно повысить качество профилактики, диагностики и лечения нейродегенеративных заболеваний.

*Ключевые слова:* нейроны, головной мозг, регенерация, гипертрофия

**Introduction**

The brain and the nervous system as a whole are frequent objects of experimental study. As a rule, in the course of a scientific study, the reaction of neurons to the effect of a damaging factor or the effectiveness of the corrective effect of pharmacological drugs is assessed. In this regard, when modeling the

experimental pathology of the nervous system, the criteria for regeneration and hypertrophy of neurons are important [3, 8]. Regeneration is an adaptive reaction of the nervous system, manifested by the neoplasm of structural elements of neurons instead of dead ones, while hypertrophy means an increase in the size of perikaryons and an increase in the number of organelles, leading to an increase in the functional activity of the cell [9]. The purpose of this article is to systematize information about the morphological signs of regeneration and hypertrophy of brain neurons.

### **Regenerative changes**

Speaking about the regeneration of neurons, they usually mean the restoration of damaged processes of nerve cells, that is, the regeneration of nerve fibers and synapses. In the course of many years of morphological studies, it was found that the regenerative process in neurons is manifested by the restoration of damaged and the formation of new processes of the neuropil, as well as the appearance of additional collaterals on the existing processes. Neuropil neoplasms lead, in turn, to a complication of the structure of neuronal dendrites. These changes can occur not only in neurons with damaged processes, but also in normal neurons, with the death of other nerve cells [8, 9].

Most often, regenerative rearrangement is detected in the extra- and intramural ganglia of the intervertebral and cranial sensory nodes. This may be due to the fact that the neurons of the sensory ganglia have only one T-shaped process [15]. Therefore, in the case of the appearance of regenerative changes in them, it is easier to detect new branches of the neuropil, often having a spiral shape with distal thickenings (microneuromas). Thus, if part of the neurons of one or another part of the nervous system die, then a regenerative process takes place in the remaining neurons, accompanied by hyperplasia of the neuropil and subsequent hypertrophy of the cell body itself [39]. The degree of restoration of the function of the nervous system is determined not only by the volume and nature of its damage, but also by the localization of the process, since the plastic capabilities of neurons in different parts of the central and peripheral nervous system are far from the same [20, 22].

So, in the central nervous system, the regeneration of the neuropil is slower and does not always complete successfully. At the same time, peripheral nerve fibers regenerate relatively well. The process, as a rule, begins with the formation of retraction balls on the proximal segments of the axons, with clavate influxes of neuropil, which then disappear [11]. Normal regeneration of the neuropil is always accompanied by proliferation and hypertrophy of oligodendrocytes, which form the cords that guide axonal growth [22]. Sometimes, during the growth of an axon, flask-like thickenings appear at its end, which indicates a violation of the normal course of regeneration, especially if new branches lose their connection with oligodendrocytes. This phenomenon is usually observed when there is an obstacle in the path of the growing neuropil [12, 39].

Regenerating axons first grow along the strands of oligodendrocytes, and then they are enveloped in folds of their cytolemma, which forms mesaxons. At the first stages of regeneration, part of the strands of oligodendrocytes may include several axons. However, in the future, only one is preserved and covered with myelin, the rest disappear [9]. Regeneration is considered complete when the axon reaches the original innervated tissue and forms a synapse with the working organ [11,20]. In the morphological study of histological specimens, it is sometimes difficult to distinguish between a normal nerve ending (the result of successful regeneration of the neuropil) from pathological branching with microneurium proliferation [13]. The differences lie in the fact that microneuromas usually do not have a capsule and consist of randomly intertwining thin myelin-free nerve endings. These data indicate that neurons have rather high regenerative capabilities [20]. The restoration of the structure of the nervous tissue after its damage in most departments is carried out not through the division of the preserved neurons, but due to the regeneration and hyperplasia of their neuropil, which leads not only to the restoration of the lost, but also to the establishment of new connections between the nerve cells and the innervated organ. In some cases, the regeneration of nerve fibers and end apparatus is disturbed and accompanied by the formation of neuromatous growths, which may be the cause of the appearance of pathological reflexes [12, 13, 15, 22, 39].

However, there are data in the literature on the division of neurons in the central nervous system of adult mammals and humans [37]. In 1998, the fact of postnatal neurogenesis in the human hippocampus was established using the molecular marker bromodioxuridine (BrdU) [26]. In addition, new neurons were integrated into the general neuropil network [21, 27, 29, 32, 36].

Also, postnatal neurogenesis was noted in the subventricular layer of the lateral ventricles and olfactory bulbs [3, 31, 34]. However, the presence of the formation of new neurons in adult mammals and humans remains controversial [3, 25, 30, 31, 35].

However, the process of studying neurogenesis is complicated and can give false results, since BrdU can also be turned on during reparative DNA synthesis in a neuron after its damage and can cause an

erroneous determination of the fact of neuron division. It is believed that one of the forms of regeneration is the formation of nerve cell heterokaryons. They are described in an electron microscopic level. In these structures, the fusion of the nuclei of neurons and oligodendrocytes was observed [3, 7, 28].

Gradually, in the heterokaryon, the nucleus of the oligodendrocyte is reprogrammed and it gradually becomes more and more similar to the nucleus of the neuron in size, shape, structure of chromatin [3, 4]. Upon completion of the reprogramming process, the kernels become indistinguishable. [10] Heterokaryon turns into a cell with two identical nuclei – dikaryon [4, 7]. Thus, as a result of fusion and reprogramming, a second nucleus is formed in the neuron, and the functionality of the neuron increases significantly. This is important to compensate for the loss of a certain number of neurons during damage. The presence of such dikaryons has been described in the cerebral cortex in the area adjacent to the focus of postischemic necrosis [3-5, 7, 10, 28, 31, 35].

### **Hypertrophic changes in neurons**

Hypertrophy of neurons is observed most often due to either the death of a part of the nerve cells, while the remaining neurons take over their function and hypertrophy, or by the enhanced work of this part of the nervous system [1, 2, 18, 19]. Thus, neuronal hypertrophy can occur both on a pathological and physiological basis. As a rule, hypertrophic changes in the structures of nervous tissue are not always compensatory, since the functional concept of "compensation" is broader than the morphological concept of "hypertrophy". Hypertrophy of neurons is manifested mainly by an increase in the size of the perikaryon, nucleus and nucleolus [38]. There may be neurons with two or more nucleoli (Fig. 10).

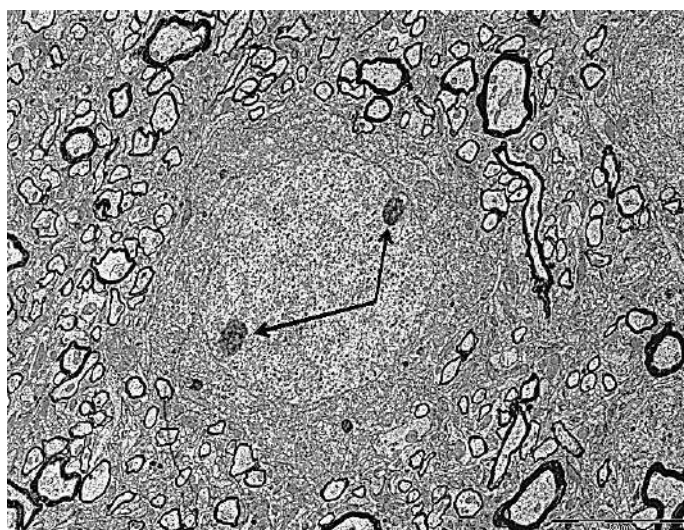


Fig. 10. Neuron of the inner pyramidal layer of the parietal cortex of the brain of an adult rat. Fragment of the cytoplasm. The nucleus has two nucleoli (indicated by arrows). Digital micrograph. Electron microscopy. Magnification: 25000. Scale bar: 5 microns

An increase in the number and enlargement of lumps of chromatophilic substance is observed, that is, an increase in the length of the cisterns of the granular endoplasmic reticulum and the number of ribosomes associated with it, hyperplasia of neurofibrils, thickening of the neuropil [1,2]. At the same time, the axons thicken somewhat and sometimes contain varicose enlargements along their course. However, an increase in the size of perikaryon neurons in itself cannot be a sign of hypertrophy, as it is often observed in dystrophic processes [6]. To differentiate between these phenomena allows electron microscopic study of organelles. With neuronal dystrophy, destruction of the endoplasmic reticulum is noted, the loss of ribosomes by it, disorganization of the Golgi complex, swelling and destruction of cristae in mitochondria. At the same time, hypertrophied neurons carrying an increased load are functionally depleted over time and undergo dystrophic, necrobiotic and necrotic changes [23]. One of the manifestations of neuronal hypertrophy is intense staining of their cytoplasm according to the Nissl method (hyperchromia) [24]. According to the shape of the perikaryon, hyperchromic neurons are subdivided into non-shrunken and shrunken. Under normal conditions, in the brain of animals and humans, there are only single "dark" hyperchromic and hyperchromic shrunken neurons. Their number can increase significantly under experimental influences and pathological conditions [23].

Popova E.N. isolated 3 types of hyperchromic neurons in the cerebral cortex of rats at the electron microscopic level [6]. Hyperchromic cells of the first type contain a nucleus that is less osmiophilic in comparison with the cytoplasm, and the cytoplasm contains expanded cisterns of the endoplasmic reticulum, disintegrated into vacuoles of the cisterns of the Golgi complex, mitochondria with destroyed cristae [2]. In hyperchromic cells of the second type, the osmiophilia of the cytoplasm is markedly increased due to the accumulation of fine-granular material, and the compacted nucleus acquires irregular outlines. Hyperchromic neurons of the third type have a dark, irregularly shaped nucleus. In their densified cytoplasm, slit-like seals and damaged organelles are revealed [6]. Hyperchromatophilia of neurons can characterize the predominance of protein synthesis over its consumption, and shrinkage with dehydration of the cytoplasm, possibly, occurs in connection with a violation of the water-salt metabolism of neurons. According to our data, hyperchromic neurons had much more connected and, especially, free ribosomes, which ensures their hyperchromic Nissl staining [1, 40] (Fig. 2, 3).

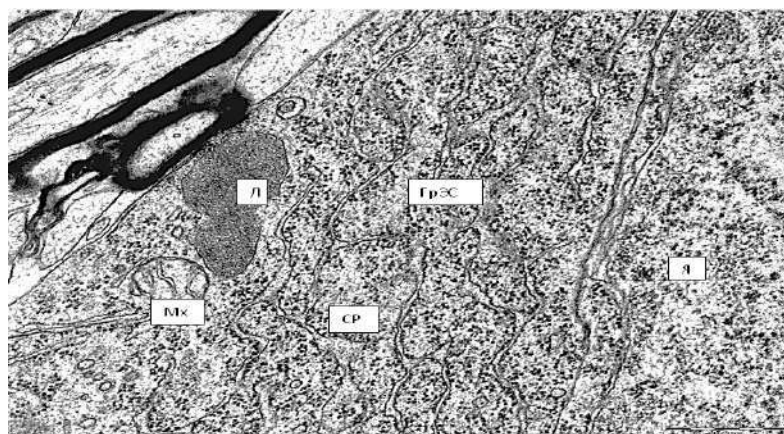


Fig. 2. Hyperchromic non-wrinkled neuron of the inner pyramidal layer of the parietal cortex of an adult rat. Fragment of the cytoplasm. Digital micrograph. Electron microscopy: nucleus (Я), mitochondria (Мх), lysosome (Л), free ribosomes (СР), ГрЭС – granular endoplasmic reticulum. Magnification: 50,000. Scale segment: 0.5 microns

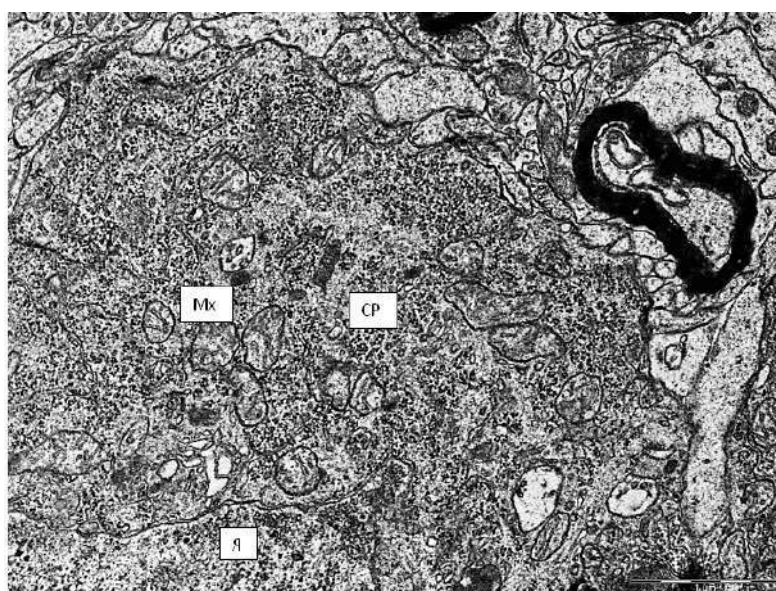


Fig. 3. Hyperchromic non-wrinkled neuron of the inner pyramidal layer of the parietal cortex of an adult rat. Fragment of the cytoplasm. Digital micrograph. Electron microscopy: nucleus (N), mitochondria (Mx), free ribosomes (CP). Magnification: 50,000. Scale segment: 0.5 microns

A decrease in the number of ribosomes associated with the granular endoplasmic reticulum and an increase in the number of free ribosomes indicates that protein biosynthesis is switched for the neurons' own needs, which is necessary for their survival in unfavorable conditions [40]. However, due to reduced protein synthesis for export and its transport to the terminals, the participation of these neurons in the activity of the cerebral cortex is likely to be reduced. Shrinking of a part of hyperchromic neurons can probably be considered as a breakdown in adaptation, leading to their subsequent death [23, 24, 33].

Gallyas put forward a number of ideas that the nature of "dark" neurons is associated with dysfunction of the phase change in the hyaloplasm, capable of restoring normal functioning, and in case of death they are phagocytosed by microglia [16-19].

## Conclusion

Thus, there are several ways to regenerate neurons: intracellular regeneration, restoration of the neuropil, the formation of new neurons (in some parts of the nervous system – the hippocampus, the subventricular layer of the lateral ventricles and olfactory bulbs) and the formation of heterokaryons (fusion of a neuron with an oligodendrocyte). Hypertrophy of neurons may indicate both compensation and the development of a pathological process. To clarify the nature of this phenomenon, it is necessary to conduct an ultramicroscopic study of the organelles of the nerve cell. The subsequent study and detailing of the processes of regeneration and hypertrophy of neurons, especially of the central nervous system, will significantly improve the quality of prevention, diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases.

## Литература (references)

1. Бонь Е. И., Зиматкин С. М. Изменения хроматофилии цитоплазмы больших пирамидных нейронов новой коры мозга крысы в постнатальном онтогенезе // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – №1. – С. 10-16 [Bon E.I., Zimatkin S. M. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy – 2019. – N1. – P. 10-16. (in Russian)]
2. Зиматкин С. М., Бонь Е.И. Темные нейроны мозга // Морфология. - 2017. – №6. – С. 81-86. [Zimatkin S. M., Bon E.I. *Morphologiya*. Morphology – 2017. – №6. – P. 81-86. (in Russian)]
3. Комиссарова С.В., Турыгина С.А., Александрин В.В. Модель очага воспаления в коре мозга у крыс // Патогенез. – 2011. – № 9. – С. 38-42. [Komissarova S.V., Turygina S.A., Aleksandrin V.V. *Patogenes*. Patogenesis. – 2011. – N9. – P. 38-42. (in Russian)]
4. Пальцын А.А., Колокольчикова Е.Г., Константинова Н.Б. Образование гетерокарионов как способ регенерации нейронов при постишемическом повреждении коры мозга крыс // Бюллетень эксперимент биологии и медицины. – 2008. – № 10. – С. 467-470. [Palcin A.A., Kolokolchikova E.G., Konstantinova N.B. *Billuten eksperiment biologii i mediciny*. Journal of experimental biology and medicine. – 2008. – N10. – P. 467-470. (in Russian)]
5. Пальцын А.А., Константинова Н.Б., Романова Г.А. и др. Роль слияния клеток в физиологической и репаративной регенерации коры головного мозга // Бюллетень эксперимент биологии и медицины. – 2009. – № 11. – С. 580-583. [Palcin A. A., Konstantinova N. B., Romanova G. A., *Billuten eksperiment biologii i mediciny*. Journal of experimental biology and medicine. – N11. – P. 580-583. (in Russian)]
6. Попова Э. Н. Ультраструктура мозга, алкоголь и потомство // Москва. Изд. Научный мир, 2010. – 155 с. [Popova E. N., *Ultrastruktura mozga, alkogol i potomstvo* // Moskva. Izd. Nauchnyi mir, 2010 – 155 p. (in Russian)]
7. Рингерц Н., Сэвидж Р. Гибридные клетки. Москва, 1979. – 234 с. [Ringer N., Sevidg R., *Gibridnye kletki*. Moskva, 1979. – 234 p. (in Russian)]
8. Саркисов Д.С. О формах регенераторной реакции // Экспериментальная хирургия и анестезиология. – 1962. – № 2. – С. 3-7. [Sarkisov D.S. *Eksperimentalnaya chirurgiya i anesthesiologiya*. Experimental surgery and anesthesiology. – N2. – P. 3-7. (in Russian)]
9. Саркисов Д.С. Регенерация и её клиническое значение // Москва, 1970. – 284 с. [Sarkisov D.S. *Regeneraciya i ee klinicheskoe znachenie* // Moskva, 1970 – 284 p. (in Russian)]
10. Ackman J.B., Siddiqi F., Walikonis R.S. et al. Fusion of microglia with pyramidal neurons after retroviral infection // *Neuroscience*. – 2006. – N26. – P. 11413-11422.
11. Blanquie O, Bradke F. Cytoskeleton dynamics in axon regeneration // *Neurobiology*. – 2018. N51. – P. 60-69.

12. Carmichael S.T., Wei L., Rovainen C.M., Woolsey T.A. New patterns of intra-cortical connections after focal stroke // *Neurobiology Disease*. – 2001. – N8. – P. 910-922.
13. Collarini E.J., Pringle N., Mudhar H. et al. Growth factors and transcription factors in oligodendrocyte development // *Cell Science*. – 1991. – N5. – P. 117-123.
14. Einarson L., Kroch E. Variation in the basophilia of nerve cells associated with increase cell activity and functional stress // *Neurology*. – 1955. – N18. – P. 1-12.
15. Fawcett J.W., Verhaagen J. Intrinsic Determinants of Axon Regeneration // *Development Neurobiology*. – 2018. – N78. – P. 890-897.
16. Gallyas F. Novel cell-biological ideas deducible from morphological observations on "dark" neurons revisited // *Ideggyogy*. – 2007. – N78. – P. 212-222.
17. Gallyas F., Kiglics V., Baracska P., Juhasz G. The mode of death of epilepsy-induced "dark" neurons is neither necrosis nor apoptosis: an electron-microscopic study // *Brain Researcher*. – 2008. – N1239. – P. 207-215.
18. Gallyas F., Pal J., Bukovics P. Supravital microwave experiments support that the formation of "dark" neurons is propelled by phase transition in an intracellular gel system // *Brain Research*. – 2009. – N1270. – P. 152-156.
19. Gallyas F., Gasz B., Szigeti A., Mazlo M. Pathological circumstances impair the ability of "dark" neurons to undergo spontaneous recovery // *Brain Research*. – 2006. – N1110. – P. 211-220.
20. Gordon T. Electrical Stimulation to Enhance Axon Regeneration After Peripheral Nerve Injuries in Animal Models and Humans // *Neurotherapeutics*. – 2016. – N13. – P. 295-310.
21. Gould E., Reeves A.J., Fallah M. et al. Hippocampal neurogenesis in adult Old World primates // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1999. – N96. – P. 5263-5267.
22. He Z., Jin Y. Intrinsic Control of Axon Regeneration // *Neuron*. – 2016. – N90. – P. 437-51.
23. Ishida K., Shimizu H., Hida H., Urakawa S. Argyrophilic dark neurons represent various states of neuronal damage in brain insults: some come to die and others survive // *Neuroscience*. – 2004. – N125. – P. 633-644.
24. Islam N., Moriwaki A., Hattori Y., Hori Y. Appearance of dark neurons following anodal polarization in the rat brain // *Acta Medica Okayama*. – 1994. – N48. – P. 123-130.
25. Jiang W., Gu W.G., Brannstrom T. Western Cortical Neurogenesis in Adult Rats After Transient Middle Cerebral Artery Occlusion // *Stroke*. – 2001. – N32. – P. 1201-1207.
26. Johansson C.B., Momma S., Clarke D.L. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system // *Cell*. – 1999. – N96. – P. 25-34.
27. Kaplan M.S., Hinds J.W. Neurogenesis in the Adult Rat: Electron Microscopic Analysis of Light Radioautographs // *Science*. – 1977. – N197. – P. 1092-1094.
28. Katchanov J., Harms C., Gertz K. Mild cerebral ischemia induces loss of cyclin-dependent kinase inhibitors and activation of cell cycle machinery before delayed neuronal cell death // *Neuroscience*. – 2001. – N21. – P. 5045-5053.
29. Kitamura T., Saitoh Y., Takashima N. et al. Adult Neurogenesis Modulates the Hippocampus-Dependent Period of Associative Fear Memory // *Cell*. – 2009. – N139. – P. 814-827.
30. Koketsu D., Mikami A., Miyamoto Y., Hisatsune T. Nonrenewal of Neurons in the Cerebral Neocortex of Adult Macaque Monkeys // *The Journal of Neuroscience*. – 2003. – N23. – P. 937-942.
31. Komissarova S.V., Dubrovin I.P., Paltsyn A.A. Regeneration of neurons // *Pathophysiology*. – 2014. – N3. – P. 76-87.
32. Kornack D.R., Rakic P. Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey // *Academia Science USA*. – 1999. – N96. – P. 5768-5773.
33. Kovacs E., Pal J., Gallyas F. The fate of "dark" neurons produced by transient focal cerebral ischemia in a non-necrotic and non-excitotoxic environment: neurobiological aspects // *Brain Research*. – 2007. – N 1147. – P. 272-283.
34. Lazarini F., Lledo P.M. Is adult neurogenesis essential for olfaction // *Trends in neurosciences*. – 2011. – N 34. – P. 20-30.
35. Lichtenwalner R.J., Parent J.M. Adult neurogenesis and the ischemic forebrain // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2006. – N26. – P. 1-20.
36. Neves G., Cooke S.F., Bliss T.V. Synaptic plasticity, memory and the hippocampus // A neural network approach to causality // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2008. – N9. – P. 65-75.
37. Nowakowski R.S., Hayes N.L. New neurons: extraordinary evidence or extraordinary conclusion // *Science*. – 2000. – N288. – P. 771.
38. Ooigawa H., Nawashiro H., Fukui S. et al. The fate of Nissl-stained dark neurons following traumatic brain injury in rats: difference between neocortex and hippocampus regarding survival rate // *Neuropathology*. – 2006. – N112. – P. 471-481.
39. Ward P.J., Clanton S.L. 2nd, English A.W. Optogenetically enhanced axon regeneration: motor versus sensory neuron-specific stimulation // *Neuroscience*. – 2018. – N47. – P. 294-304.
40. Zimatkin S.M., Bon E.I. Effects of Antenatal Alcoholization on Brain Cortex Neurons Postnatal Development in Rats // *Neurology and behavioral*. – 2017. – N1. – P. 7-17.



### **Информация об авторах**

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

*Грицук Анастасия Александровна* – студентка Гродненского государственного медицинского университета, Респ. Беларусь. E-mail: nastya.gritsuk.01@mail.ru

*Кулевич Мария Владимировна* – студентка Гродненского государственного медицинского университета, Респ. Беларусь. E-mail: masha.kulevich.00@mail.ru

### **Information about the authors**

*Bon Elizaveta I.* – Associate Professor of the Department of Pathological Physiology named D.A. Maslakov Grodno State Medical University, Republic Belarus. E-mail: asphodela@list.ru

*Gritsuk Anastasia A.* – Student of Grodno State Medical University, Republic Belarus. E-mail: nastya.gritsuk.01@mail.ru

*Kulevich Maria V.* – Student of Grodno State Medical University, Republic Belarus. E-mail: masha.kulevich.00@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 611.-018.-055.2:613.98

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.6

**СТАРЕНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН ЗРЕЛОГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА**© **Баженова Д.С., Айрапетян К.Э., Голованова Е.Д., Михалик Д.С.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Исследовать возраст костной ткани во взаимосвязи с саркопенией у женщин зрелого и пожилого возраста методом ультразвуковой денситометрии для раннего скрининга остеопении.

**Методика.** Обследовано 60 женщин на терапевтическом участке в возрасте 40-55 лет (n=30) – 1 группа, в возрасте 56-75 лет (n=30) – 2 группа с различной коморбидной патологией. Исследовались антропометрические данные (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ)); оценка минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проводилась по данным ультразвуковой денситометрии пяточной кости («FURUNO CM-200 light», Япония) с определением показателей скорости прохождения ультразвука (SOS м/с), костного возраста, T- и Z-критериев. Для диагностики вероятной саркопении использовали алгоритм F-A-C-S (EWGSOP 2) с определением мышечной силы (силы сжатия кисти) на динамометре ТВЕС-ДМЭР-120.

**Результаты.** У пациенток в постменопаузе чаще встречались такие факторы риска как ожирение, оперативная менопауза и переломы в анамнезе. Саркопения в целом выявлялась в 13,3% случаев в исследуемой выборке. Распространенность остеопении составила 23,3% в 1 группе и 53,3% во 2 группе. Выявлены 3 варианта отклонений возраста костной ткани (ВКТ) от календарного возраста (КВ): 1 – ВКТ на 5 и > лет меньше, чем КВ, 2 – в диапазоне  $\pm 5$  лет и 3 – если ВКТ был на 5 и > лет выше, чем КВ. 3 вариант отклонения ВКТ был выявлен у пациенток со значением T-критерия в диапазоне от -1,5 до -2,5 SD). У пациенток с ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup> значения МПКТ были выше, чем при ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup> (p<0,05).

**Заключение.** Исследование МПКТ с помощью ультразвуковой денситометрии пяточной кости в режиме скрининга у пациенток старше 40 лет на амбулаторно-поликлиническом этапе позволяет выделить группу высокого риска по развитию остеопороза при превышении ВКТ над КВ >5 лет и значениях T-критерия в диапазоне от -1,5 SD до -2,5 SD, что требует более углубленного обследования и наблюдения у профильных специалистов.

**Ключевые слова:** остеопения, саркопения, ультразвуковая денситометрия, костный возраст, ожирение

**AGING OF THE BONE TISSUE OF MATURE AND ELDERLY WOMEN**

Bazhenova D.S., Ayrapetyan K.E., Golovanova E.D., Mihalik D.S.

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

**Objective.** To examine the age of bone tissue in relation to sarcopenia in mature and elderly women using ultrasound densitometry for early screening of osteopenia.

**Methods.** 60 women were examined at the therapeutic site at the age of 40-55 years (n=30) – group 1, at the age of 56-75 years (n=30) – group 2 with various comorbid pathologies. Anthropometric data were examined (height, weight, body mass index (BMI)); assessment of bone mineral density (BMD) was carried out according to ultrasound densitometry of the calcaneus (FURUNO CM200 light Japan), with the determination of propagation speed of ultrasound waves (SOS m/s), bone's age, T- and Z-criteriaes.

To diagnose sarcopenia was used algorithm F-A-C-S (EWGSOP 2) with the determination of muscle strength (hand grip force) using dynamometer (TVES-DMER-120).

**Results.** Postmenopausal patients were more likely to have risk factors such as obesity, operative menopause and fractures in their medical history. Sarcopenia as a whole was detected in 13,3% of cases in the examined sample. The prevalence of osteopenia was 23,3% in group 1 and 54% in group 2. 3 variants of deviation of the bone tissue age (BAT) from the calendar age (CA) were revealed (1-BCA was 5 or more years less than the CA, 2-in the range of  $\pm 5$  years and 3-if the BCA was 5 or more years higher than CA). Variant 3 of BAT deviation was detected in patients with T-criterion value in the range from -1,5 to -2,5 SD. In patients with BMI >25 kg/m<sup>2</sup>, values were higher than in those with BMI <25 kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion.** The study of BMD using ultrasound densitometry of the calcaneus in the screening mode in patients over 40 years old at the outpatient stage allows us to identify a high-risk group for the development of osteoporosis when BAT exceeds BA > 5 years and T-criterion values in the range from -1,5 SD up to -2,5 SD, which requires more in-depth examination and observation by specialized professionals.

*Keywords:* osteopenia, sarcopenia, ultrasound densitometry, bone's age, obesity

## Введение

Демографические прогнозы свидетельствуют об увеличении средней продолжительности жизни в мировом масштабе на примерах различных стран, регионов, этнических групп. По данным Росстата, несмотря на прогнозируемое снижение численности населения России к 2035 г. до 144 млн человек, ожидаемая продолжительность жизни увеличится с 73,4 лет до 77,1 г. [5]. Старение населения неуклонно приводит к росту заболеваний, тесно связанных с возраст-ассоциированными процессами: атеросклерозом, саркопенией, остеопорозом и др. Согласно эпидемиологическим данным исследований Российской Федерации одной из самых распространенных форм остеопороза является постменопаузальный, который диагностируется у каждой 3 женщины старше 50 лет [2]. К сожалению, хорошо известно, что до развития остеопоретического перелома остеопороз практически никак клинически не проявляется. По данным ряда исследователей, большинство пациенток амбулаторного звена попадают на специальное исследование (двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию, денситометрию, КТ и др. методы) по направлению терапевтом или ортопедом в связи с наличием боли в спине, причем у них в дальнейшем примерно в 50% случаев выявляется остеопороз, в 26,7% – остеопения, лишь в 25% случаев остеопороз диагностируется до переломов [2].

Эти факты свидетельствуют о том, что совершенствование алгоритмов выявления остеопении и остеопороза врачами первичного звена является актуальной задачей, причем раннюю диагностику остеопении следует проводить у женщин еще в пременопаузальном периоде, т.е. в возрасте 40-50 лет. Известно, что для определения снижения костной массы «золотым стандартом» является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА). Однако количественная ультразвуковая денситометрия, начавшаяся применяться уже более 20 лет назад как метод исследования структурных характеристик костной ткани, также представляется объективным, удобным, простым для пациента и исследователя особенно в амбулаторных условиях методом, в связи с отсутствием лучевой нагрузки, портативностью, низкой стоимостью при достаточно высокой чувствительности и специфичности [7]. Информация о костной плотности определяется по скорости прохождения ультразвука (SOS м/с) и по широкополосному затуханию ультразвука, которое отражает состояние костных трабекул и в различных модификациях приборов может обозначаться как «костный возраст», «индекс качества костной ткани» и др.

Выявление ранних признаков снижения качества костной ткани, т.е. признаков, указывающих на преждевременное «старение» костной ткани, в сочетании с выявлением других факторов риска ранней остеопении может быть важным с точки зрения медико-социальной проблемы профилактики остеопороза врачами первичного звена. Потеря костной ткани зачастую происходит одновременно с потерей мышечной массы и силы, с увеличением жировой ткани и ее перераспределением в организме. Таким образом, остеопения, остеопороз, саркопения и ожирения являются взаимосвязанными процессами старения, особенно у лиц женского пола после наступления менопаузы [8]. Представляется актуальным исследование «возраста» костной ткани во взаимосвязи с саркопенией и ожирением у женщин зрелого и пожилого возраста для раннего скрининга остеопении и остеопороза, предупреждения их вторичных осложнений (переломы, падения) и разработки методов ранней профилактики на амбулаторно-поликлиническом этапе.

## Методика

Обследовано 60 пациенток, наблюдаемые на 1 терапевтическом участке ОГБУЗ «Поликлиника №3» г. Смоленска, с артериальной гипертензии (АГ) 1-3 ст., ишемической болезнью сердца (ИБС), СН 1-2 ФК, сахарным диабетом (СД) 2 типа в стадии компенсации, которые были разделены на 2 группы по возрасту: 1 группа 40-55 лет (n=30; ср. возраст  $46,6 \pm 6,1$  лет), 2 группа 56-75 года (n=30, ср. возраст  $65,8 \pm 8,3$  лет). Исследование носило случайный выборочный поперечный характер без группы контроля. Контингент обследованных лиц – медицинский персонал поликлиники со средним и высшим образованием. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: ИБС (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда) и острое нарушение мозгового кровообращения в предшествующие 6 месяцев, хроническая сердечная недостаточность 2Б – 3 ст., острая печеночная и почечная недостаточность.

У всех пациентов проанализированы амбулаторные карты; проведено антропометрическое исследование (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ)); рост измеряли с точностью до 0,5 см, массу тела – с точностью до 0,2 кг с последующим расчетом ИМТ (индекса Кетле) по формуле: масса тела (кг)/рост ( $m^2$ ). За норму принимали значения  $ИМТ=18-24,9$  кг/ $m^2$ ; избыточную массу тела определяли при значениях  $ИМТ=25-29,9$  кг/ $m^2$ ; ожирение I степени – при  $ИМТ=30-34,9$  кг/ $m^2$ ; при  $ИМТ$  в диапазоне  $35-39,9$  кг/ $m^2$  – ожирение II степени и при  $ИМТ>40$  кг/ $m^2$  – ожирение III степени.

Всем пациенткам была выполнена ультразвуковая денситометрия пяточной кости с использованием ультразвукового костного денситометра «FURUNO CM-200 light» (Япония) с определением скорости прохождения ультразвука (SOS м/с), возраста костной ткани, T - и Z-критериев. Оценка снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) определялась по SOS м/с (SOS>1503 м/с – норма, от 1451 до 1503 м/с – остеопения, <1451 м/с – остеопороз), T-критерию, значения которого в пределах от -1,0 до -2,5 SD расценивались как остеопения, если более -2,5, как предиктор остеопороза. Для диагностики вероятной саркопении использовали предложенный EWGSOP 2 алгоритм F-A-C-S: использовался опросник SARS-F, в дальнейшем определялась мышечная сила (МС) – силы сжатия кисти на динамометре ТВЕС-ДМЭР-120. Пороговые значения для выявления снижения МС: у мужчин – 27 кг, у женщин – 16 кг. В последующем, при получении значений МС менее пороговых пациентки проходили тест на «скорость ходьбы на 4 метра» и биоимпедансометрию для определения снижения мышечной массы (ММ). Критериями саркопении являлось снижение ММ менее 30% от композиционного состава тела, тяжелой саркопении – значение теста <0,8 м/с.

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы Microsoft Excel 2013. Описательная статистика для количественных данных приведена в виде  $M \pm m$ , для качественных данных – в виде абсолютных значений и относительных частот (n, %). Сравнение групп по количественным признакам проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p<0,05$ .

## Результаты исследования

В таблице представлены данные по частоте встречаемости различных факторов риска развития остеопении у женщин зрелого и пожилого возраста в сравнении.

Анализ представленных данных показывает, что у пациенток в постменопаузе чаще встречалось ожирение, оперативные менопаузы в анамнезе и переломы. Частота встречаемости саркопении была сопоставима в обеих исследуемых группах. Нормальная масса тела чаще встречалась у женщин в пременопаузальном периоде. Следует отметить, что в связи с особенностью выборки (работающий медицинский персонал) такие факторы риска, как злоупотребление алкоголем и низкая физическая активность не выявлялись.

При проведении кистевой динамометрии у 8 пациенток (13,3%) было выявлено снижение мышечной силы ниже пороговых значений (менее 16 кг). В дальнейшем им всем было проведена биоимпедансометрия для определения композиционного состава тела. Этот метод может также применяться как скрининговый, для выявления пациентов из группы риска по саркопении [3]. У всех пациенток значения мышечной массы были менее 30% от композиционного состава тела, что подтвердило диагноз саркопении. Тест «вставания со стула» и «скорость ходьбы на 4 метра» были в пределах нормы, т.е. тяжелой саркопении выявлено не было. Саркопения встречалась с одинаковой частотой как у пациенток с остеопенией, так и без нее ( $p>0,05$ ).

Таблица. Распространенность факторов риска остеопении/остеопороза у женщин в пременопаузе (I гр.) и постменопаузе (II гр.) в сравнении (n, %)

Факторы риска	I группа (N =30)	II группа (N =30)	P
Нормальная масса тела	15 (50%)	9 (30%)	<0,05
Избыточная масса тела	8 (26,6%)	6 (20%)	>0,05
Ожирение 1-2 ст.	7 (23,3%)	15 (50%)	<0,05
Курение	2 (6,6%)	3 (10%)	>0,05
Оперативная менопауза	2 (6,6%)	4 (13,3%)	<0,05
Саркопения	5 (16,6%)	3 (10%)	>0,05
Переломы	1 (3,3%)	6 (20%)	<0,05

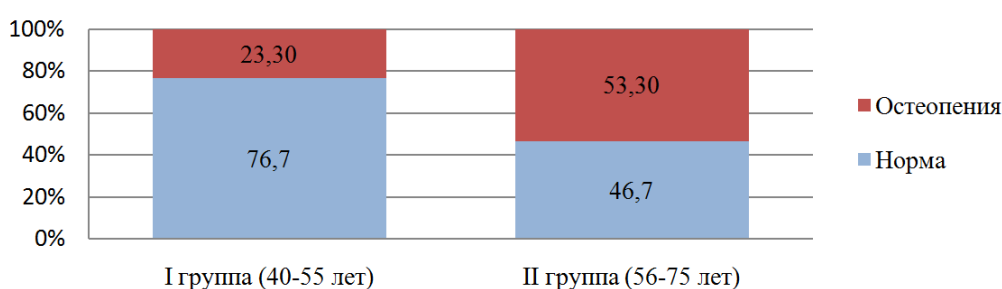


Рис. 1. Распространенность остеопении у обследуемых пациенток (%)

Как видно из представленных данных, остеопения чаще диагностировалась в постменопаузальном периоде – частота ее встречаемости составила более 50%, т.е. у каждой второй женщины в исследуемой выборке имелись нарушения в костной ткани, хотя они еще не достигли старческого возраста (рис. 1).

В дальнейшем были проанализированы значения «костного возраста» для каждой пациентки по его отклонениям от среднепопуляционных значений по данным ультразвуковой денситометрии. В результате анализа полученных данных были выделены 3 варианта отклонения возраста костной ткани (ВКТ) от календарного возраста (КВ): 1 вариант – ВКТ был на 5 и более лет меньше, чем КВ («замедленный темп старения» костной ткани), 2 вариант – отклонение ВКТ от КВ колебались в пределах  $\pm 5$  лет («нормальный темп» старения костной ткани), 3 вариант – ВКТ был на 5 и более лет выше, чем КВ («ускоренный темп старения» костной ткани). Частота распространенности выявленных вариантов отклонений у пациенток пре- и постменопаузальном возраста представлены на рис. 2.

Анализ представленных данных показал, что у женщин в пременопаузе все три варианта отклонения «костного возраста» от календарного встречались примерно с одинаковой частотой. У пациенток в постменопаузе частота встречаемости замедленного варианта была выше, что отражает общебиологические законы в геронтологии – с увеличением возраста в любых группах будет определяться больше лиц с замедленным вариантом старения различных систем, в том числе и костно-мышечной.

В табл. 2 представлены результаты оценки МПКТ (SOS м/с, T- и Z-критерии) и ИМТ у пациенток с различными вариантами отклонения «возраста костной ткани» от календарного возраста. Следует отметить, что при сопоставимых ср. значениях КВ во всех 3 группах ( $p > 0,05$ ), возраст костной ткани в 1 из 3 группах отличался от КВ более чем на 20 лет. Если в I группе он был практически на 20 лет меньше КВ, то в 3 гр. наоборот, при средних значениях КВ 53,9 лет, ср. возраст костной ткани приближался к 74 г. Как видно из представленных данных, средние значения T-критерия в группе с так называемым «ускоренным» вариантом старения костной ткани (3 гр.) превышали значения  $-1,5 SD$ .

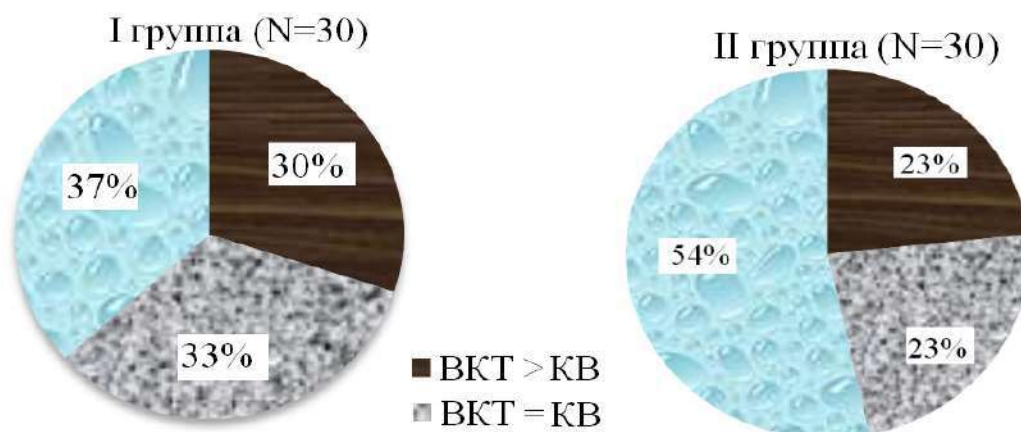


Рис. 2. Частоты распространности различных вариантов отклонений возраста костной ткани от календарного у пациенток в пре- (1 гр.) и постменопаузальном (2 гр.) периодах (%)

Табл. 2. Результат оценки МПКТ по данным ультразвуковой денситометрии у пациенток с замедленным (1 группа), нормальным (2 группа) и ускоренным (3 группа) вариантом старения костной ткани (Me IQ 25; Q 75l)

Группы	1 (N=27)	2 (N=17)	3 (N=16)	p
Индексы				
SOS, м/с	1533,2 [1502; 1578]	1508,2 [1493; 1531]	1483,2 [1466; 1508]	<0,05
T-SCORE	0,24 [-0,91; 1,21]	-0,95 [-1,42; -0,21]	-1,58 [-2,18; -0,73]	<0,05
Z-SCORE	1,24 [0,34; 3,35]	0,01 [-0,07; 0,17]	-1,02 [-1,68; -0,12]	<0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,9 [23,09; 35,84]	29,4 [22,46; 39,92]	22,9 [18,96; 26,73]	<0,05
ВКТ, лет	35,7 [20; 56]	53 [41; 64]	74,1 [56; 82]	<0,05
КВ, лет	57,1 [44; 74]	54,6 [40; 68]	53,9 [41; 70]	>0,05

Примечание: SOS, м/с – скорость прохождения ультразвука, ИМТ – индекс массы тела, ВКТ – возраст костной ткани, КВ – календарный возраст

Вероятно, эти пациентки могут быть в «зоне риска развития остеопороза» быстрее, чем те пациентки, у которых возраст костной ткани соответствует КВ, и конечно те, у кого ВКТ значительно меньше КВ и значения Т-критерия >1. Что касается значений ИМТ, то у пациенток с замедленным и нормальным темпом старения костной ткани его средние значения составили 27,9-29,40 кг/м<sup>2</sup>, в то время как в 3 группе – 22,9 кг/м<sup>2</sup> (p<0,05).

### Обсуждение результатов исследования

По данным эпидемиологических исследований около 14 млн. пациентов в России имеют остеопороз, поэтому раннюю диагностику остеопении у лиц женского пола следует начинать еще в пременопаузе, т.е. в возрасте 40-45 лет, тем самым выявляя потенциальную «группу риска» по развитию остеопороза [2]. Известно, что потеря костной массы с возрастом происходит неравномерно. В первые годы после менопаузы костная масса теряется достаточно быстро в основном в области трабекул, через 10 лет после наступления менопаузы начинается медленная фаза потери костной массы с истончением кортикального слоя, что при нагрузке на кость приводит к переломам [8].

Следует отметить, что согласно обновленным Рекомендациям Американской ассоциации эндокринологов/Американского колледжа эндокринологии по диагностике и лечению постменопаузального остеопороза от 2020 г., при проведении DXA диагноз остеопороза может быть поставлен пациентам с критериями остеопении при значениях Т от -1 до -2,5 в ситуациях, если в анамнезе присутствует переломы в дистальных участках костей и, соответственно, этим пациентам должно быть назначено лечение остеопороза [8].

Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют, что у пациенток в одинаковом возрастном диапазоне процессы ремоделирования костной ткани могут идти с различной скоростью, пациентки со значением Т-критерия от -1 до -2,5 SD имеют наихудшие показатели «костного возраста» и, следовательно, их можно выделить в группу риска по развитию остеопороза в ближайшие годы. Снижение МПКТ часто происходит одновременно с потерей мышечной массы, т.е. саркопенией. В ряде случаев эти процессы (обозначаемые термином «остеосаркопение») могут идти практически параллельно, и приводят в конечном итоге к переломам. По данным некоторых авторов частота встречаемости остеосаркопении достигает 14% при проведении исследований в случайных выборках [8].

Пяточная кость является легко доступной зоной оценки костной ткани ввиду наличия относительно плоских латеральной и медиальной поверхностей. Она содержит приблизительно 90% трабекулярной кости, имеющей очень высокий уровень метаболического обмена и сходный с позвоночником уровень потери костной массы. Помимо пяточной кости для периферической денситометрии можно использовать лучевую и большеберцовую кость. В ряде работ отмечена высокая корреляция между данными рентгеновской абсорбциометрии и ультразвуковой денситометрией (коэффициент корреляции достигает 0,8) [7]. Поэтому данные денситометрии пяточной кости широко используются в клинической практике при проведении скрининговых исследований [1, 6, 10-12]. В дальнейшем, этот метод можно широко использовать для динамического наблюдения за группой риска по развитию остеопороза, оценивать качество лечения ввиду простоты обследования и отсутствия лучевой нагрузки. «Костный возраст» в данной модификации аппарата является аналогом совокупного показателя качества костной ткани BQI.

Полученные в нашем исследовании данные по выделению различных вариантов отклонения костного возраста от календарного позволяют дифференцированно подходить к обследованию и лечению пациенток с остеопенией, в зависимости от того, входят ли они в группу риска по развитию остеопороза в ближайшее время и требуют частого (ежегодного) динамического наблюдения и соответственно, не только профилактических, но и лечебных мероприятий. Пациентки с «замедленным вариантом старения» костной ткани могут реже проходить обследование и ограничиваться только профилактическими мерами – витамин Д, регулярные физические нагрузки.

СД 1 и 2 типа по-разному влияют на МПКТ. Недостаток инсулина и повышение уровня белка склеростина при СД 1 типа подавляет дифференцировку остеобластов, что формирует хрупкие кости [4]. Гиперинсулинемия при СД 2 типа способствует дифференцировке остеобластов и повышению показателей МПКТ, однако у них остается высокой МПКТ в основном в трабекулярной части, в кортикальных пластинках наблюдается увеличение пористости, а также замедляется метаболизм костной ткани, что в конечном итоге приводит к неправильному распределению нагрузки и увеличению риска переломов и падений [4]. Ожирение также воздействует на костную ткань, вызывая повышение ее МПКТ за счет секреции лептина, влияющего на blastogenesis и гипреинсулинемию. В наших исследованиях у пациенток со значением Т критерия до -1, с нормальным «костным возрастом» ср. значения ИМТ были в пределах 27,9-29,4 кг/м<sup>2</sup>, в то время как у лиц с высокими значениями костного возраста и Т-критерием от -1 и менее, ИМТ был значительно ниже ( $p < 0,05$ ).

Взаимосвязь ожирения и МПКТ является сложной проблемой, где имеется много противоречивых и до конца не изученных взаимосвязей. Существуют полярные мнения о влиянии жировой ткани на МПКТ. Благоприятное влияние жировой ткани на костно-мышечную систему: увеличение массы тела увеличивает нагрузку на скелет и способствует его укреплению, особенно в кортикальной части. Жировая ткань секретирует лептин, эстрогены (ароматазу) и адипонектин, что стимулирует остеогенез. Ожирение оказывает механическую защиту при падениях. Неблагоприятное влияние: противовоспалительные цитокины, кортизол, жирные кислоты, жировая инфильтрация костного мозга усугубляют резорбцию костной ткани [9].

## Выводы

1. Среди пациентов амбулаторного звена женского пола старше 40 лет распространенность остеопении составила от 23,3% до 53,3%, саркопение выявлялась в 13,3% случаев в исследуемой выборке.
2. Выявлены 3 варианта отклонений возраста костной ткани от календарного возраста, что отражает неравномерность старения костной ткани у женщин после 40 лет.

3. Ультразвуковая денситометрия пяточной кости может являться скрининговым методом выявления группы риска по развитию остеопороза у пациенток старше 40 лет при превышении возраста костной ткани над календарным более 5 лет и значениях Т-критерия в диапазоне от  $-1,5$  SD до  $-2,5$  SD, что на амбулаторно-поликлиническом этапе позволит в динамике определять прогрессирование или остановку развития патологического процесса, корректировать профилактические и лечебные мероприятия, предупреждать осложнения, тем самым, влияя на трудоспособность.

## Литература (references)

1. Блиновских В.В., Григорьев А.А., Шахвалева Л.Н. Денситометрия, как скрининговый метод определения остеопороза // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2016. – №4. – С. 100-104 [Blinovskikh V.V., Grigor'yev A.A., Shakhvaleeva L.N. *Vestnik Chelyabinskoy oblastnoy klinicheskoy bol'nitsy*. Herald of Chelyabinsk Regional Clinical Hospital. – 2016. – N4. – P. 100-104. (in Russian)]
2. Вторушин Н.С., Андреева О.В., Куимова Ж.В. и др. Остеопороз и хронические неинфекционные заболевания в практике врача первичного звена здравоохранения // Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – №2. – С. 184-187 [Vtorushin N.S., Andreyeva O.V., Kuimova Zh.V. et al. *Meditinskaya nauka i obrazovaniye Urala*. Medical science and education of Ural. – 2019. – N2. – P. 184-187. (in Russian)]
3. Голованова Е.Д., Айрапетов К.В., Деменкова А.И. и др. Особенности композиционного состава тела у пациентов зрелого и пожилого возраста // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, №1. – С.65-71 [Golovanova Ye.D., Ayrapetov K.V., Demenkova A.I., et al. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoy Akademii*. Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. – 2021. – V.20, N1. – P. 65-71. (in Russian)]
4. Демидова Т.Ю., Плахотная В.М. Сахарный диабет и остеопороз: патогенетическая связь и современные принципы лечения // Медицинский совет. – 2021. – №7. – С. 96-107 [Demidova T.YU., Plakhotnyaya V.M. *Meditinskiy sovet*. Medical Council. – 2021. – N7. – P. 96-107. (in Russian)]
5. Ершов В.Е., Родионова С.С., Кривова А.В., Захаров В.П. Демографические тенденции в борьбе с остеопорозом и его последствиями // РМЖ. – 2019. – №4. – С. 11-14 [Yershov V.Ye., Rodionova S.S., Krivova A.V., Zakharov V.P. *RMZH*. RMJ. – 2019. – N4. – P. 11-14. (in Russian)]
6. Каладзе Н.Н., Скоромная Н.Н. Взаимосвязь антропометрических данных и показателей жирового обмена с данными денситометрии // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2015. – Т.5, №3. – С. 20-24 [Kaladze N.N., Skoromnaya N.N. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny*. Crimean journal of experimental and clinical medicine. – 2015. – T.5, N3. – P. 20-24. (in Russian)]
7. Полухина Е.В., Тарнаская Т.С., Гавриленко Е.В. Использование ультразвуковой денситометрии в оценке снижения минеральной плотности костной ткани // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2016. – №4. – С. 60-64. [Polukhina Ye.V., Tarnaskaya T.S., Gavrilenko E.V. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*. Healthcare of the Far East. – 2016. – N4. – P. 60-64. (in Russian)]
8. Тополянская С.В. Саркопения, ожирение, остеопороз и старость // Сеченовский вестник. – 2020. – Т.11, №4. – С. 23-35 [Topolyanskaya S.V. *Sechenovskiy vestnik*. Sechenov Medical Journal. – 2020. – T.11, N4. – P. 23-35. (in Russian)]
9. Шишкова В.Н. Ожирение и остеопороз // Остеопороз и остеопатии. – 2011. – №1. – С. 21-26 [Shishkova V.N. *Osteoporoz i osteopatii*. Osteoporosis and Bone Diseases. – 2011. – N1. – P. 21-26. (in Russian)]
10. Guglielmi G., Adams J., Link T.M. Quantitative ultrasound in the assessment of skeletal status // European Journal of Radiology. – 2009. – V.19, N8. – P. 1837-1848.
11. Pisani P., Renna M.D., Conversano F. Screening and early diagnosis of osteoporosis through X-ray and ultrasound based techniques // World Journal of Radiology. – 2013. – V.5, N11. – P. 398-410.
12. Lee H.D., Hwang H.F., Lin M.R. Use of Quantitative Ultrasound for Identifying Low Bone Density in Older People // Journal of Ultrasound in Medicine. – 2010. – V.29. – P. 1083-1092.

## Информация об авторах

Баженова Дарья Сергеевна – врач-ординатор кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: benbarnes2014@yandex.ru



*Айрапетян Карине Эриковна* – студент ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 1107\_ayrapetyan@list.ru

*Голованова Елена Дмитриевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: golovanovaed@rambler.ru

*Михалик Дмитрий Степанович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.37-002:616.12-073.97-71

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.7

**CLINICAL AND INSTRUMENTAL FEATURES OF PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS OF THE SMOLENSK REGION**

© Karuk M.V., Banenis M.G., Ivanishkina E.V., Rodin A.V., Tsareva V.M.

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

*Abstract*

**Objective.** To analyze the clinical and functional features of the acute pancreatitis, ECG results of patients from Smolensk region for optimization of diagnosis, treatment and prophylaxis.

**Methods.** Analysis of clinical features of acute pancreatitis in modern conditions was conducted in 58 patients of Smolensk region, who was on hospitalization in the general surgery department of Smolensk regional clinical hospital (42 men and 16 women) in age of 30-60 years old (average age  $46,0 \pm 3,7$ ),

**Results.** As risk factors of developing acute pancreatitis patients of Smolensk region, we revealed alcohol abuse, tobacco smoking, malnutrition fatty foods, overeating. For a part of patients, the reason of pancreas lesion is the pathology of the biliary system.

Clinical manifestation of acute pancreatitis is very variable and combined with a clinic of biliary system disorders. The dominative symptom is pain localization in epigastric area, encircling character or with irradiation in spine with high intensity. In clinical blood count was noticed neutrophil leukocytosis, lymphopenia and increased sed rate. Within biochemical syndromes dominated cytolytic and cholestatic syndromes. Also noted the increase of amylase, urea, creatinine and hyperglycemia in blood serum. In ECG research was detected non-specific changes in rhythm and conduction, signs of hypertrophy of left ventricular, changes in myocardial depolarization were revealed.

**Conclusion.** The study of general clinical and functional characteristics of patients with acute pancreatitis, as well as the role of the main risk factors are the prime necessity in early diagnostic of disease and modern correction factors, influencing the effectiveness of therapy.

*Keywords:* Acute pancreatitis, risk factors, clinic-laboratory indicators, ECG research

**КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА У БОЛЬНЫХ СМОЛЕНСКОГО РЕГИОНА**

Карук М.В., Банёнис М.Г., Иванишкина Е.В., Родин А.В., Царева В.М.

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

*Резюме*

**Цель.** Провести анализ клинико-функциональных особенностей течения острого панкреатита, электрокардиографических данных у пациентов Смоленского региона для оптимизации диагностики, лечения и профилактики заболевания.

**Методика.** Анализ клинических особенностей течения острого панкреатита в современных условиях проведен у 58 пациентов Смоленского региона (42 мужчин и 16 женщин) в возрасте 30-60 лет (средний возраст  $46,0 \pm 3,7$  лет), находившихся на стационарном лечении в хирургическом отделении Смоленской областной клинической больницы.

**Результаты.** В качестве факторов риска развития острого панкреатита у пациентов Смоленского региона выявлено злоупотребление алкоголем, табакокурение, нарушение питания с преобладанием жирной пищи, переедание. У части больных причиной поражения поджелудочной железы является патология билиарной системы.

Клинические проявления острого панкреатита весьма вариабельны, часто сочетаются с клиникой нарушений билиарной системы. Доминирующим симптомом являлся болевой с локализацией в эпигастральной области, опоясывающего характера или с иррадиацией в позвоночник, выраженной интенсивности. В общем анализе крови нейтрофильный лейкоцитоз, лимфопения,

ускорение СОЭ. Среди биохимических синдромов преобладали цитолитический и холестатический, отмечено увеличение уровня амилазы сыворотки крови, мочевины, креатинина, гипергликемия. При электрокардиографическом исследовании выявлены не специфические изменения в виде нарушения ритма и проводимости, признаки гипертрофии левого желудочка, нарушения процессов реполяризации миокарда.

**Заключение.** Изучение общей клинко-функциональной характеристики больных с острым панкреатитом, роли основных факторов риска имеет важное значение для ранней диагностики заболевания и своевременной коррекции факторов, влияющих на эффективность лечения.

*Ключевые слова:* ОП, факторы риска, клинко-лабораторные показатели, электрокардиографическое исследование

## Introduction

Acute pancreatitis (AP) is one of the most common diseases of the digestive system, leading to physical and financial losses. The incidence of acute pancreatitis worldwide ranges from 4.9 to 73.4 cases per 100,000 people and has a marked upward tendency. Severe acute pancreatitis occurs in 15-20% of cases, with a high lethality – 25-45% [3, 4, 12, 15]. Moreover, developing pancreonecrosis from infectious complications has a lethality up to 85% [5, 9]. Early diagnosis of acute pancreatitis is very complex even at present. It is based on a thorough collection of history, objective physical data, laboratory tests, X-ray and CT scans. However, none of these items provide a reliable diagnostic result. Despite the large number of available laboratory and instruments tests, new methods are being developed to diagnose and assess the severity of acute pancreatitis.

The AP is an aseptic inflammation of demarcation type, which is based on the necrosis of the acidic cells of the pancreas and enzyme aggression followed by expanding necrosis and gland dystrophy, in which it is possible to damage surrounding tissues and remote organs, as well as systems and cause of secondary purulent infection [6].

The following etiological forms could be distinguished: Acute alcoholic and alimentary pancreatitis – 55%; Acute biliary pancreatitis (due to bile reflux to pancreatic ducts in biliary hypertension) – 35%; Acute traumatic pancreatitis (due to pancreatic trauma, including surgery or after ERP) – 2-4%; Other causes: autoimmune process, vascular insufficiency, vasculitis, drugs, infectious diseases, allergic factors, dishormonal process and diseases of nearby organs – 6-8% [6].

The leading role in toxemia pathogenesis in acute pancreatitis belongs to pancreatitis enzymes: trypsin, lipase, phospholipase - A2, lysosomal enzymes that cause oxidative stress, lipid stress syndrome, capillary thrombosis, hypoxia, acidosis, hypermetabolism, Damage to cell membranes and endothelia. Factors of aggression and organ dysfunction create a syndrome of «mutual burden» [14, 15].

Although the clinical pattern and morphological changes in the pancreas in acute pancreatitis have been described some 300 years ago, and in recent years various concepts of the etiology and pathogenesis of this disease have emerged and disappeared, A variety of treatment strategies are proposed and rejected.

The aim of the research is to analyze clinical-functional features and electrocardiographic data in patients with acute pancreatitis in the Smolensk region in order to optimize diagnosis, treatment and prevention of the disease.

## Methods

In order to study clinical-functional features of acute pancreatitis in patients in the Smolensk region, 58 patients (42 men and 16 women) were examined in the surgical department of the regional clinical hospital at the age of 30-60 (average age 46.0±3.7). The duration of the disease was 35±5 days.

Diagnosis was based on anamnestic information, physical examination, laboratory test data (general and biochemical blood test, amylase serum and urine, general urine test, coprology study) and instrumental test (fibro gastroduodenoscopy, ultrasound examination and/or MRI/CT of abdominal organs, colonoscopy/rectoromanoscopy, electrocardiography). All patients in the hospital received traditional therapy (infusion, spasmolytic, antisecretory and antibacterial).

The statistical processing of the obtained results is carried out with the help of IBM SPSS Statistics 21 and includes calculation of average (M), standard average deviation (m), median (Me), minimum (min) and maximum (max) values.

## Results of the study and their discussion

In the analysis of risk factors for acute pancreatitis, the pathology of bile pathways has been detected in 7 (12%) patients, and cholecystectomy was performed on 2 (3.8%) patients. In 14 (24%) patients – alcohol addiction syndrome. Alcohol abuse is recognized in the literature as the leading etiological factor in AP, which causes the main progression of the disease, which accounts for 55-80 % of all cases. The absolute quantity of ethanol with toxic effect [10] shall be decisive.

9 patients (15.5 %) reported smoking. In literature, smoking is considered one of the main causes of acute pancreatitis, increasing its risk by 25 %. It was noted that the risk of AP increases with the number of cigarettes smoked. However, the mechanisms for damaging the effects of tobacco smoke on the pancreas are not fully understood [10]. In 9 (15.5%) patients, acute pancreatitis was caused by eating disorders, eating fatty food, roasted, smoked food. Since these causes are avoidable risk factors for acute pancreatitis, their detection is important in the prevention of disease development and its exacerbation, as well as in the diagnosis of pancreatic lesions.

The clinical manifestations of acute pancreatitis are highly variable, depending on the clinical form of the disease, the stage, severity of the current, the presence of complications, the etiology of the process and other factors, which sometimes makes it difficult to diagnose pancreatic damage, which is often combined with a clinic of biliary disorders. The dominant symptom was pain. The intense pain in the epigastric region proper and in the left side of the bed was reported by 57 (98.2%) patients. The surrounding nature of the pain has been identified in 44 (75.9 %) patients. The irradiation of pain in the interblade space was indicated by 14 (41.3%) patients. There were 11 (18.9 %) patients who indicated that the pain was intermittent after three to four hours of meals. A total of 37 (64%) of patients complained of nausea, 12 (20.6 %) of patients vomited once, and 35 (60.3%) of patients vomited repeatedly. There was no relief after vomiting 42 (72.4%) of the patient.

The loss of appetite was registered by 25 (43.1%) patients, the disgust to fatty food was identified in 10 (17.2%) people. 10 (17,2%) patients had complained of dry mouth and 15 (25.8%) on bitterness in the mouth. The flatulence was noticed by 56 (96.5%) patients, and gas and stool retention were in 30 (51.7%) patients. However, stool disorder such as diarrhea was detected in 12 (20.6%) people. Strong general weakness was noticed in 55 (94.8%) patients.

During examination pale skin was in 13 (22.4%) patients, and moreover icterus skin and scleras was noticed in 13 (22.4%) patients. Such diagnostic symptoms as Mondor (purple spots on face), Grey-Turner (cyanotic stains on belly sides) and Grunwald (cyanosis of umbilical region) were indicated in 11 (19%), hemorrhage was in 2 (3.4%). All patients had dry and white tongue. In the case of palpation, the morbidity in the epigastric region itself was found in 45 (77.5%) of patients, in the right upper quadrant region in 5 (8.6%), and in the left upper quadrant region in 8 (13.7%). The symptoms of Kerte (transverse painful resistance of the anterior abdominal wall in pancreas projection) and Meio-Robson (severe pain in lumbar palpation, especially the left rib-vertebral angle) were found in 43 (74.1 %) and 36 (62 %). The tension of the anterior abdominal wall muscles and the symptom of Shchetkin-Blumberg - in 25 (43.1%) of patients, local abdominal swelling in the epigastric region - in 13 (22.4%) of patients. In percussion, a pronounced tympanic sound was observed due to paresis of the transverse colon in 31 (53%) cases. In auscultation, the weakening of the intestinal peristaltics as a manifestation of dynamic intestinal obstruction – in 30 (51.7%) cases. The results are consistent with literature on clinical manifestations of acute pancreatitis [6, 11]. Five (8.6%) of the patients had a pancreonecrose complication.

Pancreato-renal syndrome in the form of albuminuria, increased creatinine level, urea serum was detected in 28 (48.2%) patients. Pancreato-cardiovascular syndrome, accompanied by chest pain, heartbeat, tachycardia, and heart rate disorder, has been observed in 22 (37.9%) patients. Arterial hypertension is noted in 1 (1.7 %) of the patient and hypotension in 13 (22.4%) of the patients.

According to the results of an ultrasound examination of the abdominal organs, an increase in the size of the pancreas in 31 (53.4%) of the patient, diffuse changes in pancreatic parenchyma, and a decrease in the echogenicity – 49 (84.5%) of the patients has been detected. Roughness, deformity of the contours of the organ in 52 (89.7%) of the patients, and cyst of pancreas were in 3 (5.1%) of the patients examined. According to the ultrasound, the gallbladder was moderately enlarged, usually the contents are heterogeneous, and the walls are thickened in 10 patients (17.2%). Elongation of the gall bladder with inflection was detected in 8 (13.7%) patients.

In MRI/MCT/CT tests conducted in 18 (31%) patients: pancreas enlarged in size in the area of the head, fracture of structure was disturbed, wirsung's duct was not dilated. Parapancreatic and paragastric cellular tissues in the area of the head were fatigue, heavy. General blood test data and biochemical indicators for patients with acute pancreatitis are listed in the table. 1-4.

Table 1. Result of CBC of patients with acute pancreatitis before treatment

Indicator	Standart	Valid	M±m (average ±deviation)	Mediana (Me)	Minimum (min)	Maximum (max)
WBC	4,0-9,0×10 <sup>9</sup> /l	52	13,66±0,86	13,1	2,9	28
RBC	3,8-5,5×10 <sup>12</sup> /l (f)	16	4,45±0,85	4,69	2	5,56
	4,3-6,2×10 <sup>12</sup> /l (m)	36	4,38±0,91	4,16	3,04	6,5
HGB	120-140 g/l	52	139,25±4,07	134	74	193
	120-160 g/l (f)	16	140,56±25,2	137,5	74	190
	130-180 г/л (m)	36	138,67±31,37	129	90	193
HCT	35-45% (f)	16	41,65±7,27	42,9	21	52,7
	39-49% (m)	36	40,67±8,96	38,45	28,5	59,9
MCV	80-100 (fL)	52	93,27±0,97	92,3	69,2	105
MCH	26-34 г (pg)	52	31,97±0,47	31,8	20	37
MCHC	30-370 (g/l)	52	339,85±2,52	344	288	384
PLT	180-320×10 <sup>9</sup> /l	52	173,46±11,46	175	9	477
MXD%	5-10 %	8	7,61±0,57	8	5,1	8,9
LYM%	25-40 %	52	14,77±1,29	10,9	4,5	36
NEUT%	47-72%	17	78,56±2,45	81,4	61,7	90,2
MXD#	0,2-0,8×10 <sup>9</sup> /l	8	1,01±0,12	0,9	0,7	1,4
LYM#	1,2-63,0×10 <sup>3</sup> /μl	52	1,67±0,12	1,4	0,5	4
NEUT#	2,0-5,5×10 <sup>9</sup> /l	17	11,84±1,08	13	5	18,7
RDW-SD	39,0-46,0	17	48,36±1,01	47,2	45,4	61,8
RDW-CV	11,6-14,0	17	13,67±0,19	13,3	12,2	18,2
PDW	15,0-17,0	52	17,43±0,32	17,85	12,4	21,7
MPV	7,0-11,0	52	8,47±0,21	8,4	5,2	12,6
P-LCR	13-43 %	8	27,21±0,83	26	25,9	0,03
PCT	0,16-0,33	52	0,15±0,01	0,15	0,03	0,27
Sed rate	0-20 mm/h (f)	18	23,1±4,42	15	5	67
	0-15 mm/h (m)	36	25,22±3,4	18	3	70

Analysis of laboratory tests showed signs of cytolysis (increased activity of ALT, ACT, GGT), manifestations of cholestatic syndrome (increased activity of alkaline phosphatase, level of general and direct bilirubin, cholesteroline), increase in level of amylase in 42 (72.4%) patients.

Table 2. Result of CBC of patients with acute pancreatitis after treatment

Indicator	Standart	Valid	M±m (average ±deviation)	Mediana (Me)	Minimum (min)	Maximum (max)
WBC	4,0-9,0×10 <sup>9</sup> /l	57	11,85±0,89	9,5	4,5	33,5
RBC	3,8-5,5×10 <sup>12</sup> /l (f)	16	4,18±0,76	4,46	2,01	4,9
	4,3-6,2×10 <sup>12</sup> /l (m)	40	4,3±0,9	4,41	1,46	6,5
HGB	120-140 g/l	57	132,1±4,08	130	50	193
	120-160 g/l (f)	16	38,5±7,18	40,3	20	50,7
	130-180 г/л (m)	41	38,17±11,3	37,5	0,39	59,9
HCT	35-45% (f)	57	90,02±1,98	92,1	67,6	107,4
	39-49% (m)	57	29,74±0,89	31	20	36,5
MCV	80 - 100 (fL)	57	293,65±14,17	334	29,9	361
MCH	26-34 г (pg)	57	236,91±15,1	228	32	583
MCHC	30-370 (g/l)	7	7,71±2,17	8	0,06	18,9
PLT	180-320×10 <sup>9</sup> /l	37	16,65±1,71	12,9	0,2	40,6
MXD%	5-10 %	14	66,33±8,29	83,45	0,75	90,2
LYM%	25-40 %	8	3,04±1,54	0,9	0,4	12,4
NEUT%	47-72%	47	1,75±0,14	1,6	0,5	4,9
MXD#	0,2-0,8×10 <sup>9</sup> /l	15	10,69±1,68	13,7	2,7	18,7
LYM#	1,2-63,0×10 <sup>3</sup> /μl	18	42,66±4,34	47,25	14	65,6
NEUT#	2,0-5,5×10 <sup>9</sup> /l	42	14,35±0,92	13,6	0,12	49
RDW-SD	39,0-46,0	45	17,49±0,29	17,8	12,3	21,7
RDW-CV	11,6-14,0	48	8,19±0,29	8,4	5,2	12,6
PDW	15,0-17,0	7	26,85±4,64	31	0,25	36
MPV	7,0-11,0	46	0,17±0,101	0,15	0,0014	0,35
P-LCR	13-43%	18	12,56±4,78	12	5	24
PCT	0,16-0,33	36	13,36±7,3	12,5	3	26
Sed rate	0-20 mm/h (f)	57	11,85±0,89	9,5	4,5	33,5
	0-15 mm/h (m)	16	4,18±0,76	4,46	2,01	4,9

Hyperglycemia, hypoproteinemia, hypoalbuminemia, increased C-reactive protein as a manifestation of systemic inflammatory response syndrome [2, 8], increased creatinine, urea. After treatment, the levels of cytolytic, cholestase, glucose and amylase decreased slightly.

The above data indicate that patients with acute pancreatitis, who has just been admitted to the hospital, have neutrophilic leukocytosis, lymphopenia in general blood test, which has retained and after treatment, but with a lower extent. The sed rate accelerated before treatment, but after treatment within normal values.

Table 3. Result of biochemical blood test of patients with acute pancreatitis before treatment

Indicator	Standart	Valid	M±m (average ±deviation)	Mediana (Me)	Minimum (min)	Maximum (max)
Glucose	3,5-6,4 (mmol/l)	50	9,52±0,68	7,9	5,2	28,3
Bilirubin general	6,8-20,5(μmol/l)	58	45,2±7,97	20,35	7	235,8
Bilirubin direct	1,7-4,5 (μmol/l)	29	53,78±8,84	34,6	0,7	144,2
Bilirubin indirect	1,7-17 (μmol/l)	27	27,24±5,34	12,4	8,7	91,6
Creatinine	39-111 (μmol/l)	51	131,56±15,5	106	41	628
Cholesterol	3,6-5,2 (μmol/l)	8	6,49±0,77	5,5	5,5	9,57
General protein	65-85 (g/l)	49	61,2±1,54	64	37	87
ALT	<40 IU/L	51	89,25±15,57	57	1	512
AST	<40 IU/L	50	156,72±29,03	87,5	23	1027
GGT	5-55 IU/L	48	231,1±44,42	86	21	1482,8
AP	32-120 IU/L	47	130,93±18,94	91	41	805
Amylase	22-100 IU/L	45	561,55±70,22	411	57	2144
Albumine	35-52 (g/l)	19	28,19±1,53	27	20	38
CRP	0-10	2	24,26±23,54	24,26	0,72	47,8
Urea	2,9-8,3 (mmol/l)	45	8,09±0,91	6,5	2,4	32,8

Table 4. Result of biochemical blood test of patients with acute pancreatitis after treatment

Indicator	Standart	Valid	M±m (average ±deviation)	Mediana (Me)	Minimum (min)	Maximum (max)
Glucose	3,5-6,4 (mmol/l)	50	7,81±0,64	6,5	1,7	20,4
Bilirubin general	6,8-20,5 (μmol/l)	58	24,25±5,42	11	6	235
Bilirubin direct	1,7-4,5 (μmol/l)	29	41,84±12,71	27	6,8	160
Bilirubin indirect	1,7-17 (μmol/l)	27	22,34±6,5	14,2	0,3	91,6
Creatinine	39-111 (μmol/l)	51	139,58±21,78	80	4,3	721
Cholesterol	3,6-5,2 (μmol/l)	8	8,29±4,16	5,1	2,9	74
General protein	65-85 (g/l)	49	65,3±1,49	66	37	86
ALT	<40 IU/L	51	64,57±9,87	40,5	1	326
AST	<40 IU/L	50	104,49±19,7	49	14	730
GGT	5-55 IU/L	48	152,31±23,02	84	14	709
AP	32-120 IU/L	47	117,98±11,89	93	47	420
Amylase	22-100 IU/L	45	381,4±82,62	133	25	2144
Albumine	35-52 (g/l)	19	31,44±2,14	32	20	52
CRP	0-10	3	61,23±26,03	14,9	0,72	186,4
Urea	2,9-8,3 (mmol/l)	45	7,69±1,36	3,9	1,9	38,3

In order to study the presence of a polyorgan dysfunction, especially from the side of the cardiovascular system, which at different frequencies, according to literature, is found in patients with acute pancreatitis. An analysis of electrocardiograms (ECGs) of patients was carried out (table 5). The EKG was recorded in all 12-leads at 50 mm/s. The QT interval, reflecting the duration of the heart muscle repolarization processes, was measured from the onset of depolarization, the QRS complex, to the end of the T wave when returning to isolation. The elongated interval of QT, which is the predictor of the development of ventricular rhythm disorders, was considered to be from 0.44 s.

On the cardiovascular side, according to the ECG, various changes were observed: tachycardia in 26 (44.5%) patients, bradycardia in 2 (3.4 %) patients, arrhythmia in 3 (5.1%) patients, and deviation of the electrical axis of the heart (EAH) on the left in 12 (20.6%) patients. An acceleration of atrioventricular conduction has been found in 3 (5.1%) patients. Blockages of the legs of the Gisa beam have been found:

partial blockage of the left leg of the Gisa beam in 6 (10.3 %) patients, complete blockage in 12 (20.6%), incomplete blockage of the right leg of the Gisa beam in 4 (6.8%) patients, complete blockage in 4 (6.8%).

Table 5. Result of ECG reasearch of patients with acute pancreatitis

Indicator	Standart	Valid	M±m (average ±deviation)	Mediana (Me)	Minimum (min)	Maximum (max)
Heart rate	58	60-90	96,46±3,21	99	58	150
PQ (s)	49	≤0,2	0,11±0,007	0,12	0,03	0,2
QRS (s)	49	≤0,1	0,11±0,05	0,1	0,04	0,2
QT (s)	49		0,34±0,007	0,34	0,24	0,46

Signs of left ventricle hypertrophy, according to EKG, were observed in 9 (15.5%) patients. More frequently observed changes in the ST segment and the T tooth (flattened, negative) were observed, indicating non-specific changes in the myocardial repolarization process. There are various explanations in the literature for cardiovascular disorders in pancreatitis, particularly changes in electrocardiography. This may be related to both the toxicity to myocardium of pancreatic enzymes and electrolytic imbalance, as well as associated cardiac pathology.

## Conclusions

The study of the general characteristics of patients with acute pancreatitis and the role of the main risk factors is important for the early diagnosis of the disease and the timely correction the factors influencing the effectiveness of treatment. The dominant clinical symptom of patients of the Smolensk region is currently pain with localization in epigastric, encircling character or with irradiation in the spine, with high intensity, arising 3-4 hours after food. More comon syndromes – pancreaticovascular and pancreaticorenalis. CBC shows neutrohilic leucocytosis, lymphopenia, EOF acceleration. Among the biochemical syndromes cytolytic and cholestatic are prevalent, also there has been an increase of the amylase, urea, creatinine and hyperglycemia.

In ECG reseaches are not detected any specific changs in rhythm and conductivity disorders, signs of hypertrophy of the left ventricle, disorders of the repolarisation of miocard. The risk factors of development of acute pancreatitis in patients of the Smolensk region remain alcohol abuse, smoking, eating disorder with dominance of fatty food, overeating, biliary system pathology. By drawing the attention of patients and relatives to the risk factors and clinical manifestations of the disease, it is possible to promote the secondary prevention of pancreatic lesions, prevent or at least slow down progression of the disease and complications. It is possible because of persuading patients of the toxicity of alcohol, nicotine, increase patients' commitment to strict observance of diets and diets, as well as treatment schemes.

## Литература (references)

1. Араблинский А.В., Черняков Р.М., Хитрова А.Н. и др. Лучевая диагностика острого панкреатита. Мед. визуализация. – 2000. – С. 2-14. [Arablinskij A.V., Chernjakov R.M., Hitrova A.N. i dr. *Med. vizualizacija*. Med. visualization. – 2000. – P. 2-14. (in Russian)]
2. Быкова А.П., Козлова И.В. Механизмы развития и особенности патологии органов желудочно-кишечного тракта при хроническом панкреатите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т.11. – С. 69-73. [Bykova A.P., Kozlova I.V. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. Experimental and clinical gastroenterology. – 2016. – V.11. – P. 69-73. (in Russian)]
3. Винник Ю.С., Дунаевская С.С. Оценка тяжести панкреатогенного иммунодефицита. Новости хирургии. – 2013. – Т.21, №4. – С. 40-44. [Vinnik Ju.S., Dunaevskaja S.S. *Novosti hirurgii*. Surgical news. – 2013. – V.21, N4. – P. 40-44. (in Russian)]
4. Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А. и др. Диагностика и лечение острого панкреатита. М., 2013. – 9 с. ISBN 978-5-88429-188-1 [Ermolov A.S., Ivanov P.A., Blagovestnov D.A. i dr. *Diagnostika i*

- lechenie ostrogo pankreatita*. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis. М., 2013. 9 pp. ISBN 978-5-88429-188-1. (in Russian)]
5. Клинические рекомендации Острый панкреатит – 2020 (20.04.2021) – Утверждены Минздравом РФ – 38 с. [*Klinicheskie rekomendacii*. Clinical recommendations –AP – 2020 (20.04.2021) – Approved by the Ministry of Health – 38 p. (in Russian)]
  6. Кчибеков Э.А., Зурнаджянц В.А. Иммунохимический способ дифференциальной диагностики острого панкреатита и острого холецистита. Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т.3. – С. 81-83. [*Sibirskij medicinskij zhurnal*. Siberian Medical Journal. – 2010. – V.3. – P. 81-83. (in Russian)]
  7. Литовский И.А., Гордиенко А.В., Ефимов Н.В., Ивашкина Т.Г. Панкреатиты (дискуссионные вопросы патогенеза). Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2014. – Т.3(69). – С. 31-46. [Litovskij I.A., Gordienko A.V., Efimov N.V., Ivashkina T.G. *Novye Sankt-Peterburgskie vrachebnye ведомosti*. New Saint Petersburg Medical Records. – 2014. – V.3(69)/ – P. 31-46. (in Russian)]
  8. Мерзликин Н.В., Бражникова Н.А., Цхай В.Ф. и др. Панкреатит. М., 2014. – 8 с. [Merzlikin N.V., Brazhnikova N.A., Chaj V.F. i dr. *Pankreatit*. Pancreatitis. М., 2014. 8 p. (in Russian)]
  9. Решина И.В., Калягин А.Н. Факторы риска, влияющие на прогрессирование хронического панкреатита. Сибирский медицинский журнал. – 2007. – Т.1. – С. 9-12. [Reshina I.V., Kaljagin A.N. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. Siberian medical journal. – 2007. – V.1. – P. 9-12. (in Russian)]
  10. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Острый панкреатит. Национальное руководство по хирургии. – 2009. – Т.2. – С. 196-229. [Savel'ev V.S., Filimonov M.I., Burnevich S.Z. *OP. Nacional'noe rukovodstvo po hirurgii*. Acute pancreatitis. National Surgical Manual. – 2009. – T.2. – P. 196-229. (in Russian)]
  11. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. М., 2008. – 264 с. ISBN: 5-89481-623-8 [Savel'ev V.S., Filimonov M.I., Burnevich S.Z. *Pankreonekrozy*. Pankronecrose. М., 2008. – 264 p. ISBN: 5-89481-623-8. (in Russian)]
  12. 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., Danilov A.I., Feoktistova Zh.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Gazette of Smolensk State Medical Academy. – 2016. – V.15, N2. – P. 78-84. (in Russian)]
  13. Толстой А.Д., Сопия Р.А., Краснорогов В.Б. и др. Деструктивный панкреатит и парапанкреатит. С-Пб., «Гиппократ». 1999; 128 с. [Tolstoj A.D., Sopiya R.A., Krasnorogov V.B. i dr. *Destruktivnyj pankreatit i parapankreatit*. S-Pb., «Gippokrat». Destructive pancreatitis and parapaneatitis. S-Pb., «Hippocrates». 1999; 128p. (in Russian)]
  14. Hayden P., Wyncoll D. Severe acute pancreatitis // *Current anaesthesia & critical care*. – 2008. – V.19, N1. – P. 1-7.
  15. Kisaoglu A., Aydinli B., Ozturk G. Risk and markers of severe acute pancreatitis // *Gastroenterology clinics of north america*. – 2007. – V. 36, N2. – P. 277-296.
  16. Uhl W., Warshaw A., Imrie C. IAP guidelines for the surgical management of acute pancreatitis // *Pancreatology*. – 2002. – V.2. – P. 565-573. doi: 10.1159/000067684

### Информация об авторах

*Карук Марина Валентиновна* – студентка ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mariybanenis@mail.ru

*Баненис Мария Гинтасовна* – студентка ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mariybanenis@mail.ru

*Иванишккина Елена Владимировна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena\_ivanishkina@mail.ru

*Родин Антон Викторович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии с курсом хирургии ФДПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doc82@yandex.ru

*Царева Валентина Михайловна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena\_ivanishkina@mail.ru



**Information about the authors**

*Karuk Marina V.* – Student of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation. E-mail: mariybanenis@mail.ru

*Maria Gintasovna B.* – Student of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation. E-mail: mariybanenis@mail.ru

*Ivanishkina Elena V.* – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: elena\_ivanishkina@mail.ru

*Rodin Anton V.* – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery with the course of Surgery of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: doc82@yandex.ru

*Tsareva Valentina M.* – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Therapy, Ultrasound and Functional Diagnostics of the FSUE of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: elena\_ivanishkina@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.248-07-053.2:613.2

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.8

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ МОНИТОРИНГА ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ И ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ОЖИРЕНИЕМ**  
**© Ячейкина Н.А.<sup>1</sup>, Алимова И.Л.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>ОГБУЗ Смоленская областная детская клиническая больница, Россия, 214019, Смоленск, ул. Маршала Конева, 30В<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

**Цель.** Оценить эффективность применения разработанной программы мониторинга фактического питания и физической активности у детей с бронхиальной астмой и ожирением.

**Методика.** Была создана программа для ЭВМ «Программа мониторинга фактического питания и физической активности у детей». Исследованы 32 ребенка с бронхиальной астмой средней степени тяжести и ожирением 1-й и 2-й степени в возрасте от 12 до 14 лет, из них 20 детей, активных пользователей программы (основная группа) и 12 детей, которые не пользовались программой (группа сравнения). Оценка эффективности обучения проводилась по динамике: характера питания, физической активности с помощью разработанной программы; SDS ИМТ, ПСВ по данным пикфлоуметрии; контроля над астмой с помощью АСТ теста.

**Результаты.** Через 3 месяца от начала обучения у детей основной группы зафиксировано снижение всех показателей компонентов питания и увеличение количества шагов по отношению к исходным данным и по сравнению с аналогичными показателями детей группы сравнения. Через 6 месяцев у детей основной группы отмечалась стабилизация показателей питания и количества шагов в день по сравнению с показателями через 3 месяца, но сохранялись статистически значимые различия по отношению к исходным данным и показателям детей группы сравнения. Через 3 месяца у детей основной группы зафиксировано снижение показателя SDS ИМТ по сравнению с исходными данными и аналогичным показателем детей группы сравнения. Через 6 месяцев выявлена стабилизация снижения SDS ИМТ по сравнению с показателем через 3 месяца, однако показатель остается ниже по сравнению с аналогичным группы сравнения. У детей основной группы отмечалось увеличение ПСВ за наблюдаемый период через 3 и 6 месяцев, при этом статистически значимых различий между группами не получено. При оценке контроля над заболеванием с помощью АСТ теста у детей основной группы также выявлено улучшение контроля над заболеванием в динамике наблюдения через 3 и 6 месяцев.

**Заключение.** Показана эффективность разработанной программы для ЭВМ у детей с бронхиальной астмой и ожирением в виде снижения массы тела за счет изменения характера питания и физической активности и улучшения контроля над бронхиальной астмой.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, ожирение, дети, питание, физическая активность

**EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF THE MONITORING PROGRAM OF ACTUAL NUTRITION AND PHYSICAL ACTIVITY IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND OBESITY****Yacheykina N.A.<sup>1</sup>, Alimova I.L.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>OGBUZ Smolensk Regional Children's Clinical Hospital, 30B, Marshala Koneva St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** To evaluate the effectiveness of the developed program for monitoring actual nutrition and physical activity in children with bronchial asthma and obesity.

**Methods.** A computer program "Program for monitoring actual nutrition and physical activity in children" was created. 32 children with moderate asthma and obesity of the 1st and 2nd degree aged 12 to

14 years were examined, including 20 children who were active users of the program (the main group) and 12 children who did not use the program (the comparison group). The evaluation of the effectiveness of training was carried out according to the dynamics of the nature of nutrition, physical activity using the developed program; SDS BMI, PSV according to peak flowmetry; asthma control using the AST test.

**Results.** After 3 months from the start of training, the children of the main group recorded a decrease in all indicators of nutrition components and an increase in the number of steps in relation to the initial data and in comparison with similar indicators of children of the comparison group. After 6 months, the children of the main group showed stabilization of nutrition indicators and the number of steps per day compared with the indicators after 3 months, but statistically significant differences remained in relation to the initial data and indicators of the children of the comparison group. After 3 months, the children of the main group recorded a decrease in the SDS BMI index compared to the baseline data and a similar indicator of the children of the comparison group. After 6 months, a stabilization of the decrease in SDS BMI was revealed compared to the indicator after 3 months, but the indicator remains lower compared to the same comparison group. The children of the main group showed an increase in PSV during the observed period after 3 and 6 months, while no statistically significant differences between the groups were obtained. When assessing disease control using the AST test in children of the main group, an improvement in disease control was also revealed in the dynamics of follow-up after 3 and 6 months.

**Conclusions.** The effectiveness of the developed computer program in children with bronchial asthma and obesity is shown in the form of weight loss due to changes in the nature of nutrition and physical activity and improved control over bronchial asthma.

*Keywords:* bronchial asthma, obesity, children, nutrition, physical activity

## Введение

Ведущее значение в лечении как бронхиальной астмы, так ожирения имеют полноценное информирование и обучение пациентов. Низкая эффективность лечения больных бронхиальной астмой и ожирением часто связана с недостаточными знаниями и понимаем больными сути заболевания. В клинических рекомендациях по бронхиальной астме и ожирению указывается на необходимость образовательных программ как неотъемлемой части лечения и профилактики заболевания [6, 7, 10]. В условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки одной из перспективных альтернатив очного обучения пациентов является внедрение обучающих компьютерных программ и Интернет-ресурсов, особенно для детей старшего возраста и подростков.

Целью работы явилась оценка эффективности применения разработанной программы мониторинга фактического питания и физической активности у детей с бронхиальной астмой и ожирением.

## Методика

Для контроля питания и физической активности была создана программа для ЭВМ «Программа мониторинга фактического питания и физической активности у детей». Программа размещена на сайте ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница» (<https://sodkb.ru/index.php/школа-по-ожирению.html>) с возможностью подключения с любого устройства, имеющего доступ к интернету. Программа предназначена для контроля рациона питания детей путем ежедневного внесения в базу данных употребленных продуктов, где они разложены на составные компоненты (калории, белки, жиры, углеводы). Информация сопоставляется с физиологической нормой и выводится процент превышения каждого компонента. Учет физической активности проводится по количеству шагов в день с помощью шагомера. Программа позволяет отслеживать всю информацию в динамике на протяжении года.

Для оценки эффективности разработанной программы обучения были обследованы 32 ребенка с бронхиальной астмой средней степени тяжести и ожирением 1-й и 2-й степени в возрасте от 12 до 14 лет, из них 20 детей (5 девочек и 15 мальчиков), активных пользователей программы «Мониторинг фактического питания и физической активности у детей» (основная группа) и 12 детей (3 девочки и 9 мальчиков), которые не пользовались программой «Мониторинг фактического питания и физической активности у детей» (группа сравнения).

Оценка эффективности обучения проводилась по динамике: 1) характера питания, физической активности с помощью разработанной программы для ЭВМ; 2) SDS ИМТ (Standard Deviation Score индекса массы тела, рассчитанного по программе ВОЗ Anthro Plus (2009), диагностическим критерием ожирения был принят  $SDS \text{ ИМТ} > +2,0$ ; 3) пиковой скорости выдоха (ПСВ) по данным пикфлоуметрии; 4) контроля над астмой с помощью АСТ теста (Asthma Control Test), где менее 20 баллов – неконтролируемое течение, 21-24 балла – частичный контроль и 25 баллов – полный контроль. Данные показатели анализировались до начала использования программы, затем через 3 и 6 месяцев.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, USA). Анализ данных проводили с помощью набора непараметрических процедур, так как большинство распределений исследуемых признаков отличалось от нормального. Для сравнения двух независимых выборок применялся непараметрический критерий Манна-Уитни, для оценки значимости различий частот – критерий  $\chi^2$  Пирсона (критерий Фишера). Статистически значимыми считались значения критериев, соответствующие  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентелей (Me [25-75]).

## Результаты исследования

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту (основная группа – 13,4 лет [12,5-13,9], группа сравнения – 13,1 лет [12,5-13,9],  $p=0,744$ ), полу ( $p=0,716$ ), степени ожирения (основная группа –  $SDS \text{ ИМТ} 2,43$  [2,16-2,84], группа сравнения – 2,41 [2,3-2,85],  $p=0,803$ ), степени тяжести бронхиальной астмы (все дети со средней степенью). Перед началом обучения у детей обеих групп показатели основных пищевых веществ (ккал, белки, жиры, углеводы) и количество шагов в день статистически значимо не отличались (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей потребления основных пищевых веществ и физической активности

Показатель	Основная группа			Группа сравнения		
	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Калорийность, ккал	5303,3 [4919,9-5932,9]	4575,8 * <sup>a</sup> [4077,9-5235,8]	4523,7 * <sup>a</sup> [3492,9-4949,3]	5461,9 [5129,5-5816,1]	5396,9 [5120,4-5655,9]	5407,9 [5125,6-5692,8]
Белки, г	153,8 [140,5-185,15]	143,3 * <sup>a</sup> [121,9-151,35]	125,1 * <sup>a</sup> [115,9-150,1]	160,8 [134,5-190,5]	174,9 [144,6-194,5]	177,9 [135,9-197,3]
Жиры, г	287,9 [248,9-319,2]	199,5 * <sup>a</sup> [184,57-220,7]	191,1 * <sup>a</sup> [145,9-200,9]	278,9 [254,1-283,6]	254,7 [248,1-295,6]	267,2 [237,5-294,7]
Углеводы, г	615,6 [571,4-694,3]	513,1 * <sup>a</sup> [482,2-562,1]	512,4 * <sup>a</sup> [437,2-479,5]	651,2 [594,3-725,8]	660,9 [607,3-688,8]	695,3 [606,6-700,5]
Количество шагов	6181,5 [5709-6548]	8542 * <sup>a</sup> [7552,5-9489,5]	8302,5 * <sup>a</sup> [7487,5-9688,5]	7692 [5781,5-8190,7]	7204 [6179-8497]	7499 [6983-8758,5]

Примечание: \* – достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ), <sup>a</sup> – достоверность различий внутри группы по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ )

Через 3 месяца от начала обучения у детей основной группы зафиксировано снижение всех показателей компонентов питания и увеличение количества шагов по отношению к исходным данным и по сравнению с аналогичными показателями детей группы сравнения. Через 6 месяцев от начала обучения у детей основной группы отмечалась стабилизация показателей питания и количества шагов в день по сравнению с показателями через 3 месяца ( $p > 0,05$ ), но сохранялись статистически значимые различия по отношению к исходным данным и показателям детей группы сравнения.

До начала обучения у детей сравниваемых групп показатели  $SDS \text{ ИМТ}$  статистически значимо не отличались (табл. 2). Через 3 месяца после начала обучения у детей основной группы зафиксировано снижение показателя  $SDS \text{ ИМТ}$  по сравнению с исходными данными и аналогичным показателем детей группы сравнения. Через 6 месяцев выявлена стабилизация снижения  $SDS \text{ ИМТ}$  по сравнению с показателем через 3 месяца ( $p > 0,05$ ), однако показатель остается ниже по сравнению с аналогичным группой сравнения ( $p = 0,021$ ). У детей группы сравнения в динамике через 3 и 6 месяцев показатели  $SDS \text{ ИМТ}$  не изменились. Индивидуальный анализ показал, что пациенты основной группы реже (3 (15%)) увеличивали массу тела при динамическом наблюдении через 3 и 6 месяцев.

Таблица 2. Динамика SDS ИМТ

Показатель	Основная группа			Группа сравнения		
	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
SDS ИМТ	2,43 [2,16-2,84]	2,15 * <sup>a</sup> [1,98-2,48]	2,30 * [2,00-2,55]	2,41 [2,30-2,85]	2,60 [2,38-3,05]	2,70 [2,33-3,18]
Количество детей с уменьшением SDS ИМТ, абс. (%)	-	4 (20,0%)	6 (30,0%)	-	1 (8,3%)	6 (50,0%)
Количество детей с увеличением SDS ИМТ, абс. (%)	-	3 * (15,0%)	3 * (15,0%)	-	6 (50,0%)	6 (50,0%)

Примечание: \* - достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ), <sup>a</sup> - достоверность различий внутри группы по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ )

По результатам пикфлоуметрии (табл. 3) у детей основной группы отмечалось увеличение пиковой скорости выдоха за наблюдаемый период через 3 и 6 месяцев, при этом статистически значимых различий показателей ПСВ между группами не получено.

Таблица 3. Динамика ПСВ и контроля заболевания

Показатель	Основная группа			Группа сравнения		
	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
ПСВ, л/ми, Ме	295 [240-315]	325 <sup>a</sup> [290-345]	350 <sup>a</sup> [320-370]	285 [255-290]	300 [265-310]	320 [290-330]
Кол-во баллов по АСТ-тесту, Ме	18 [15-20]	22 * <sup>a</sup> [21-25]	24,5* <sup>a</sup> [23-25]	17,5 [15-20,5]	20 [18,5-20]	19 [19-20]
Контролируемая астма, количество детей, абс. (%)	4 (20,0%)	11* <sup>a</sup> (55,0%)	13* <sup>a</sup> (65,0%)	2 (16,6%)	2 (16,6%)	3 (25,0%)
Неконтролируемая астма, количество детей, абс. (%)	6 (30,0%)	2* <sup>a</sup> (10,0%)	1 (5,0%)	4 (33,3%)	5 (41,7%)	4 (33,3%)

Примечание: \* - достоверность различий между группами ( $p < 0,05$ ), <sup>a</sup> - достоверность различий внутри группы по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ )

При оценке контроля над заболеванием с помощью АСТ теста также выявлено улучшение контроля над заболеванием в динамике наблюдения. Так через 3 и 6 месяцев от начала обучения у детей основной группы имело место статистически значимое увеличение суммарного количества баллов по данным АСТ теста, которые превышали показатели группы сравнения. У пациентов основной группы через 3 и 6 месяцев динамического наблюдения чаще (55,0% и 65,0%) отмечалось контролируемое течение заболевания по отношению к исходным данным (20,0%) и группы сравнения.

### Обсуждение результатов исследования

По данным литературы имеются сведения об эффективности образовательных школ для больных бронхиальной астмой и ожирением. Так, среди детей с бронхиальной астмой, прошедших обучение по программам групповых занятий, снизилось количество госпитализаций по экстренным показаниям, возросла приверженность к самоконтролю и базисной терапии, улучшились показатели функции внешнего дыхания, снизилась инвалидность и улучшилось качество жизни [2-4, 8, 12].

Работа школ рационального питания для детей с ожирением с применением групповых и индивидуальных занятий, направленных на изменение образа жизни семьи, нормализацию питания, физической активности, включающих психологическую коррекцию, показала эффективность в виде снижения массы тела и необходимости регулярности проведения занятий для поддержания мотивации к основным принципам немедикаментозной терапии [1, 5, 9, 11].

В некоторых работах показано, что применение комплекса реабилитационных мероприятий (диетотерапия, физические упражнения, дыхательная гимнастика) у детей с бронхиальной астмой

на фоне ожирения приводит к снижению массы тела, что сопровождается улучшением показателей функции внешнего дыхания, снижению тяжести бронхиальной астмы и улучшению качества жизни [13-15].

В условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки, связанной с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, одной из перспективных альтернатив очного обучения является внедрение обучающих Интернет-ресурсов, особенно для детей старшего возраста и подростков. Следует отметить, что образовательные программы для детей с бронхиальной астмой размещены на сайтах многих лечебно-профилактических учреждений крупных городов России, где предоставлена информация по бронхиальной астме для самостоятельного обучения пациентов. Подобные образовательные интернет-программы по здоровому питанию для детей и подростков с избытком массы тела и ожирением также в настоящее время активно функционируют.

На сайте ОГБУЗ Смоленская областная детская больница нами была создана страница для дистанционного обучения детей с бронхиальной астмой в сочетании с ожирением, где расположена ссылка на разработанную программу для ЭВМ «Программа мониторинга фактического питания и физической активности у детей» с возможностью подключения с любого устройства, имеющего доступ к интернету. Программа осуществляет сбор и хранение информации по рациону питания и физической активности каждого ребенка на протяжении года. По результатам внесенных данных программа выдает сведения о правильности питания согласно компонентному составу пищи, которые сопоставлялись с физиологической нормой, и уровню физической активности, мотивируя пациентов на соблюдение рекомендаций по рационального питания и изменению образа жизни.

## Заключение

Использование разработанной программы для ЭВМ мониторинга фактического питания и физической активности приводит у детей школьного возраста с бронхиальной астмой и ожирением в течение 3-6 месяцев динамического наблюдения к снижению массы тела за счет изменения характера питания и физической активности и улучшению контроля над бронхиальной астмой.

## Литература (references)

1. Бекезин В.В. Ожирение и инсулинорезистентность у детей и подростков: метаболические, психологические, кардиоваскулярные аспекты, оптимизация лечения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Смоленск, 2008. – 44 с. [Bekezin V.V. *Ozhirenje i insulinorezistentnost' u detej i podrostkov: metabolicheskie, psihologicheskie, kardiovaskuljarnye aspekty, optimizacija lechenija* (doctoral. dis.). Obesity and insulin resistance in children and adolescents: metabolic, psychological, cardiovascular aspects, treatment optimization (Doctoral Thesis). – Smolensk, 2008. – 44 p. (in Russian)]
2. Борукаева Л.А., Шибзухова Л.А., Борукаева И.Х. и др. Эффективность и правовые аспекты организации астма-школы в реабилитации детей с бронхиальной астмой // Медицина: теория и практика. – 2019. – т. 4, спецвыпуск. – С. 103-104. [Borukaeva L.A., Shibzuhova L.A., Borukaeva I.H. i dr. *Medicina: teorija i praktika*. Medicine: theory and practice. – 2019. – V.4, special issue. – P. 103-104. (in Russian)]
3. Гапархоева Э.М., Селиверстова Е.Н., Башкина О.А. Оценка эффективности обучения по программе «Астма-школа» на качество жизни у детей с бронхиальной астмой // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2015. – №44-45. – С. 30-34. [Gaparhoeva Je.M., Seliverstova E.N., Bashkina O.A. *Sovremennaja medicina: aktual'nye voprosy*. Modern medicine: topical issues. – 2015. – N44-45. – P. 30-34. (in Russian)]
4. Дутлова А.В., Романова Т.А. Эффективность индивидуальных образовательных программ в работе «астма-школы» по вопросам качества наблюдения детей с бронхиальной астмой // Новой школе – здоровые дети: Материалы V Всероссийской научно-практической конференции. Воронеж, 26-27 октября 2018 г. – Воронеж, 2018. – С. 59-61. [Dutlova A.V., Romanova T.A. *Novoj shkole – zdorovye deti: Materialy V Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii*. New School - healthy children: Materials of the V All-Russian Scientific and Practical Conference. – Voronezh, 2018. – P. 59-61. (in Russian)]
5. Зотова Ю.А. Разработка обучающих программ для проведения «школ управления весом» детям различного возраста с ожирением: Дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2008. – 206 с. [Zotova Ju.A. *Razrabotka obuchajushhih programm dlja provedenija «shkol upravlenija vesom» detjam razlichnogo vozrasta s ozhirenijem (kand. dis.)*. Development of training programs for conducting "weight management schools" for

- children of various ages with obesity (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Saratov, 2008. – 206 p. (in Russian)]
6. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2021. – 85 с. [*Klinicheskie rekomendacii «Bronhial'naja astma» Ministerstva zdravooohranenija Rossijskoj Federacii*. Clinical recommendations "Bronchial asthma" of the Ministry of Health of the Russian Federation. – 2021. – 85 p. (in Russian)]
  7. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2021. – 31 с. [*Klinicheskie rekomendacii «Ozhirenie u detej» Ministerstva zdravooohranenija Rossijskoj Federacii*. Clinical recommendations "Obesity in children" of the Ministry of Health of the Russian Federation. – 2021. – 31 p. (in Russian)]
  8. Ляпунова Е.В., Попова И.В., Токарев А.Н. и др. Оценка влияния обучения в Астма-школе на качество жизни детей с бронхиальной астмой // Здравоохранение Российской Федерации. – 2013. – №1. – С. 36-39. [Ljapunova E.V., Popova I.V., Tokarev A.N. i dr. *Zdravooohranenie Rossijskoj Federacii*. Healthcare of the Russian Federation. – 2013. – N1. – P. 36-39. (in Russian)]
  9. Мартынова И. Н. Школа здоровья для детей с ожирением в условиях детской поликлиники: Дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2019. – 156 с. [Martynova I. N. *Shkola zdorov'ja dlja detej s ozhireniem v uslovijah detskoj polikliniki (kand. dis.)*. Health school for obese children in a children's polyclinic (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2019. – 156 p. (in Russian)]
  10. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва: Оригинал-макет, 2017. – 160 с. [*Nacional'naja programma «Bronhial'naja astma u detej. Strategija lechenija i profilaktika»*. The national program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention". – 5th edition revised and expanded. – Moscow: Original-maket, 2017. – 160 p. (in Russian)]
  11. Порядина Г.И., Ковалева Е.А., Щербак М.Ю. Вопросы профилактики ожирения и метаболического синдрома (по результатам работы «Школы рационального питания» для детей и подростков с ожирением // Педиатрия. – 2012. – Т.91, №5. – С. 37-42. [Porjadina G.I., Kovaleva E.A., Shherbakova M.Ju. *Pediatrija*. Pediatrics. – 2012. – V. 91, N5. – P. 37-42. (in Russian)]
  12. Рябухин Ю.В. Роль проблемно-целевого обучения в комплексном лечении и реабилитации детей, страдающих хроническими заболеваниями: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2001. – 40 с. [Rjabuhin Ju.V. *Rol' problemno-celevogo obuchenija v kompleksnom lechenii i reabilitacii detej, stradajushhih hronicheskimi zabojevanijami (doctoral. dis.)*. The role of problem-oriented education in the comprehensive treatment and rehabilitation of children suffering from chronic diseases (Doctoral Thesis). – Moscow, 2001. – 40 p. (in Russian)]
  13. Уразова С.Н. Особенности бронхиальной астмы у детей с эндокринопатиями: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Казахстан, Астана, 2010. – 36 с. [Urazova S.N. *Osobennosti bronhial'noj astmy u detej s jendokrinopatijami (doctoral. dis.)*. Features of bronchial asthma in children with endocrinopathies (Doctoral Thesis). – Kazakhstan, Astana, 2010. – 36 p. (in Russian)]
  14. Leeuwen J.C., Hoogstrate M., Duiverman E.J. et. al. Effects of dietary induced weight loss on exercise-induced bronchoconstriction in overweight and obese children // *Pediatric Pulmonology*. – 2014. – N 49. – P. 1155–1161.
  15. Luna-Pech J.A., Torres-Mendoza B.M., Garcia-Cobas C.Y. et. al. Normocaloric Diet Improves Asthma-Related Quality of Life in Obese Pubertal Adolescents // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2014. – V. 163. – P. 252-258.

## Информация об авторах

Ячейкина Наталья Александровна – врач педиатр, пульмонолог, ОГБУЗ Смоленская областная детская клиническая больница. E-mail: natalinovicova0486@mail.ru

Алимова Ирина Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: iri-alimova@yandex.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.379-008.64-053.2+616.98:576.858

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.9

**ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В УСЛОВИЯХ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ДЕЛЬТА-ШТАММОМ COVID-19**© Демяненко А.Н.<sup>1</sup>, Агеев А.В.<sup>1</sup>, Безрученкова А.В.<sup>1</sup>, Иголкина М.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Смоленская областная детская клиническая больница, Россия, 214019, Смоленск, ул. Маршала Конева, 30в*Резюме*

**Цель.** Изучить особенности течения впервые выявленного сахарного диабета 1 типа у детей и подростков в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации, вызванной дельта-штаммом COVID-19.

**Методика.** Обследовано 82 пациента с впервые выявленным сахарным диабетом 1 типа в период пандемии COVID-19. Пациенты распределены на 2 группы: 1-я – с дебютом сахарного диабета в период распространения дельта-штамма (n=39), 2-я – с дебютом сахарного диабета в период распространения бета-штамма COVID-19 (n=43). Проводилось клинико-лабораторное обследование и лечение согласно федеральным стандартам, также исследование уровня IgG и IgM к COVID-19 или ПЦР исследование на COVID-19.

**Результаты.** Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту (1-я группа – 9 лет [5-11], 2-я группа – 8 лет [7-10],  $p>0,05$ ), полу и на момент дебюта сахарного диабета не имели хронической соматической, эндокринной, неврологической патологии и различий в оценке показателей физического развития. Уровень гликемии при поступлении в стационар (1-я группа – 19,6 ммоль/л [15,5-25,7], 2-я группа – 20,9 ммоль/л [16,5-25,7]) и уровень гликированного гемоглобина (1-я группа – 12,7% [11,7-13,9], 2-я группа – 12,0% [10,9-13,5]) не различались, как и длительность симптомов сахарного диабета до установления диагноза. ОРВИ отмечалась с одинаковой частотой в обеих группах (9 (23%) и 16 (37%)). У 8% пациентов 1-й группы была выявлена РНК вируса SARS-CoV-2 и у 8% IgG к SARS-CoV-2, во 2-й группе – у 4% выявлены IgG и IgM к SARS-CoV-2. Кетоацидоз чаще диагностировался у пациентов 1-й группы (33 (85%) и 27 (63%),  $p=0,044$ ). Частота госпитализации в реанимационное отделение (15 (38%) и 20 (47%)) и длительность пребывания в нем (1-я группа – 1,0 сутки [1,0-1,8], 2-я группа – 1,0 сутки [1,0-1,5]) были сопоставимы. Пациенты 1-й группы реже достигали целевых значений гликемии (20 (51%) и 32 (74%),  $p=0,030$ ).

**Заключение.** В условиях распространения дельта-штамма COVID-19 у детей и подростков в дебюте сахарного диабета 1 типа чаще отмечается кетоацидоз, пациенты реже достигают целевых показателей гликемии.

*Ключевые слова:* сахарный диабет, дети, кетоацидоз, коронавирусная инфекция

**NEW-ONSET TYPE 1 DIABETES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN UNFAVORABLE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION CAUSED BY THE COVID-19 DELTA STRAIN**Demyanenko A.N.<sup>1</sup>, Ageev A.V.<sup>1</sup>, Bezruchenkova A.V.<sup>1</sup>, Igoalkina M.V.<sup>2</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., Smolensk, 214019, Russia<sup>2</sup>Smolensk Regional Children's Clinical Hospital, 30v, Marshal Konev St., Smolensk, 214019, Russia*Abstract*

**Objective.** To study the features of the course of newly diagnosed type 1 diabetes mellitus in children and adolescents in an unfavorable epidemiological situation caused by the COVID-19 delta strain.

**Methods.** We examined 82 patients with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus during the COVID-19 pandemic. Patients were divided in 2 groups: 1st – with the onset of diabetes mellitus during the spread of



the delta strain (n=39), 2nd – with the onset of diabetes mellitus during the spread of the COVID-19 beta strain (n=43). Clinical and laboratory examination and treatment according to federal standards were carried out, as well as a study of the level of IgG and IgM to COVID-19 or a PCR study on COVID-19.

**Results.** Patients of both groups were comparable in age (group 1 – 9 years [5-11], group 2 – 8 years [7-10],  $p>0,05$ ), gender and at the time of the onset of diabetes mellitus had no chronic somatic, endocrine, neurological pathology and differences in the assessment of physical development indicators. The level of glycemia at admission to the hospital (group 1 – 19,6 mmol/l [15,5-25,7], group 2 – 20,9 mmol/l [16,5-25,7]) and the level of glycosylated hemoglobin (group 1 – 12,7% [11,7-13,9], group 2 – 12,0% [10,9-13,5]) did not differ, as did the duration of symptoms of diabetes mellitus before diagnosis. Acute respiratory infections was observed with the same frequency in both groups (9 (23%) and 16 (37%)). In 8% of patients of the 1st group, RNA of the SARS-CoV-2 virus was detected and in 8% of IgG to SARS-CoV-2, in the 2nd group, IgG and IgM to SARS-CoV-2 were detected in 4%. Ketoacidosis was more often diagnosed in group 1 patients (33 (85%) and 27 (63%),  $p=0,044$ ). The frequency of hospitalization in the intensive care unit (15 (38%) and 20 (47%)) and the duration of stay in it (group 1 – 1,0 day [1,0-1,8], group 2 – 1,0 day [1,0-1,5]) were comparable ( $p > 0.05$ ). Patients of the 1st group rarely reached the target glycemic values (20 (51%) and 32 (74%),  $p=0,030$ ).

**Conclusions.** In conditions of the spread of the COVID-19 delta strain, ketoacidosis is more common in children and adolescents at the onset of type 1 diabetes mellitus, patients less often achieve glycemic targets.

*Keywords:* diabetes mellitus, children, ketoacidosis, coronavirus infection

## Введение

Актуальным вопросом практического здравоохранения в настоящее время является пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Доказано, что в условиях пандемии COVID-19 наиболее уязвимыми оказались пациенты с хронической патологией, в частности с сахарным диабетом (СД) вследствие особенностей состояния их иммунного статуса и высокой активности вируса в условиях гипергликемии [1, 8, 9]. В литературе представлены сведения об осложненном течении СД на фоне COVID-19 преимущественно у взрослых пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов [13, 17]. Результаты исследований показали, что на фоне коронавирусной инфекции у пациентов с СД чаще отмечается неконтролируемая гипергликемия, кетоацидоз [8, 14, 17]. В свою очередь, ученые все чаще обсуждают вопросы взаимосвязи перенесенной коронавирусной инфекции и риска возникновения нарушений углеводного обмена [4, 16, 19]. Данные об особенностях течения СД 1 типа у детей на фоне коронавирусной свидетельствуют о том, что несмотря на большую частоту, чем у взрослых легких и бессимптомных форм течения данной инфекции [3, 6, 12], и, как правило, отсутствие тяжелых хронических заболеваний, коморбидного фона, чаще отмечается декомпенсация заболевания [14, 18, 21, 20].

В последнее время отмечается стремительное распространение штамма омикрон, однако согласно данным эпидемиологических исследований, в настоящее время все еще доминирует дельта-штамм новой коронавирусной инфекции, характеризующейся более тяжелым течением, в сравнении с бета-штаммом, регистрируемым в начале пандемии [1, 10]. Вследствие чего, клинический интерес представляют особенности дебюта и течения сахарного диабета 1 типа у детей в условиях распространения дельта штамма COVID-19.

Цель – изучить особенности течения впервые выявленного сахарного диабета 1 типа у детей и подростков в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации, вызванной дельта-штаммом COVID-19.

## Методика

В исследование включено 82 пациента с впервые выявленным СД 1 типа. Критериями включения в исследование явились: возраст пациентов от 11 месяцев до 17 лет, впервые установленный диагноз сахарного диабета 1 типа, дебют СД в период пандемии COVID-19 с марта 2020 по декабрь 2021г., подписанное законными представителем и/или пациентом информированное согласие. Критериями исключения явились: наличие хронических соматических, эндокринных и неврологических заболеваний, впервые выявленный СД 2 типа.

Пациенты были распределены на 2 группы: 1-я – пациенты с дебютом СД 1 типа в период распространения дельта-штамма (n=39), 2-я – пациенты с дебютом СД 1 типа в период распространения бета-штамма COVID-19 (n=43). Всем пациентам проводилось клинико-лабораторное обследование и лечение согласно стандартам оказания медицинской помощи по профилю заболевания [2, 7], иммунологическое исследование уровня IgG и IgM к новой коронавирусной инфекции COVID-19 или ПЦР исследование на COVID-19.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistic 7,0 (StatSoft, 2009), Excel 10.0 с использованием набора непараметрических параметров, так как большинство распределений исследуемых признаков отличалось от нормального. Для подсчета уровня значимости бинарных показателей использовался точный критерий Фишера и хи-квадрат Пирсона. Для сравнения количественных величин использовались метод Манна-Уитни. Рассчитывался коэффициент корреляции Кендалла. За критический уровень значимости принимали  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [25-75]).

## Результаты исследования

Пациенты обеих групп были сопоставимы ( $p > 0,05$ ) по возрасту (1-я группа – 9 лет [5-11], 2-я группа – 8 лет [7-10]) и полу (1-я группа: м – 16 (41%), ж – 23 (59%), 2-я группа: м – 25 (58%), ж – 18 (42%)) (табл.).

Таблица. Характеристика обследованных групп

Показатели	1-я группа (n=39)	2-я группа (n=43)	p
Возраст, лет	9 [5-11]	8 [7-10]	0,860
Пол (м/ж), n(%)	16 (41%)/23 (59%)	25 (58%)/18 (42%)	0,122
Длительность типичных симптомов СД до госпитализации, нед	2,0 [1,0-3,0]	1,0 [1,0-1,3]	0,093
ОРВИ в дебюте СД, n (%)	9 (23%)	16 (37%)	0,230
Уровень гликемии при госпитализации, ммоль/л	19,6 [15,5-25,7]	20,9 [16,5-25,7]	0,336
Кетоацидоз в дебюте СД, n (%)	33 (85%)	27 (63%)	0,044
Уровень гликированного гемоглобина в дебюте заболевания, %	12,7 [11,7-13,9]	12,0 [10,9-13,5]	0,198
Госпитализация в реанимационное отделение, n (%)	15 (38%)	20 (47%)	0,462
Длительность пребывания в реанимационном отделении, сут	1,0 [1,0-1,8]	1,0 [1,0-1,5]	0,382

На момент дебюта сахарного диабета при оценке показателей физического развития достоверных различий в исследуемых группах выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Так большинство детей в 1-й (21 (54%)) и 2-й группе (19 (44%)) имели среднее физическое развитие (SDS роста  $\pm 1$ ), а также нормальную массу тела (SDS ИМТ от -1,0 до +1,0): 30 (77%) и 23 (53%) соответственно. Различий по частоте встречаемости различных степеней ожирения, а также белково-энергетической недостаточности в исследуемых группах получено не было (рис.).

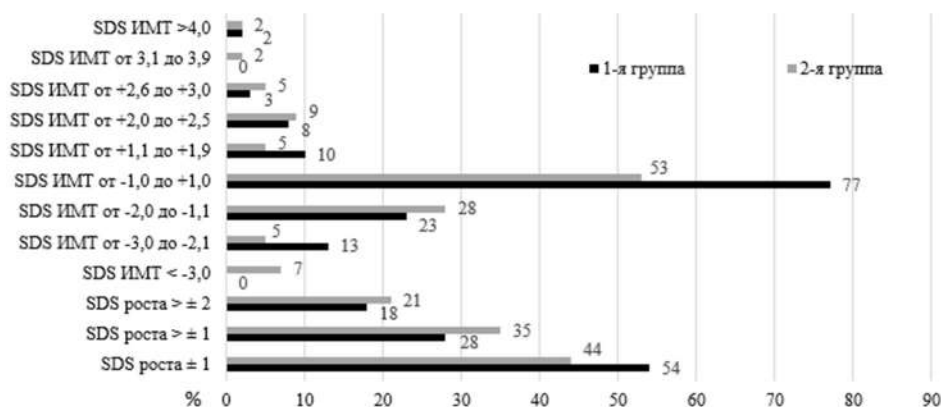


Рис. Показатели физического развития пациентов исследуемых групп (SDS – среднее сигмальное отклонение, ИМТ – индекс массы тела)

Одним из основных критериев включения явилось отсутствие тяжелой хронической соматической, эндокринной и неврологической патологии, которая могла оказать влияние на характер течения сахарного диабета. Таким образом, учитывая отсутствие различий в исходных анамнестических, демографических и конституциональных параметров в исследуемых группах, данные группы можно считать однородными.

При оценке характера углеводного обмена было установлено, что уровень гликемии при поступлении в стационар (1-я группа – 19,6 ммоль/л [15,5-25,7], 2-я группа – 20,9 ммоль/л [16,5-25,7]) и уровень гликированного гемоглобина в дебюте заболевания (1-я группа – 12,7% [11,7-13,9], 2-я группа – 12,0% [10,9-13,5]) не различались, как и длительность типичных симптомов сахарного диабета, таких как полиурия, полидипсия, снижение массы тела в анамнезе до установления диагноза ( $p>0,05$ ) (таб.).

При поступлении в стационар клинические признаки ОРВИ (такие как ринит, фарингит, трахеобронхит) отмечались с одинаковой частотой в обеих группах (9 (23%) и 16 (37%),  $p>0,05$ ). Однако, только у 3 (8%) пациентов 1-й группы была выявлена РНК вируса SARS-CoV-2 и у 3 (8%) Ig G к SARS-CoV-2, тогда как во 2-й группе лишь у 2 (4%) выявлены IgG и IgM к SARS-CoV-2.

Кетоацидоз в дебюте заболевания чаще диагностировался у пациентов 1-й группы (33 (85%) и 27 (63%) соответственно,  $p=0,044$ ), однако разницы в частоте госпитализации пациентов по тяжести состояния в реанимационное отделение (15 (38%) и 20 (47%)), как и длительности пребывания в нем (1-я группа – 1,0 сутки [1,0-1,8], 2-я группа – 1,0 сутки [1,0-1,5]) не получено ( $p>0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа достоверной взаимосвязи между частотой возникновения кетоацидоза и частотой выявления новой коронавирусной инфекции в обеих группах получено не было ( $r_1=0,19$ ,  $p>0,05$ ;  $r_2=0,11$ ,  $p>0,05$ ).

В период нахождения в стационаре пациентам проводилось лечение согласно клиническим рекомендациям. Дети и их родители прошли обучение в Школе диабета, но целевых показателей гликемии удалось достичь лишь 20 (51%) пациентам 1-й группы, тогда как во 2-й группе большая часть пациентов достигла целевых значений гликемии (32 (74%),  $p=0,030$ ) к концу госпитализации. При этом у пациентов 1-й группы, не достигших целевых значений, в 100% случаях в дебюте СД диагностировался кетоацидоз, тогда как у достигших – в 70% ( $p=0,020$ ). Среди пациентов 2-й группы кетоацидоз в дебюте с одинаковой частотой диагностировался как среди пациентов, достигших целевых показателей гликемии, так и не достигших (18(56%) и 9 (82%) соответственно,  $p>0,05$ ).

## Обсуждение результатов исследования

Результаты проведенных ранее исследований продемонстрировали рост заболеваемости сахарным диабетом 1 типа среди детей в период пандемии новой коронавирусной инфекции [20-22]. Однако до сих пор не установлено достоверной взаимосвязи между частотой заболеваемости SARS-CoV-2 и возникновением в последующем у пациентов СД 1 типа, хотя доказано как прямое, так и опосредованное действие вируса на бета-клетки поджелудочной железы [13, 17, 18, 20]. Некоторые исследователи предлагают рассматривать COVID-19 триггерным фактором в развитии аутоиммунного процесса при СД1 [4, 17].

Наше исследование продемонстрировало особенности дебюта сахарного диабета 1 типа в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Было показано, что частота возникновения кетоацидоза не зависит от частоты выявления COVID-19 у детей с СД 1 типа в дебюте заболевания. В нашем исследовании, несмотря на отсутствие взаимосвязи частоты возникновения кетоацидоза и частоты выявления COVID-19, установлено, что в период доминирования дельта штамма в дебюте СД у детей чаще диагностировался кетоацидоз, несмотря на отсутствие хронической и различий в фоновой патологии у пациентов исследуемых групп. Наши данные согласуются с результатами ряда исследований, в которых также отмечено увеличение частоты случаев тяжелых форм диабетического кетоацидоза при впервые выявленном СД 1 типа у детей [14, 15, 21, 22]. Авторы сходятся во мнении, что это связано, в первую очередь, со снижением доступности первичной медицинской помощи вследствие репрофилирования медицинских учреждений в инфекционные отделения. Однако нами впервые доказана данная тенденция именно при доминировании дельта-штамма, которая вероятно связана с его большей вирулентностью и патогенностью, частым наличием у детей абдоминального и диспепсического синдрома [1, 5], которые также являются одними из клинических проявлений диабетического

кетоацидоза [23], большей настороженностью медицинского персонала в отношении заражения COVID-19, а не дебюта СД 1 типа, тем более при наличии симптомов ОРВИ.

Несмотря на большую частоту кетоацидоза в дебюте СД 1 типа у пациентов 1-й группы, разницы в частоте госпитализации в реанимационное отделение получено не было, как в длительности лечения в нем. Это говорит об одинаковой тяжести кетоацидоза, независимо от эпидемиологической обстановки, а также о эффективности традиционного подхода к терапии, согласно алгоритмам специализированной помощи и клиническим рекомендациям [2, 7].

Одним из основных подходов к терапии СД является программно-целевое обучение в Школе сахарного диабета [7]. Все пациенты и их законные представители при поставке диагноза СД в период нахождения в стационаре проходят обучение, в результате которого приобретают базовые навыки управления сахарным диабетом. Степень освоения материалов обучения, способность их применять в повседневной жизни в последующем зачастую коррелируют с показателями компенсации заболевания. Так в нашей работе было доказано, что пациенты 1-й группы реже достигали целевых значений гликемии к концу госпитализации, что вероятно обусловлено большей частотой встречаемости кетоацидоза в дебюте заболевания, и привело к более длительному периоду достижения нормогликемии. А также объясняется психологическими и поведенческими особенностями детей в период пандемии COVID-19, обусловленными (согласно результатам проведенных ранее исследований) повышенной тревожностью и снижением когнитивных функций, прежде всего у лиц, имеющих предрасполагающие проблемы [6].

Ограничением нашего исследования явилась сравнительно небольшая численность исследуемых групп, что обусловлено частой заболеваемостью сахарным диабетом 1 типа у детей и подростков. Клинический и научный интерес представляет дальнейший анализ исследуемых параметров в возрастном аспекте при увеличении численности выборки, а также у детей с различной коморбидной патологией на момент дебюта СД в условиях пандемии COVID-19.

## Заключение

В условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации, вызванной дельта-штаммом новой коронавирусной инфекции COVID-19, у детей в дебюте сахарного диабета 1 типа чаще отмечается кетоацидоз, пациенты реже достигают целевых показателей гликемии, что необходимо учитывать при ведении пациентов и дальнейшем амбулаторном наблюдении. Учащение частоты диабетического кетоацидоза в дебюте заболевания в период пандемии объясняется, с одной стороны, поздним обращением пациентов в стационар в связи с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией, с другой стороны, низкой настороженностью родителей и детей относительно риска возникновения сахарного диабета. Крайне важно, особенно в условиях пандемии COVID-19, следовать четкому алгоритму дифференциальной диагностики диабетического кетоацидоза и инфекционной патологии, протекающих с клиникой диспепсического и абдоминального синдрома. Особое внимание необходимо уделять постоянному повышению осведомленности населения о проблеме сахарного диабета у детей, а также о необходимости своевременного обращения за медицинской помощью.

## Литература (references)

1. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). 16.02.22. URL:[https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V14\\_27-12-2021.pdf](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf). [*Vremennye metodicheskie rekomendacii profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (covid-19). Versiya 14 (27.12.2021). 16.02.22. URL:https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\_COVID-19\_V14\_27-12-2021.pdf (in Russian)*]
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск (дополненный) // Сахарный диабет. – 2019. – Т.22, №S1. – С. 1-145. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Ju. *Saharnyj diabet. Diabetes mellitus.* – 2019. – V.22, N1S. – P. 1-145. (in Russian)]
3. Заплатников А.Л., Османов И.М., Горев В.В. и др. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в практике неонатолога и педиатра // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т.65, №3. –

- C. 11-17. [Zaplantnikov A.L., Osmanov I.M., Gorev V.V. et al. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Journal of Perinatology and Pediatrics. – 2020. – V.65, N3. – P. 11-17. (in Russian)]
5. Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Скляник И.А. и др. Гипергликемия и возможные механизмы повреждения  $\beta$ -клеток у пациентов с COVID-19 // Сахарный диабет. – 2020. – Т.23, №3. – С. 229-234. [Kalmykova Z.A., Kononenko I.V., Skljanik I.A. et al. *Saharnyj diabet*. Diabetes mellitus. – 2020. – V.23, N3. – P. 229-234. (in Russian)]
  6. Методические рекомендации особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020). 16.02.22. URL:[https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020\\_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8\\_COVID-19\\_v2.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf) [*Metodicheskie rekomendacii osobennosti klinicheskij pojavlenij i lechenija zabolevanija, vyzvannogo novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19) u detej*. Version 2. 16.02.22. URL:[https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020\\_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8\\_COVID-19\\_v2.pdf](https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf) (in Russian)]
  7. Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. COVID-19 и дети // Пульмонология. – 2020. – Т.30, №5. – С. 609–628. [Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A. *Pul'monologija*. Pulmonology. – 2020. – V.30, N5. – P. 609–628. (in Russian)]
  8. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б. и др. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1-го типа у детей» // Сахарный диабет. – 2020. – Т.23, №S1. – С. 4-40. [Peterkova V.A., Shestakova M.V., Bezlepkina O.B. i dr. *Saharnyj diabet*. Diabetes mellitus. – 2020. – V.23, NS1. – P. 4-40. (in Russian)]
  9. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А. и др. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т.66, №1. – С. 35-46 [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A. i dr. *Problemy jendokrinologii*. Endocrinology problems. – 2020. – V.66, N1. – P. 35-46. (in Russian)]
  10. Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения // Сахарный диабет. – 2020. – Т.23, №2. – С. 132-139. [Shestakova M.V., Mokrysheva N.G., Dedov I.I. *Saharnyj diabet*. Diabetes mellitus. – 2020. – V.23, N2. – P. 132-139. (in Russian.)]
  11. URL:<https://стопкоронавирус.пф/> 16.02.22.
  12. Botelho T.A., Santos J.M.N., Pinho C.M.S. et al. Ketoacidosis in new-onset type 1 diabetes: did the severity increase during the COVID-19 pandemic // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. – 2021. – V.35, N1. – P. 73-77.
  13. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children // *Acta Paediatrica*. – 2020. – V.109, N6. – P. 1082-1083.
  14. De Sa-Ferreira C.O., da Costa C.H.M., Guimarães J.C.W. et al. Diabetic ketoacidosis and COVID-19: what have we learned so far // *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*. – 2022. – V.322, N1. – P. 44-53.
  15. Dzygalo K., Nowaczyk J., Szwillig A. et al. Increased frequency of severe diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes onset among children during COVID-19 pandemic lockdown: an observational cohort study // *Pediatric endocrinology diabetes, and metabolism*. – 2020. – V.26, N4. – P. 167-175.
  16. Kamrath C., Monkemoller K., Biester T. et al. Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany // *JAMA*. – 2020. – V.324, N8. – P. 801-804.
  17. Khunti K., Del Prato S., Mathieu C., Kahn S.E. et al. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes // *Diabetes Care*. – 2021. – V.44, N12. – P. 2645-2655.
  18. Lima-Martínez M.M., Carrera Boada C., Madera-Silva M.D et al. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship // *Clínica Investigación en Arteriosclerosis*. – 2021. – V.33, N3. – P. 151-157
  19. McGlacken-Byrne S.M., Drew S.E.V., Turner K. et al. The SARS-CoV-2 pandemic is associated with increased severity of presentation of childhood onset type 1 diabetes mellitus: A multi-centre study of the first COVID-19 wave // *Diabetic Medicine*. – 2021. – V.38, N9. – P. 14640.
  20. Nassar M., Nso N., Baraka B., Alfishawy M. et al. The association between COVID-19 and type 1 diabetes mellitus: A systematic review // *Diabetology and Metabolic Syndrome*. – 2021. – V.15, N1. – P. 447-454.
  21. Rabbone I., Schiaffini R., Cherubini V. et al. Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children // *Diabetes Care*. – 2020. – V.43, N11. – P. 2870–2872.
  22. Salmi H., Heinonen S., Hästbacka J. et al. New-onset type 1 diabetes in Finnish children during the COVID-19 pandemic // *Archives of Disease in Childhood*. – 2022. – V.107. – P. 180-185.
  23. Unsworth R., Wallace S., Oliver N.S. et al. New-Onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the UK // *Diabetes Care*. – 2020. – V.43, N11. – P. 170-171.
  24. Wolfsdorf, J.I., Glaser, N., Agus M. et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state // *Pediatr Diabetes*. – 2018. – V.19. – P. 155-177.

**Информация об авторах**

*Демяненко Александра Николаевна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alex-glam@mail.ru

*Агеев Алексей Викторович* – студент ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: aleksejageev0634@gmail.com

*Безрученкова Анастасия Вячеславовна* – студентка ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nastya.bezruchenkova@mail.ru

*Иголкина Марина Викторовна* – кандидат медицинских наук, детский эндокринолог ОГБУЗ Смоленская областная детская клиническая больница. E-mail: marina-igl@rambler.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-053.34-056.2-07-036:618

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.10

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У МАЛОВЕСНЫХ ДЛЯ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА НОВОРОЖДЕННЫХ**

© Прилуцкая В.А., Сукало А.В.

*Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83**Резюме*

**Цель.** Разработка метода прогнозирования осложненного течения раннего неонатального периода у маловесных для гестационного возраста новорожденных с целью повышения эффективности оказания медицинской помощи данной категории детей.

**Методика** Исследование проведено в Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя» города Минска и включало группу из 298 доношенных новорожденных: 77 детей с массой тела при рождении менее 10-го перцентиля и 221 с соответствующим сроку гестации физическим развитием.

**Результаты** Прогнозируемым событием считали осложненное течение раннего неонатального периода, что определялось наличием одного или нескольких заболеваний у маловесного к сроку гестации ребенка. На основании многофакторного регрессионного анализа установлено, что наиболее значимыми прогностическими факторами, ассоциированными с риском дезадаптации маловесных новорожденных, являются: прегравидарная масса тела матери, задержка роста плода, гестационный возраст, средний объем эритроцита, z-score массы тела при рождении. Разработана прогностическая модель определения вероятности осложненного течения раннего неонатального периода у маловесных для гестационного возраста новорожденных и рассчитано ее пороговое значение. Создана классификационная схема, которая позволяет на основе подсчета баллов отнести младенца к группе риска осложненного течения раннего неонатального периода для своевременной коррекции программы обследования и лечения.

**Заключение.** Мультивариантная модель прогноза и классификационная схема характеризуются высокой точностью, могут быть использованы в организациях здравоохранения различных уровней перинатальной помощи.

**Ключевые слова:** новорожденные, маловесный для гестационного возраста, ранний неонатальный период, факторы риска, прогностическая модель

**PREDICTION OF COMPLICATED EARLY NEONATAL PERIOD IN SMALL FOR GESTATIONAL AGE NEWBORNS**

Prylutskaya V.A., Sukalo A.V.

*Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Av., 220116, Minsk, Republik of Belarus**Abstract*

**Objective.** The aim of the study is to develop a method for predicting the complicated course of the early neonatal period in small for gestational age (SGA) newborns in order to increase the efficiency of medical care for this category of children.

**Method.** The study was conducted at the Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child" in Minsk and included a group of 298 newborns: 77 newborns with body weight at birth less than the 10th percentile and 221 children with physical development corresponding to the gestational age.

**Results.** The predicted event was considered a complicated course of the early neonatal period in patients who had SGA, which was determined by the presence of one or more diseases in the newborns. Based on multivariate regression analysis, it was found that the most significant prognostic factors associated with the risk of maladjustment of SGA newborns are maternal pregravid body weight, fetal growth restriction,

gestational age, mean corpuscular volume erythrocyte, z-score body weight at birth. A mathematical model was developed for determining the probability of a complicated course of the early neonatal period in SGA and its threshold value was calculated. A classification scheme has been created that allows, on the basis of scoring, to classify an infant as a risk group for a complicated course of the early neonatal period for timely correction of the examination and treatment program.

**Conclusion.** It is shown that a multivariant mathematical model and a classification scheme can be used in healthcare organizations at various levels of perinatal care.

*Keywords:* newborns, small for gestational age, early neonatal period, risk factors, predictive model

## Введение

Масса тела (МТ) новорожденного является маркером пренатального состояния и надежным предиктором здоровья новорожденных детей. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения и Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ–10), маловесными для гестационного возраста (МГВ) считаются дети с МТ менее 10-го перцентиля с учетом их гестационного возраста и пола [9]. За основу диагностики данного состояния в первую очередь берется оценка МТ как интегрального показателя размеров новорожденного.

Частота рождения маловесных детей колеблется от 4,6% до 41,5% [1, 8]. Такая вариабельность распространенности отражает не только различия социально-экологических факторов между различными странами и популяциями, но и применение разных стандартов в исследованиях.

В научных публикациях малый вес для гестационного возраста имеет разные определения. Наиболее часто используемые относятся к показателю массы тела при рождении <10-го перцентиля или  $Z \leq -2$  баллов стандартного отклонения (SDS) возрастнo-половой диаграммы. Первый способ традиционно применяется для диагностики в перинатологии, педиатрии, пренатальной диагностике, второй в эндокринологии. Значительная часть программ оценки физического развития детей и плодов использует критерием маловесности статистический стандарт масса тела менее <10-го перцентиля и его статистическое соответствие <-1,28 SDS [5, 7]. Показано, что использование Z-показателей имеет преимущества: Z-показатели рассчитываются на основе распределения референтной популяции, сопоставимы по возрасту, полу и показателям, могут изучаться как непрерывная переменная и могут количественно определять состояние физического развития детей за пределами диапазона центилей [10]. Основным недостатком Z-показателей (SDS) является то, что пока имеют ограниченное применение в педиатрической практике и традиционно используются в детской эндокринологии.

Доказано, что новорожденные с малым размером для гестационного возраста по сравнению с соответствующим имеют повышенные риски осложнений перинатального периода, задержки психомоторного развития, речевых и когнитивных нарушений [1, 3, 8]. Chauhan SP и соавт (2017) продемонстрировали, что среди 63436 женщин с одноплодной доношенной беременностью новорожденных МСГ было 7,9% (n=4983), а гипоксическая комбинированная неонатальная заболеваемость у этих детей диагностирована значимо чаще по сравнению с соответствующими гестационному возрасту (1,1% против 0,7%; скорректированное ОШ 1,44 (95% ДИ 1,07–1,93)) [4]. Учитывая, что большинство предыдущих исследований проводилось в конце 90-х и начале 2000-х годов, а с 2016 года изменились дефиниция и подходы к диагностике задержки роста плода [6] и в настоящее время оптимизированы стандарты сопровождения беременных женщин групп высокого риска важно оценить особенности адаптации новорожденных и ключевые предикторы ее осложненного течения.

Цель исследования – разработка метода прогнозирования осложненного течения раннего неонатального периода у маловесных для гестационного возраста новорожденных с целью повышения эффективности оказания медицинской помощи данной категории детей.

## Методика

Проспективное когортное исследование проведено на клинической базе Белорусского государственного медицинского университета в Республиканском научно-практическом центре



«Мать и дитя» в период с 2019 по 2021 г. Выполнено медицинское обследование и проанализирована медицинская документация 298 новорожденных: 77 новорожденных детей с МТ при рождении менее 10-го перцентиля и 221 ребенок с соответствующим сроку гестации физическим развитием. Первую исследуемую группу (Гр1) составили 52 маловесных для гестационного возраста ребенка с осложненным течением раннего неонатального периода, потребовавшим перевода на вторые этапы выхаживания для дальнейшего обследования и лечения. Вторая исследуемая группа (Гр2) – 25 маловесных новорожденных с неосложненным течением раннего неонатального периода. Антропометрические характеристики детей Гр1 и Гр2 и их матерей представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика новорожденных исследуемых групп и их матерей, Ме (25%-75%)

Показатель	Новорожденные дети		Статистическая значимость различий
	исследуемая группа 1 (Гр1) n=52	исследуемая группа 2 (Гр2) n=25	
Гестационный возраст, сут	265 (259–270)	271 (266–277)	U=328,5, p<0,001
Масса тела, г	2285 (2095–2460)	2560 (2500–2640)	U=151,5, p<0,001
Перцентиль массы тела при рождении	3,3 (0,9–8,5)	8,2 (5,8–9,4)	U=389,5, p=0,005
z-score массы тела при рождении	-1,8 (-2,4–1,4)	-1,4 (-1,6–1,3)	U=388,5, p=0,005
Длина тела, см	47,0 (45,0–48,0)	49,0 (48,0–50,0)	U=210,0, p<0,001
Окружность головы, см	32,0 (31,0–33,0)	33,0 (32,0–34,0)	U=404,0, p=0,006
Окружность груди, см	30,0 (29,0–31,0)	31,0 (31,0–32,0)	U=355,0, p=0,001
Возраст матери, лет	31,0 (26,5–33,5)	31,0 (27,0–35,0)	U=623,0, p=0,773
Прегавитарная масса тела матери, кг	59,5 (54,0–70,5)	55,0 (47,0–64,0)	U=445,5, p=0,026
Прегавитарный ИМТ матери, кг/м <sup>2</sup>	21,3 (19,5–25,9)	20,0 (18,8–21,4)	U=455,5, p=0,035
Гестационная прибавка массы тела, кг	10,0 (8,0–13,0)	11,0 (9,0–15,0)	U=577,0, p=0,429

Критерии включения в исследование: доношенные новорожденные маловесные для гестационного возраста (МТ при рождении менее 10 перцентиля). Критерии исключения: новорожденные от матерей с наличием сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, онкологическими заболеваниями, сахарным диабетом 1-го типа, употреблением психоактивных веществ, дети из многоплодной беременности, наличие гемолитической болезни, выявленной хромосомной патологии, генетических заболеваний и болезней обмена у новорожденного. Программа исследования, карта обследования новорожденных, форма информированного согласия для выполнения исследований одобрены и утверждены на заседании комитета по этике при Республиканском научно-практическом центре «Мать и дитя». На всех обследованных новорожденных получены информированные согласия от законных представителей (мать или отец). Наблюдение за пациентами и их обследование начинали непосредственно в родильном зале, продолжали в отделениях новорожденных родильного дома и второго этапа выхаживания. Прогнозируемым событием считали осложненное течение раннего неонатального периода, что определялось наличием одного или нескольких заболеваний у новорожденного ребенка. Основными заболеваниями были неонатальная желтуха (код МКБ–10: P59); дыхательные расстройства (код МКБ–10: P22); умеренная асфиксия при рождении (код МКБ–10: P21.1); гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного (код МКБ–10: P91.6); врожденная пневмония (код МКБ–10: P23); инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (код МКБ–10: P37, P39); синдром новорожденного от матери с гестационным сахарным диабетом (код МКБ–10: P70.0).

При оценке антропометрического статуса рассчитывали показатель z-score, отражающий стандартное отклонение исследуемого показателя от медианы эталонной популяции по отношению к возрасту и полу. ИМТ вычисляли по формуле Кетле (отношение МТ в килограммах

к длине тела в метрах, возведенной в квадрат). Для расчета производных антропометрических показателей и оценки физического развития новорожденных использовали программу Intergrowth-21st [10].

Проведен сравнительный анализ данных анамнеза жизни, течения беременности и родов у матерей, клинических, инструментальных и лабораторных (гематологические и биохимические параметры, показатели липидного статуса, уровни адипокинов, витамина Д) методов исследования у матерей и детей при рождении. Наличие задержки роста плода (ЗРП) было диагностировано антенатально на основании клинических, ультразвуковых и патологических доплерографических характеристик [6]. Во всех случаях после родов проводили макроскопическое исследование последа с расчетом площади поверхности плаценты и последующим гистологическим исследованием. Уровни адипокинов (лептина, адипонектина, висфатина), витамина Д в сыворотке крови женщин и пуповинной крови детей определяли иммуноферментным методом. Совокупное количество изученных потенциальных факторов риска – 278.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ Statistica 10, Microsoft Excel, SPSS 26. Качественные признаки представлены абсолютными величинами и относительными частотами. Проверку на нормальность распределения количественных признаков осуществляли по критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для отбора предикторов мультивариантной модели проводили моновариантный анализ. Для всех показателей рассчитывали отношение шансов (ОШ) с доверительным интервалом ( $\pm 95\%$  ДИ) и уровень статистической значимости. Построение прогностической модели осуществляли с помощью метода логистической регрессии [2]. Использовали метод пошагового включения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель, допустимый уровень значимости для коэффициентов модели 0,1. Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи функции правдоподобия, мерой которой служит отрицательное удвоенное значение логарифма этой функции ( $-2LL$ ), меру определенности – с использованием критерия Найджелкерка ( $R^2$ ). Точность модели оценивали с помощью индекса конкордации (c-index), который в случае логистической регрессии определяется площадью под кривой операционных характеристик (AUC). Для обеспечения возможности практического применения математической модели на ее основе была построена классификационная схема. Различия в группах считали достоверными при вероятности безошибочного прогноза 95,5% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты исследования и их обсуждение

Проведено исследование всех факторов, предположительно влияющих на риск осложненного течения раннего неонатального периода у маловесных для гестационного возраста доношенных новорожденных. Материнские факторы для потенциального включения в прогностическое моделирование содержали широкий перечень данных, включая демографические, антропометрические, клинические, ультразвуковые, социальные, а также переменные, отражающие особенности беременности и родов. Неонатальные факторы детализировали антропометрические, клинические, гематологические и метаболические характеристики детей в первые сутки жизни. В табл. 2 приведены параметры логистической регрессии для факторов, имеющих максимальную статистическую значимость влияния на вероятность дезадаптации новорожденных. Среди дихотомических факторов статистически значимыми были: плацентарная недостаточность (ОШ 2,844 (95% ДИ 1,057–7,651),  $p=0,038$ ); задержка роста плода (ОШ 10,648 (95% ДИ 2,274–49,864),  $p=0,003$ ); масса тела при рождении менее 3 перцентиля (ОШ 9,857 (95% ДИ 2,104–46,180),  $p=0,004$ ). Остальные предикторы – количественные, поэтому ОШ показывает не отношение между некоторыми группами, а отношение прогнозов при изменении значения фактора на единицу (например, для МТ матери – на килограмм, для гестационного возраста – на одни сутки). Среди количественных факторов значимую связь с вероятностью осложненного течения неонатального периода показали уровни прегравидарных МТ ( $p=0,030$ ), гестационный возраст ( $p=0,003$ ), перцентиль МТ ( $p=0,003$ ) и z-score МТ ( $p=0,003$ ) при рождении, содержание общего билирубина в сыворотке пуповинной крови ( $p=0,009$ ), гематокрит ( $p=0,029$ ), средний объем эритроцита ( $p=0,018$ ), среднее содержание гемоглобина в эритроците ( $p=0,014$ ), средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) и процент убыли МТ за первые сутки жизни ( $p=0,001$  и  $p=0,034$  соответственно).

Таблица 2. Прогностическая значимость факторов риска осложненного течения раннего неонатального периода у маловесных для гестационного возраста новорожденных

Предиктор	ОШ	±95 % ДИ ОШ	Статистическая значимость различий
Прегавидарная масса тела матери, кг	1,050	1,005–1,098	0,030
Прегавидарный ИМТ матери, кг/м <sup>2</sup>	1,139	1,000–1,298	0,051
Плацентарная недостаточность, %	2,844	1,057–7,651	0,038
Гипертензивные расстройства во время беременности, %	8,000	0,983–65,104	0,052
Задержка роста плода, %	10,648	2,274–49,864	0,003
Лептин в сыворотке крови матери, нг/мл	1,077	0,990–1,173	0,084
Гестационный возраст, сут	0,897	0,836–0,963	0,003
Перцентиль массы тела при рождении	0,787	0,672–0,921	0,003
Массы тела при рождении менее 3 перцентиля	9,857	2,104–46,180	0,004
Z-score массы тела при рождении	0,116	0,027–0,488	0,003
Общий билирубин в сыворотке пуповинной крови, мкмоль/л	1,096	1,023–1,174	0,009
Лептин в сыворотке пуповинной крови, нг/мл	0,933	0,825–1,054	0,266
Витамин Д в сыворотке пуповинной крови, нг/мл	0,966	0,875–1,066	0,489
Гематокрит (HCT), %	0,937	0,884–0,993	0,029
Средний объем эритроцита (MCV), фл	0,912	0,845–0,984	0,018
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	1,375	1,066–1,774	0,014
Средняя частота сердечных сокращений за первые сутки жизни, удар/мин	1,046	1,018–1,074	0,001
Процент (%) убыли массы тела за первые сутки жизни	0,693	0,493–0,973	0,034

Математическая модель прогноза вероятности осложненного течения раннего неонатального периода у маловесных детей разработана на основе мультивариантной логистической регрессии. В качестве предикторов для математической модели рассматривались все выявленные факторы риска в разных сочетаниях. Выбор наилучшего варианта основывался на достижении максимальных уровней значимости коэффициентов логистической регрессии и максимальной диагностической точности. В окончательную модель вошло пять предикторов: прегавидарная МТ матери, задержка роста плода, диагностированная антенатально, гестационный возраст, z-score МТ ребенка при рождении, средний объем эритроцита. Однако, поскольку четыре предиктора из пяти являются количественными показателями, имеющими непропорциональное влияние на вероятность прогнозируемого события, было признано целесообразным преобразовать их в дихотомические показатели. Категоризация переменных была произведена по методу “cut point” [2], основанному на поиске максимума отношения шансов в точке разделения положительного и негативного прогнозов. В результате процедуры категоризации были получены точки отсечения для указанных факторов, которые и использовались в мультивариантной модели. Из приведенных в табл. 3 данных следует, что наибольшее влияние на риск попадания в группу высокого риска осложненного течения неонатального периода у маловесных новорожденных оказывают задержка роста плода, гестационный возраст ребенка менее 265 дней и средний объем эритроцита, определяемый в общем анализе периферической крови автоматическим гематологическим анализатором.

Таблица 3. Переменные в уравнении прогностической модели

Показатель	Параметры мультивариантной модели		
	B	Exp (B) (±90 % ДИ)	p-уровень
Прегавидарная масса тела матери более 51 кг	3,799	44,64 (4,54–39,22)	0,006

Задержка роста плода	4,794	120,76 (2,03–7199,58)	0,054
Гестационный возраст менее 265 суток	3,968	52,89 (5,12–546,30)	0,005
Средний объем эритроцита (MCV) менее 116 фл	3,838	46,42 (3,99–540,35)	0,010
Z-score массы тела при рождении менее -1,9	2,273	9,71 (1,02–92,79)	0,097
Константа	-7,435	0,001	<0,001

Вероятность осложненного течения раннего неонатального периода у маловесных новорожденных можно вычислить по формуле

$$P = \exp(-7,435 + 3,799X1 + 4,794X2 + 3,968X3 + 3,838X4 + 2,273X5) / (1 + \exp(-7,435 + 3,799X1 + 4,794X2 + 3,968X3 + 3,838X4 + 2,273X5)),$$

где P – интегрированный результат регрессионного вычисления комбинации значений определяемых показателей;  $\exp(\approx 2,718)$  – основание натурального логарифма, -7,435 – свободный член,  $V_0$ -константа; X1 – прегравидарная масса тела матери более 51 кг, X2 – задержка роста плода, X3 – гестационный возраст менее 265 суток, X4 – средний объем эритроцита менее 116 фл в общем анализе крови новорожденного, X5 – Z-score массы тела ребенка при рождении менее -1,9; числа перед значениями переменных X1–X5 – коэффициенты логистической регрессии. Разработанная прогностическая модель имеет следующие характеристики:  $-2LL=36,510$ ,  $R^2=0,752$ . Объединенные тесты для коэффициентов модели дают  $\chi^2=57,318$ ,  $p<0,001$ .

На рисунке представлена ROC-кривая диагностических характеристик для математической модели, прогнозирующей риск осложненного течения раннего неонатального периода у маловесных для гестационного новорожденных.  $AUC=0,95\pm 0,025$  (0,902–0,998),  $p<0,001$ .

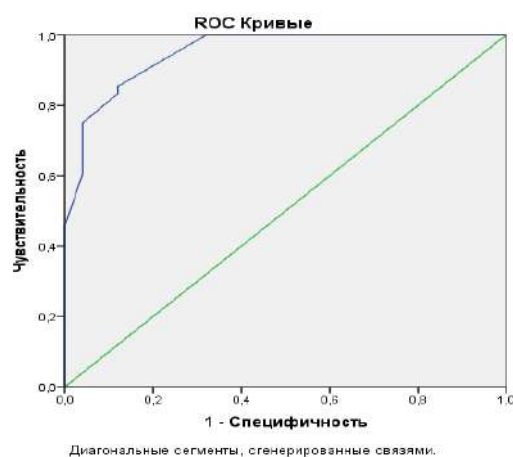


Рис. ROC-анализ качества разработанной прогностической модели

Таким образом, прогностическая точность модели составила 95,0% ( $\pm 95$  ДИ 90,2–99,8). Для практического применения в качестве точки разделения положительного и отрицательного прогнозов выбрана предсказанная вероятность 0,566 и соответствующие ей диагностические характеристики: чувствительность – 85,4%, специфичность – 88,0%.

Приведенный выше метод точного расчета вероятности осложненного течения применять неудобно, поэтому нами разработана классификационная схема, в соответствии с которой факторам риска с учетом их вклада в вероятность негативного прогноза присваивали баллы, которые затем суммировали, а полученный результат сравнивали с пороговым значением (табл. 4).

Таблица 4. Классификационная схема определения факторов риска осложненного течения раннего неонатального периода у маловесных новорожденных детей

Фактор риска	Баллы	Пороговое значение суммы баллов
Прегравидарная масса тела матери более 51 кг	15	$\Sigma > 30$
Задержка роста плода	19	

Гестационный возраст менее 265 суток	16	
Средний объем эритроцита (MCV) менее 116 фл	15	
Z-score массы тела при рождении менее -1,9	9	

Рассмотрим примеры расчета.

*Клинический пример 1.* Ребенок М., мужского пола от первой беременности, первых родов в срок 262 суток. Прегравидарная МТ матери – 55,0 кг, роды через естественные родовые пути. При рождении: МТ 2160 г, перцентиль МТ 2,55, z-score МТ -1,9521 (он-лайн калькулятор Intergrowth-21st), длина 46 см, окружность головы 32 см. MCV в общем анализе крови в первые сутки жизни – 113,8 фл, лейкоциты  $23,9 \times 10^9/\text{л}$ . Расчет: МТ матери более 51 кг, следовательно,  $1 \times 15 = 15$ , задержка роста плода в анамнезе женщины отсутствовала –  $0 \times 19 = 0$ , гестационный возраст менее 265 дней –  $1 \times 16 = 16$ , средний объем эритроцита менее 116 фл –  $1 \times 15 = 15$ , z-score массы тела при рождении менее -1,9 –  $1 \times 9 = 9$ , итого –  $15 + 0 + 16 + 15 + 9 = 55$  баллов. Заключение. Так как сумма баллов более порогового значения, то прогнозируемый риск осложненного течения раннего неонатального периода высокий. Требуется тщательный динамический мониторинг клинико-лабораторных показателей и своевременная коррекция программы оказания медицинской помощи при выявлении отклонений.

При наблюдении за ребенком установлено, что к концу 1-х суток жизни развилась дыхательная недостаточность, ребенок переведен на второй этап выхаживания, где диагностирована врожденная правосторонняя пневмония. Таким образом, прогноз подтвердился.

*Клинический пример 2.* Ребенок Г., мужского пола от третьей беременности, осложненной плацентарной недостаточностью и ЗРП, вторых родов в срок 266 суток. Прегравидарная МТ матери – 49,0 кг, роды через естественные родовые пути. При рождении: МТ 2450 г, перцентиль МТ 5,75, z-score МТ -1,5764, длина 49 см, окружность головы 32 см. MCV – 117,1 фл, лейкоциты  $25,6 \times 10^9/\text{л}$ . Расчет: фактор риска 1 –  $0 \times 15 = 0$ , фактор риска 2 –  $1 \times 19 = 19$ , фактор риска 3 –  $0 \times 16 = 0$ , фактор риска 4 –  $0 \times 15 = 0$ , фактор риска 5 –  $0 \times 9 = 0$ , сумма –  $0 + 19 + 0 + 0 + 0 = 19$  баллов. Заключение. Так как сумма баллов менее 30, то прогнозируемый риск осложненного течения раннего неонатального периода низкий. При наблюдении за младенцем отмечено, что ранний неонатальный период протекал без особенностей, ребенок выписан на 4 сутки жизни.

По данной классификационной схеме получено 45 истинноположительных результатов (ИП), 22 – истинноотрицательных (ИО), 3 – ложноположительных (ЛП), 7 – ложноотрицательных (ЛО). Таким образом, классификационная схема обеспечивает чувствительность 86,5%, специфичность – 88,0 %.

Настоящее исследование продемонстрировало, что при учете совокупности анте-, интра- и постнатальных параметров улучшается прогнозирование вероятности осложненного течения неонатального периода. Важным является установленные нами значимость МТ матерей и гестационного возраста новорожденных, что согласуется с результатами других авторов [4, 8]. Новым является оценка вклада неонатальных предикторов (показателей красной крови и производного антропометрического индекса z-score МТ). Результаты подчеркивают важность своевременной диагностики ранней и поздней форм ЗРП, применения ультразвукового исследования и доплерометрии сосудов фетоплацентарного комплекса в акушерской практике. Результаты проведенного исследования позволяют обосновать включение выявленных предикторов дезадаптации маловесных новорожденных в комплекс диагностических мероприятий для повышения точности прогнозирования осложненного течения раннего неонатального периода у данной категории детей. Разработанная на основании математической модели классификационная схема информативна, рациональна и может быть использована в ежедневной медицинской практике.

## Выводы

1. По результатам монофакторного регрессионного анализа установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с риском развития одного или нескольких заболеваний у

- маловесных для гестационного возраста новорожденных: плацентарная недостаточность, задержка роста плода, прегравидарная МТ матери, гестационный возраст, процентиль МТ и z-score МТ младенца при рождении, содержание общего билирубина в сыворотке пуповинной крови, гематокрит, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците в общем анализе периферической крови новорожденного, средняя ЧСС и процент убыли массы тела за первые сутки жизни.
2. При многофакторном регрессионном анализе выявлены наиболее значимые факторы, позволяющие прогнозировать осложненное течение раннего неонатального периода у маловесных новорожденных (прегравидарная масса тела матери, задержка роста плода, гестационный возраст, средний объем эритроцита, z-score массы тела при рождении), и на их основании разработана высокой точности (95,0% ( $\pm 95$  ДИ 90,2–99,8%) математическая модель для определения вероятности дезадаптации у данной категории пациентов.
  3. На основании математической модели создана классификационная схема, позволяющая посредством подсчета баллов определить принадлежность маловесного ребенка к группе риска осложненного течения раннего неонатального периода с реализацией заболеваний, требующих перевода и лечения в условиях второго этапа выхаживания, что обеспечивает возможность своевременной коррекции лечебно-диагностических мероприятий.
  4. Использование доступных анамнестических, антропометрических, клинических и лабораторных данных, результаты оценки прогностической точности дают возможность имплементировать разработанные математическую модель и классификационную схему в практическую деятельность в организациях здравоохранения различных уровней перинатальной помощи. Это позволит врачам-неонатологам персонифицировать прогнозирование осложненного течения неонатального периода и алгоритм оказания медицинской помощи у маловесных для гестационного возраста новорожденных.

## Литература (references)

1. Киосов А.Ф. Проблемы определения понятия задержки внутриутробного роста и диагностики этой патологии. – Доктор.Ру. – 2020. – Т.19, №3 – С. 6-11. [Kiosov A.F. *Doktor.Ru. Doctor.Ru.* – 2020. – V.19, N3 – P. 6-11. (in Russian)]
2. Петри А.М., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. 3-е изд. (пер. с англ.) / Под ред. В.П. Леонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 216 с. [Petri A.M., Sjebin K. *Nagljadnaja medicinskaja statistika.* 2-e izd. (per. s angl.) / Pod red. V.P. Leonova. *Clear Medical Statistic.* 2nd ed. – Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2019. – 216 p. (in Russian)]
3. Benítez-Marín M.J., Marín-Clavijo J., Blanco-Elena J.A. et al. Brain sparing effect on neurodevelopment in children with intrauterine growth restriction: a systematic review. – *Children (Basel).* – 2021. – V.8, N9. – Art. 745.
4. Chauhan S.P., Rice M.M., Grobman W.A. et al. Neonatal morbidity of small- and large-for-gestational-age neonates born at term in uncomplicated pregnancies. – *Obstetrics and gynecology.* – 2017. – V.130, N3. – P. 511-519.
5. Choi S.K.Y., Gordon A., Hilder L. et al. Performance of six birth-weight and estimated-fetal-weight standards for predicting adverse perinatal outcome: a 10-year nationwide population-based study. – *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* – 2021. – V.58, N2. – P. 264-277.
6. Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B. et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. – *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* – 2016. – V.48, N3. – P. 333–339.
7. Meek C.L., Corcoy R., Asztalos E. et al. Which growth standards should be used to identify large- and small-for-gestational age infants of mothers with type 1 diabetes? A pre-specified analysis of the CONCEPTT trial. – *BMC Pregnancy and Childbirth.* – 2021. – V.21. – Art. 96.
8. Nobile S., Marchionni P., Carnielli V.P. Neonatal outcome of small for gestational age preterm infants. – *European Journal of Pediatrics.* – 2017. – V.176. – P. 1083-1088.
9. International statistical classification of diseases and related health problems. – 10th revision, ed. 2010. Available at: [https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2\\_en\\_2010.pdf](https://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf). (accessed 12 September 2020).
10. The Global Health network. Available at: <https://intergrowth21.tghn.org/standards-tools/> (accessed 25 May 2021).

### **Информация об авторах**

*Прилуцкая Вероника Анатольевна* – кандидат медицинских наук, доцент, доцент 1-й кафедры детских болезней Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: 2489861@rambler.ru

*Сукало Александр Васильевич* – доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Беларуси, заведующий 1-й кафедрой детских болезней Белорусского государственного медицинского университета. E-mail: childill1@bsmu.by

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-056.7-008.9-053.2:616.8-009.83

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.11

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ СИНДРОМА УГНЕТЕНИЯ СОЗНАНИЯ ПРИ ГИПЕРАММОНИЕМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

© Колчина А.Н., Халецкая О. В., Борисова В.Н.

*Приволжский исследовательский медицинский университет, Россия, 603000, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, 10/1**Резюме*

**Цель.** Разработать подходы к прогнозированию течения синдрома угнетения сознания у новорожденных, детей грудного и раннего возраста в дебюте гипераммониемии в зависимости от наличия или отсутствия наследственной болезни обмена (НБО) для определения тактики ведения пациента.

**Методика.** Обследовано 20 пациентов с синдромом гипераммониемии. Пациенты ретроспективно рандомизированы на 2 группы: основная группа – пациенты с синдромом гипераммониемии, обусловленным НБО, группа сравнения – пациенты с транзиторной гипераммониемией. Выделены возрастные группы: новорожденные (от 0 до 28 дня жизни) и группа детей грудного и раннего возраста (с 29 дня жизни до 3 лет). Всем пациентам проведено клинико-лабораторное обследование в том числе оценка наличия следующих синдромов: рвоты, судорог, угнетения.

**Результаты.** Установлено, что в периоде новорожденности синдром гипераммониемии, обусловленный НБО, дебютирует раньше, чем транзиторная гипераммониемия; обратная тенденция выявлена в возрастной группе пациентов старше 1 месяца. В клинической картине превалирует синдром угнетения (в 87,5% и 66,7% случаев соответственно). Максимальные значения уровня аммиака у пациентов с НБО были выше ( $p=0,050$ ). Медиана в основной группе составила 286,0 [198,5; 286,0] мкмоль/л, в группе сравнения – 130,7 [104,4; 194,6] мкмоль/л. Учитывая наличие прямой корреляционной связи между уровнем аммиака и степенью угнетения сознания ( $p=0,720$ ;  $p=0,001$ ), был проведен ROC-анализ. Значение уровня аммиака в точке cut-off составило 268,7 мкмоль/л, определяющее риск развития комы у пациентов с синдромом гипераммониемии.

**Заключение.** Гипераммониемия, обусловленная НБО, сопровождается более высокими уровнями аммиака в плазме крови. Установлена прямая корреляционная связь между степенью угнетения сознания и уровнем аммиака в крови ( $p=0,720$ ;  $p=0,001$ ). Результаты ROC-анализа позволили установить пороговое значение уровня аммиака, определяющее риск развития комы у пациентов с синдромом гипераммониемии, составившее 268,7 мкмоль/л.

*Ключевые слова:* гипераммониемия, синдром угнетения, аммиак, новорожденные, нарушения цикла мочевины, вторичная гипераммониемия, наследственные болезни обмена

**PREDICTING THE COURSE OF DEPRESSION OF CONSCIOUSNESS SYNDROME IN HYPERAMMONEMIA IN NEWBORNS AND YOUNG CHILDREN**

Kolchina A.N., Khaletskaya O.V., Borisova V.N.

*Privolzhsky Research Medical University, Russia, 603000, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky square, 10/1**Abstract*

**Objective.** To develop approaches to predicting the course of the syndrome of depression of consciousness in newborns, infants and toddlers at the onset of hyperammonemia, depending on the presence or absence of inborn errors of metabolism (IEM) to determine the tactics of patient management.

**Methods.** 20 patients with hyperammonemia were examined. The patients were retrospectively



randomized into 2 groups: the main group – patients with hyperammonemia caused by IEM, the comparison group – patients with transient hyperammonemia. The following age groups were distinguished: newborns (from 0 to 28 days of life) and a group of infants and toddlers (from 29 days of life to 3 years). All patients underwent clinical and laboratory examination, including the assessment of the presence of the following syndromes: vomiting, seizures, depression.

**Results.** It was established that in the neonatal period, the syndrome of hyperammonemia caused by IEM debuts earlier than transient hyperammonemia; the opposite trend was found in the age group of patients older than 1 month. In the clinical picture, depression syndrome prevails (in 87.5% and 66.7% of cases, respectively). The maximum values of the ammonia level in patients with IEM were higher ( $p=0.050$ ). The median in the main group was 286.0 [198.5; 286.0]  $\mu\text{mol/L}$ , in the comparison group — 130.7 [104.4; 194.6]  $\mu\text{mol/L}$ . Taking into account the presence of a direct correlation between the level of ammonia and the degree of depression of consciousness ( $\rho=0.720$ ;  $p=0.001$ ), an ROC-analysis was carried out. The value of the ammonia level at the cut-off point was 268.7  $\mu\text{mol/L}$ , which determines the risk of coma in patients with hyperammonemia syndrome.

**Conclusion.** Hyperammonemia caused by IEM is accompanied by higher levels of ammonia in the blood plasma. A direct correlation was established between the degree of depression of consciousness and the level of ammonia in the blood ( $\rho=0.720$ ;  $p=0.001$ ). The results of the ROC-analysis made it possible to establish the threshold value of the ammonia level, which determines the risk of coma in patients with hyperammonemia syndrome, which was 268.7  $\mu\text{mol/L}$ .

**Keywords:** hyperammonemia, depression syndrome, ammonia, newborns, urea cycle disorders, secondary hyperammonemia, inborn errors of metabolism

## Введение

Гипераммониемия – состояние, ассоциированное с резким подъемом уровня аммиака в плазме крови, которое влечет за собой нарушение функций всех систем организма. Гипераммониемия часто дебютирует внезапно и влечет за собой необратимые последствия [8]. Особенно чувствительна к этому состоянию центральная нервная система (ЦНС) за счет токсического действия аммиака [2]. Аммиак преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в виде свободных ионов, и в случае большой концентрации выстраивает конкурентные отношения с действием натрий-калиевого насоса, что ведет к нарушению осморегуляции и развитию отека головного мозга. Избыток аммиака в крови нарушает трансмембранный перенос одновалентных катионов натрия и калия, конкурируя с ними за ионные каналы, что негативно отражается на проведении нервных импульсов [6]. Кроме того, повышение концентрации аммиака в плазме крови приводит к увеличению сродства молекул кислорода к гемоглобину, что в свою очередь вызывает кислородное голодание, прежде всего, головного мозга, так как именно этот орган имеет большую чувствительность к гипоксии.

Аммиак легко проникает через мембраны в клетки, сдвигая реакцию в митохондриях таким образом, что концентрации  $\alpha$ -кетоглутарата значительно уменьшается. Результатом является снижение синтеза нейромедиаторов (ацетилхолина, дофамина), что отражается в виде нарушений реакций, рефлексов, развития энергодефицита на фоне снижения скорости цикла трикарбонных кислот [1].

Повышение уровня аммиака провоцирует гликолиз, то есть утилизацию гликогена из астроцитов. Учитывая, что распределение гликогена в головном мозге неравномерное (самая высокая концентрация в областях с наибольшей синаптической плотностью: продолговатый мозг, мост, мозжечок, гиппокамп, гипоталамус, таламус, полосатое тело, кора), ощутимый дефицит питающего астроциты вещества, будет отражаться в виде развития неврологических нарушений.

В результате избыточного гликолиза в ткани головного мозга формируется лактат. Являясь плейотропным веществом, он тесно связан с нейронной активностью и энергетическим метаболизмом. Поэтому повышение концентрации лактата также будет формировать соответствующую клиническую картину.

Токсическое действие аммиака будет распространяться и на дыхательный центр, угнетая его работу, что приводит к нарушению газового состава крови, что в свою очередь будет иметь

негативное

влияние на деятельность головного мозга. Воздействие токсина на близлежащий рвотный центр будет проявляться соответствующей клиникой синдрома рвоты [3].

Утилизация аммиака в головном мозге происходит путем связывания свободных ионов аммония с глутаматом, накапливая таким образом глутамин. Кумуляция последнего ведет к избыточной задержки воды в тканях, и, как результат, приводит к отеку головного мозга [6].

Причины повышения аммиака могут быть различны. Повышение концентрации аммиака обусловлено либо наследственной патологией, а именно наследственными болезнями обмена (НБО), либо другими патологическими состояниями, которые могут сопровождаться транзиторным повышением аммиака [9]. Рассматривая НБО как причину гипераммониемии, важно учесть, что патология может иметь первичный, вследствие нарушения цикла мочевины, так и вторичный характер, при органических ацидуриях, нарушениях  $\beta$ -окисления жирных кислот [5]. В свою очередь, транзиторное состояние гипераммониемии провоцируется воздействием различных факторов. К ним относятся: незрелость ферментативных систем печени у новорожденных, перинатальная патология, голодание, резкая потеря массы тела, тяжелые инфекции и связанный с ними гиперкатаболизм, прием вальпроатов и др. [4]

Независимо от причины, гипераммониемия – всегда угрожающее жизни состояние, приводящее к необратимым изменениям клеток головного мозга и других органов. Ведущими клиническими проявлениями являются: синдром угнетения ЦНС различной степени тяжести вплоть до летаргии и комы, судороги, рвота. Особенно тяжелыми последствиями являются церебральная атрофия, кистозная дегенерация, гидроцефалия [7].

Токсическое воздействие аммиака на ЦНС, нарушение метаболизма нейромедиаторов в нервной ткани и, возникновение неврологического дефицита как исхода, является наиболее важным моментом в диагностике и ведении пациентов с синдромом гипераммониемии. В имеющихся литературных данных большое внимание уделяется проблемам гипераммониемии, связанной с НБО, меньшее – направлено на транзиторную гипераммониемию. Также, до настоящего времени остаётся не до конца раскрытым вопрос течения гипераммониемии не только в зависимости от причин ее происхождения, но и от возраста дебюта. С другой стороны, основным клиническим проявлением гипераммониемии является синдром угнетения, в связи с чем возникает вопрос о наличии критического уровня аммиака, повышающего риск развития коматозного состояния у пациентов.

Цель исследования: разработать подходы к прогнозированию течения синдрома угнетения сознания у новорожденных, детей грудного и раннего возраста в дебюте гипераммониемии в зависимости от наличия или отсутствия НБО для определения тактики ведения пациента.

## Методика

В исследование было включено 20 пациентов в соответствии со следующими критериями включения: наличие синдрома гипераммониемии, возраст от рождения до 3 лет на момент дебюта гипераммониемии, наличие информированного добровольного согласия законных представителей пациента. Критериями невключения являлись: отсутствие синдрома гипераммониемии, возраст старше 3 лет на момент дебюта гипераммониемии и отсутствие согласия на участие в исследовании. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол №4 от 18.03.2020г). В процессе динамического наблюдения и обследования все пациенты ретроспективно были рандомизированы на 2 группы: основная группа – пациенты с синдромом гипераммониемии, обусловленным НБО, и группа сравнения – пациенты с транзиторной гипераммониемией, не связанной с наследственной патологией. В первой группе количество пациентов составило 8 (33%) человек, во второй 12 (67%) пациентов соответственно. В возрастном аспекте пациенты были разделены на группу новорожденных детей (от 0 до 28 дня жизни), медиана возраста составила 9 [6, 24] дней и группу детей грудного и раннего возраста (с 29 дня жизни до 3 лет) медиана возраста 92 [65, 132] дня.

Относительно клинической картины все пациенты были проанализированы с учетом наличия следующих синдромов, наиболее часто сопровождающих дебют гипераммониемии: рвоты, судорожного синдрома, синдрома угнетения различной степени тяжести.

Оценка уровня тяжести синдрома угнетения ЦНС проводилась с использованием шкалы комы Глазго (ШКГ), модифицированный вариант для детей до 1 года и для детей от 1 года до 4 лет. В соответствии с баллами по модифицированной шкале комы Глазго было выделено 4 подгруппы: отсутствие синдрома угнетения (соответствует ясному сознанию, по ШКГ 15 баллов), синдром угнетения легкой степени (умеренное оглушение, 14-13 баллов по ШКГ), синдром угнетения средней тяжести (глубокое оглушение, сопор, 12-8 баллов по ШКГ), синдром угнетения тяжелой степени, кома (умеренная, глубокая или запредельная кома, 7 баллов и менее по ШКГ).

Также всем пациентам было проведено комплексное физикальное и лабораторно-инструментальное обследование согласно стандартам. Лабораторные исследования включали в себя: общеклинический анализ крови с подсчетом всех форменных элементов, биохимический анализ крови (оценка уровня глюкозы, мочевины, креатинина, печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, общего белка и его фракций, общего билирубина), анализ кислотно-щелочного равновесия крови (рН крови, уровень дефицита оснований, соотношение газового состава крови). Определение уровня аммиака (количественная оценка) проводилось в 2 этапа. Вначале, в качестве скринингового метода определения наличия или отсутствия гипераммониемии, проводилось исследование венозной крови пациентов на портативном аммониаметре ROCKETCHEM BA, индикаторные полоски AMMONIA TEST KIT II. В связи с тем, что портативный аммониаметр имеет лимит по определению уровня гипераммониемии (до 283 ммоль/л), для уточнения уровня аммиака, превышающего 283 ммоль/л, выполнялось исследование венозной крови с использованием биохимического анализатора Konelab 2400 (набор для клинической биохимии на аммиак (плазма крови) Randox laboratories ltd, наборы двухуровневого контроля Randox laboratories ltd по протоколу производителя).

Подтверждение диагноза НБО проводилось с помощью метода tandemной масс-спектрометрии и молекулярно-генетического обследования (панели генов, таргетное секвенирование).

Статистическая обработка данных проводилась с применением программного обеспечения IBM SPSS Statistics. Необходимое число включенных в исследование пациентов было определено по формуле Лера для средних величин (при заданной мощности исследования 90%) и по формуле расчета размера выборки при сравнении двух средних (метод Бланда). Количество пациентов 20 человек, учитывая редкость синдрома гипераммониемии, является достаточным для получения статистически значимых результатов. При определении типа распределения использовался критерий Шапиро-Уилка. В связи с типом распределения, отличным от нормального, описательная статистика представлена в виде Me [Q1; Q3], обработка данных проводилась с помощью непараметрических методов: критерий Манна-Уитни, точный критерий Фишера, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для бинарной классификации объектов и построения прогностической модели использовался ROC анализ. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,005$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

При сравнении возраста дебюта синдрома гипераммониемии у пациентов основной группы и группы сравнения статистически значимых результатов обнаружено не было (Табл. 1).

Таблица 1. Возраст дебюта синдрома гипераммониемии у пациентов сравниваемых групп

Основная группа (n=8), возраст в днях жизни		Группа сравнения (n=12), возраст в днях жизни		p
Новорожденные (n=4)	Me [Q1; Q3]	Новорожденные (n=5)	Me [Q1; Q3]	
	4 [2; 15]		14 [9; 24]	
Дети старше 1 мес (n=4)	Me [Q1; Q3]	Дети старше 1 мес (n=7)	Me [Q1; Q3]	0,111
	121 [76; 227]		87 [52; 114]	

\*  $p < 0,05$  – различия показателей статистически значимы

Обращает на себя внимание, что в периоде новорожденности синдром гипераммониемии, обусловленный НБО, согласно медианам возраста, дебютирует раньше, чем транзиторная гипераммониемия, однако полученные данные статистически не значимы ( $p=0,527$ ). Обратная тенденция прослеживается в возрастной группе пациентов старше 1 месяца. В данном случае, медиана возраста у пациентов с дебютом НБО выше, чем у пациентов с транзиторной гипераммониемией, но значения также статистически незначимы ( $p=0,111$ ). Учитывая наличие тенденции к более раннему дебюту наследственно обусловленной гипераммониемии в неонатальном периоде, это может быть решающим критерием при постановке диагноза при наличии гипераммониемии и соответствующей клинической картины метаболической компенсации.

В клинической картине у пациентов обеих групп на фоне гипераммониемии преобладали такие клинические проявления, как синдром угнетения ЦНС, рвота, судорожный синдром. Распределение данных клинических проявлений в основной группе и группе сравнения представлено в табл. 2.

Таблица 2. Частота отдельных клинических проявлений у пациентов с гипераммониемией в сравниваемых группах

Клинические проявления	Сравниваемые группы				p
	Основная группа (n=8)		Группа сравнения (n=12)		
	абс.	%	абс.	%	
Синдром угнетения ЦНС	7	87,5	8	66,7	0,307
Судорожный синдром	6	75	5	41,7	0,465
Рвота	4	50	4	33,3	0,388

\*  $p<0,05$  – различия показателей статистически значимы

По частоте встречаемости клинические проявления распределились следующим образом: преобладающим как в основной группе, так и в группе сравнения явился синдром угнетения ЦНС (в 87,5% и 66,7% случаев соответственно), реже встречались судорожный синдром и рвота. Клинические синдромы наблюдались у пациентов в различных сочетаниях между собой. Согласно полученным данным, статистически значимых различий в частоте встречаемости отдельных клинических проявлений у пациентов с синдромом гипераммониемии в зависимости от наличия или отсутствия НБО не выявлено.

Учитывая, что синдром угнетения ЦНС является самым частым клиническим проявлением у пациентов с гипераммониемией, была проанализирована степень выраженности данного синдрома и получено следующее распределение: синдром угнетения отсутствовал у 5 пациентов (25%), угнетение легкой степени выявлено у 6 пациентов (30%), средней тяжести – в 4 случаях (20%) и в 5 случаях наблюдался синдром угнетения тяжелой степени (25%). Статистически значимых различий с учетом возраста выявлено не было.

Степень тяжести синдрома угнетения в основной группе представляла собой следующую картину: 1 пациент (14,3%) с синдромом угнетения легкой степени, 2 пациента (28,6%) средней степени тяжести и 4 пациента (57,1%) – тяжелой степени тяжести.

В группе сравнения 5 (62,5%) пациентов имели синдром угнетения легкой, 2 (25%) средней и 1 (12,5%) тяжелой степени тяжести. Согласно представленным данным установлено, что среди пациентов с НБО синдром угнетения встречается чаще и протекает тяжелее.

При сравнении уровня аммония крови, показателей клинического и биохимического исследования крови в зависимости от наличия или отсутствия НБО были получены данные, представленные в таблице 3.

Таблица 3. Результаты показателей лабораторного обследования у пациентов основной группы и группы сравнения.

Показатели	Сравниваемые группы		p
	Группа сравнения (n=12)	Основная группа (n=8)	
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	
Уровень аммиака в дебюте, мкмоль/л	116,0 [98,5; 194,6]	211,1 [179,2; 243,0]	0,098
Уровень аммиака максимальный, мкмоль/л	130,7 [104,4; 194,6]	286,0 [198,5; 286,0]	0,050*
Тромбоциты*10 <sup>9</sup> /л	306,0 [286,5; 402,0]	209,5 [71,0; 348,0]	0,016*
Калий, ммоль/л	3,9 [3,7; 4,3]	3,2 [3,0; 3,3]	0,012*
Хлор, ммоль/л	107,0 [100,5; 114,0]	95,0 [91,0; 99,0]	0,044*

\* p<0,05 – различия показателей статистически значимы

Согласно полученным данным, уровень аммиака в дебюте заболевания имеет тенденцию к более высоким значениям у пациентов с наличием НБО (p=0,098), а максимальные значения у пациентов с НБО были статистически значимо выше (p=0,050). Медиана уровня аммиака в дебюте у пациентов с НБО составила 211,1 [179,2; 243,0] мкмоль/л, у пациентов с транзиторной гипераммониемией он составил 116,0 [98,5; 194,6] мкмоль/л.

При сравнении максимальных значений аммиака у пациентов с НБО медиана составила 286,0 [198,5; 286,0] мкмоль/л, у пациентов с гипераммониемией, не обусловленной НБО – 130,7 [104,4; 194,6] мкмоль/л, различия являются статистически значимыми (p=0,050). Также, отмечаются статистически значимые различия в показателях уровня тромбоцитов крови и уровня электролитов (калия и хлора). Пациенты с НБО склонны к более низким показателям уровня тромбоцитов (209,5; [71,0; 348,0] x10<sup>9</sup>/л), p=0,016, а также, к гипокалиемии (3,2; [3,0; 3,3] ммоль/л), p=0,012, и гипохлоремии (95,0; [91,0; 99,0] ммоль/л), p=0,044. Снижение уровня калия и хлора у пациентов основной группы, вероятнее всего, связано с синдромом рвоты, который отмечался у половины исследуемых.

Как было отмечено ранее, превалирующим синдромом, как у пациентов основной группы, так и группы сравнения являлся синдром угнетения различной степени выраженности (от умеренного оглушения до комы). В связи с этим, возникла необходимость оценки влияния уровня гипераммониемии на степень выраженности угнетения ЦНС у пациентов.

При сравнении максимальных показателей уровня аммиака у пациентов в зависимости от выраженности степени синдрома угнетения, были получены статистически значимые различия, представленные в табл. 4.

Таблица 4. Максимальные уровни аммиака в крови пациентов в зависимости от степени выраженности синдрома угнетения

Степень угнетения	Уровень аммиака, мкмоль/л		p
	Me	[Q1; Q3]	
Отсутствие	111,75	[85,65; 208,35]	0,028* p <sub>0-1</sub> =0,730 p <sub>0-2</sub> =0,200 p <sub>0-3</sub> =0,057* p <sub>1-2</sub> =0,190 p <sub>1-3</sub> =0,016* p <sub>2-3</sub> =0,114
Легкая степень	122,80	[116,00; 198,50]	
Средняя степень	226,55	[152,45; 286,00]	
Тяжелая степень	340,00	[286,00; 1128,00]	

\* p<0,05 – различия статистически значимые

Согласно полученным данным, максимальный уровень аммиака у пациентов с тяжелой степенью угнетения ЦНС статистически значимо выше (340,0; [286; 947] мкмоль/л),  $p=0,028$ . Корреляционная связь между степенью угнетения ЦНС и максимальным уровнем аммиака, оцененная с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена, была статистически значимой ( $p=0,720$ ;  $p=0,001$ ), имела прямое направление и отличалась высокой теснотой по шкале Чеддока. Полученные результаты могут говорить о том, что уровень гипераммониемии определяет степень тяжести синдрома угнетения (прямая зависимость степени угнетения и уровня аммиака в крови пациентов).

Оценка взаимосвязи максимального уровня аммиака и риска возникновения комы у детей с синдромом гипераммониемии, использовался метод построения receiver operating characteristic curve (ROC-кривая). В результате была получена следующая ROC-кривая (рис. 1).

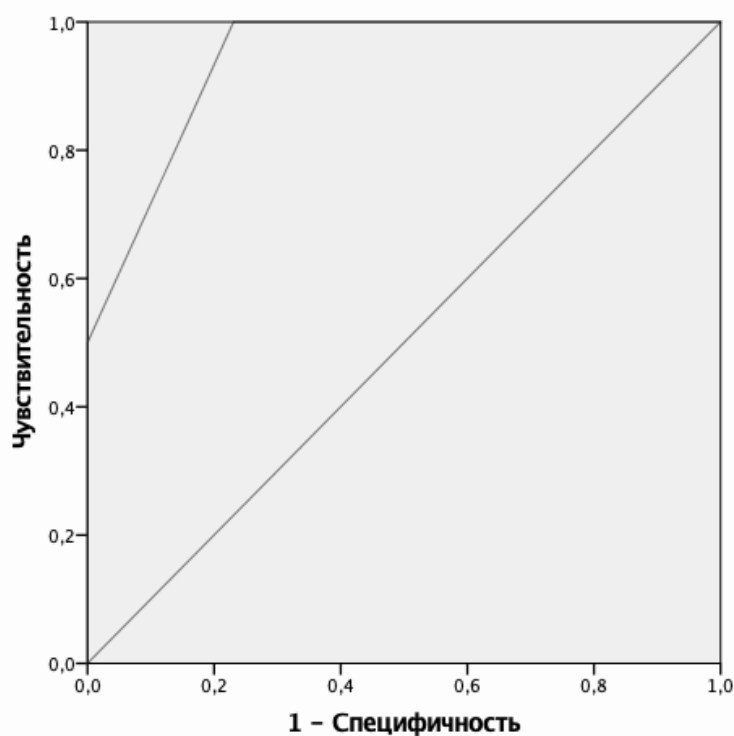


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития комы у пациентов с синдромом гипераммониемии

Площадь под ROC-кривой составила  $0,942 \pm 0,06$  (95% ДИ: 0,83-0,98), полученная модель была статистически значимой ( $p=0,009$ ). Значение уровня аммиака в точке cut-off составило 268,7 мкмоль/л. При уровне аммиака ниже 268,7 мкмоль/л прогнозировался низкий риск развития комы у ребенка, у пациентов с уровнем аммиака выше 268,7 мкмоль/л предполагался высокий риск развития коматозного состояния. При выбранном пороговом значении уровня аммиака чувствительность модели составила 98%, специфичность – 76,9%.

Таким образом, уровень гипераммониемии 268,7 мкмоль/л и выше является прогностически неблагоприятным в плане развития неблагоприятных исходов в виде коматозного состояния и тяжелого неврологического дефицита в последующем. Выявление уровня аммиака у пациента, приближенного к данному значению, требует принятия экстренных мер по профилактике тяжелых неврологических расстройств, т.е. коррекции инфузионной и дезинтоксикационной терапии, применение сквенджеров, при возможности. В этом случае необходимо вести пациента, как угрожаемого по развитию коматозного состояния и тяжелого неврологического дефицита в дальнейшем.

## Выводы

1. Пациенты с синдромом гипераммониемии, обусловленной НБО, имеют статистически значимо более высокие уровни аммиака в плазме крови, начиная с дебюта заболевания, по сравнению с пациентами, имеющими транзиторный вариант гипераммониемии.
2. Установлена статистически значимая прямая корреляционная зависимость между степенью угнетения сознания и уровнем аммиака в крови, что позволяет прогнозировать степень развития неврологических расстройств ( $\rho=0,720$ ;  $p=0,001$ ). Уровень аммиака пациентов с тяжелым угнетением сознания был статистически значимо выше. Медиана уровня аммиака при тяжелом угнетении (7 баллов по ШКГ и менее) составила 340 [286,00; 1128,00] мкмоль/л,  $p=0,028$ .
3. Результаты ROC-анализа позволили установить пороговое значение уровня аммиака, определяющее риск развития комы у пациентов с синдромом гипераммониемии, которое составило 268,7 мкмоль/л. При выбранном пороговом значении уровня аммиака чувствительность модели составила 98%, специфичность – 76,9%. Определение порогового значения уровня аммиака 268,7 мкмоль/л позволяет выбрать адекватную лечебную тактику с целью снижения риска развития неблагоприятных последствий гипераммониемии у пациентов.

## Литература (references)

1. Алейникова Т. Л., Авдеева Л. В., Андрианова Л. Е и др. Биохимия. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 768 с. [Aleynikova T. L., Avdeeva L. V., Andrianova L. E et al. Biochemistry. – Moscow: GEOTAR-Media, 2016. – 768 p. (in Russian)]
2. Дегтярева А.В., Соколова Е.В., Захарова Е.Ю., Исаева М.Х., Высоких М.Ю., Иванец Т.Ю., Дегтярев Д.Н. Гипераммониемия в практике неонатолога // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т.65, №6, – С. 98-107 [Degtyareva A.V., Sokolova E. V., Zakharova E. Yu., Isaeva M. Kh., Vysokykh M. Yu., Ivanets T. Yu., Degtyarev D. N. Hyperammonemia in the practice of a neonatologist. // Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2020. – V.65, N6, – P. 98-107 (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) (in Russian)]
3. Шабалов Н.П. Неонатология Т. 1. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 704 с. [Shabalov N. P. Neonatology V. 1. – Moscow: GEOTAR-Media, 2016. – 704 p. (in Russian)]
4. Baudou E, Benevent J, Montastruc JL, Touati G, Hachon LeCamus C. Adverse Effects of Treatment with Valproic Acid during the Neonatal Period // Neuropediatrics. – 2019. – V.50(1). – P. 31-40. doi: 10.1055/s-0038-1676035. PMID: 30453358.
5. Häberle J. Primary hyperammonaemia: Current diagnostic and therapeutic strategies // Journal of Mother and Child. – 2020 – V.24(2). – P. 32-38. doi: 10.34763/jmotherandchild.20202402si.2015.000006. PMID: 33179600.
6. Hertz L, Song D, Peng L, Chen Y. Multifactorial Effects on Different Types of Brain Cells Contribute to Ammonia Toxicity // Neurochem Research. – 2017. – V.42(3). – P. 721-736. doi: 10.1007/s11064-016-1966-1. PMID: 27286679.
7. Jasvinder Ch. Hyperammonemia // Medscape, 09.11.18 URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1174503-overview>
8. Karl S Roth Genetics of Hyperammonemia // Medscape, 20.09.18. URL:<https://emedicine.medscape.com/article/944996-overview>
9. Summar ML, Mew NA. Inborn Errors of Metabolism with Hyperammonemia: Urea Cycle Defects and Related Disorders // Pediatric Clinics of North America. – 2018. – V.65(2). – P. 231-246. doi: 10.1016/j.pcl.2017.11.004. PMID: 29502911.

## Информация об авторах

*Колчина Анна Николаевна* – аспирант кафедры госпитальной педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета. E-mail: kolchina.a@mail.ru

*Халецкая Ольга Владимировна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии Приволжского исследовательского медицинского университета. E-mail: ovh14@mail.ru

*Борисова Вера Николаевна* – студент 4 курса педиатрического факультета Приволжского исследовательского медицинского университета. E-mail: borisova.vera1999@gmail.com

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



УДК 616.126.5-089

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.12

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МНОГОКЛАПАННОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ КЛАПАНОВ У ПАЦИЕНТКИ С РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

© Чудаева О.В., Васекин А.И., Степочкина Р.В., Агеенккова О.А.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Рост продолжительности жизни населения сопряжен с ростом частоты сердечно-сосудистой патологии, в том числе приобретенных пороков сердца. Медикаментозная терапия клапанных пороков не всегда позволяет достигнуть компенсации, в следствии чего таким пациентам проводится протезирование клапанов.

**Цель.** Проанализировать историю болезни пациентки с многоклапанным протезированием при ревматической болезни сердца.

**Методика.** Опрос, физическое обследование пациента; анализ медицинской документации, данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

**Результаты.** В статье представлен редкий клинический случай многоклапанного протезирования у пациента с ревматической болезнью сердца. Пациентке в возрасте 13 лет впервые был выставлен диагноз ревматизм. В 1985 году диагностировано мерцание предсердий, постоянная форма. В 1987 году перенесла Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), стали нарастать признаки сердечной недостаточности. В связи с чем было рекомендовано оперативное лечение. В 1992 году была проведено протезирование митрального клапана и открытая трикуспидальной комиссуротомии. Самочувствие пациентки оставалось стабильным до 2009 года. Когда в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (НЦ ССХ им. Бакулева), был диагностирован: Аортальный порок: критический стеноз и недостаточность. В 2011 году выполнено протезирование аортального клапана механическим протезом МИКС №23, протезирование трикуспидального клапана биологическим протезом Биолаб № 28. С 2016 года отмечалась дисфункция биопротеза трикуспидального клапана – стеноз и недостаточность 4 степени. В 2020 года была консультирована в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева - рекомендовано оперативное лечение. В декабре в ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии (НМИЦ кардиологии) выполнена операция по транскатетерная имплантация трикуспидального клапана по методу «клапан-в-клапан».

**Заключение.** Таким образом, протезирование клапанов, считается основным методом лечения больных с поражением клапанного аппарата, обеспечивающим профилактику сердечной недостаточности и ее прогрессирования, улучшение качества жизни и ее продолжительности.

**Ключевые слова:** ревматическая болезнь, клапаны, пороки, протезирование

**CLINICAL CASE OF MULTI-VALVE PROSTHETICS IN A PATIENT WITH RHEUMATIC HEART DISEASE**

Chudaeva O.V., Vasekin A.I., Stepochkina R.V., Ageenkova O.A.

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

An increase in the life expectancy of the population is associated with an increase in the incidence of cardiovascular pathology, including acquired heart defects. Medical therapy of valvular defects does not always allow achieving compensation, as a result of which such patients undergo valve replacement.

**Purpose.** To analyze the medical history of a patient with multivalve prosthetics in case of rheumatic heart disease.

**Methodology.** Interview, physical examination of the patient; analysis of medical records, data from laboratory and instrumental investigation methods.

**Results.** The article presents a rare clinical case of multivalve prosthetics in a patient with rheumatic heart disease. A 13-year-old patient was diagnosed with rheumatism for the first time. In 1985, atrial fibrillation, a permanent form, was diagnosed. In 1987 she suffered an acute cerebrovascular accident (ACVA), signs of heart failure began to increase. In this connection, surgical treatment was recommended. In 1992, mitral valve replacement and open tricuspid commissurotomy were performed. The patient's state of health remained stable until 2009. At the Scientific Center for Cardiovascular Surgery (NC SSH named after Bakulev), the patient was diagnosed with aortic defect, critical stenosis and insufficiency. In 2011, the aortic valve was replaced with a mechanical prosthesis MICS No. 23, the tricuspid valve was replaced with a biological prosthesis Biolab No. 28. Since 2016, dysfunction of the tricuspid valve bioprosthesis was noted - stenosis and degree 4 insufficiency. In 2020, she was consulted at the Scientific Center of the Union of Artists named after I. A.N. Bakulev and surgical treatment was recommended. In December, a transcatheter implantation of a tricuspid valve using the "valve-to-valve" method was performed at the National Medical Research Center for Cardiology (NMRC of Cardiology).

**Conclusion.** Thus, valve replacement is considered the main method of treating patients with lesions of the valve apparatus, providing prevention of heart failure and its progression, improving the quality of life and its duration.

*Keywords:* rheumatic disease, valves, defects, prosthetics

## Введение

Клапанные пороки сердца – органическое поражение сердца, связанное с морфологическими изменениями его клапанного аппарата, нарушением его функции, внутрисердечной гемодинамики, а также застоем крови в тканях и органах. Различают врожденные и приобретенные пороки сердца. Если говорить о клапанных пороках сердца, то в большинстве случаев они имеют приобретённый характер, поскольку возникают вследствие ревматического или инфекционного эндокардита, и чаще формируются у лиц молодого и среднего возраста. Чаще всего при приобретенных пороках сердца поражается митральный клапан, реже – аортальный, ещё реже – трикуспидальный и клапана лёгочной артерии. Многоклапанные пороки характерны для ревматического поражения сердца. Течение многоклапанных пороков имеет менее благоприятный прогноз, по сравнению с пациентами, имеющими одноклапанное поражение сердца. В последние десятилетия отмечается тенденция к уменьшению количества пациентов с приобретенными пороками сердца, что связано с уменьшением заболеваемости острой ревматической лихорадкой, ранней диагностикой, адекватным лечением, эффективной профилактикой ревматических болезней.

Однако, у части пациентов в ряде случаев развивается сердечная недостаточность, при которой консервативные методы лечения становятся не эффективными. В связи с чем, замена пораженного клапана протезом – единственная возможность нормализации гемодинамики, продление жизни больного с пороком сердца и улучшение ее качества, восстановление работоспособности. Все больные, перенесшие имплантацию клапанов должны по жизненно наблюдаться терапевтом, кардиологом и другими специалистами, постоянно принимать антикоагулянты, контролировать работу протезированного клапана, в связи с возможности возникновения дисфункции протеза, проводить у них профилактику сердечной недостаточности.

Цель исследования – рассмотреть клинический случай многоклапанного протезирования – митрального, аортального и трикуспидального клапанов, в том числе повторного протезирования трикуспидального клапана у пациентки с ревматической болезнью сердца.

## Результаты и их обсуждение

Пациентка С. 1954 года рождения, считает себя больной с 13-летнего возраста, когда у нее впервые были выслушаны шумы в сердце и у выставлен диагноз ревматизм. Через год была проведена тонзилэктомия. Регулярно проводилась бициллинпрофилактика. В 1985 году установлен диагноз мерцательная аритмия, постоянная форма. В 1987 году перенесла Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, сопровождающегося левосторонним парезом. Пациентка находилась на стационарном лечении в неврологическом

отделении Смоленской областной клинической больницы, на фоне проведенной терапии был отмечен регресс симптоматики. С 1989 года отметила ухудшение самочувствия – появилась одышка при физической нагрузке, стала отмечать повышение артериального давления до 180/100 мм рт.ст., в связи с чем была назначена терапии мочегонными, дигоксином, а также рекомендовано оперативное лечение. В 1992 году пациентке была выполнена операция по протезированию митрального клапана: открытая трикуспидальная комиссуротомия, через правостороннюю торакотомию и подключение аппарата искусственного кровообращения (АИК) через левые общие бедренные сосуды. Послеоперационный период протекал без осложнений, назначены амиодорон 200 мг, с последующим уменьшением дозы до 100 мг через день, дигоксин, мочегонные препараты, фенилин. Данную терапию пациентка получала в течение 10 лет. Самочувствие оставалось стабильно удовлетворительным до 2009 года, когда пациентка вновь отметила появление одышки при минимальной физической нагрузке, перебои в работе сердца, повышение артериального давления до 159/90 мм рт.ст., отеков нижних конечностей. По поводу чего была госпитализирована в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, где выставили диагноз: Ревматизм неактивная форма. Состояние после протезирования митрального клапана и открытой трикуспидальной комиссуротомии в 1992 г. Аортальный порок: критический стеноз и недостаточность, недостаточность трикуспидального клапана. Мерцательная аритмия. Умеренная легочная гипертензия, НКПБ, ФК III ст., а также проводилось обследование для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациентки.

Объективно. Общее состояние средней тяжести, сознание ясное. Нормостеник. Рост – 153 см. Вес – 70 кг. ИМТ – 29,9. BSA – 1,74. Строение тела правильное. Развитие Строение тела правильное. Развитие подкожной клетчатки нормальное. Отеков: умеренная пастозность нижних конечностей. Кожные покровы и слизистые обычной окраски. Язык чистый, влажный. Лимфатические узлы доступные пальпации не увеличены. На нижней трети голени отмечается выраженный гиперкератоз, гиперпигментация, варикозно расширенные вены. Грудная клетка правильной формы. ЧДД 19 в мин. Жесткое, проводится во все отделы. Хрипов нет. Тоны сердца приглушены, аритмичные. Систолический шум во всех точках, с максимумом в т. Боткина и над аортой проводится в сосуды шеи. Пульсация шейных вен. ЧСС – 76 в мин., АД – 130/85 мм рт. ст. Appetit не снижен. Печень увеличена. Селезенка не пальпируется. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Стул в норме. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Синдром Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Перенесенные заболевания: детские инфекции. Общий анализ крови (ОАК): Hb – 102, Eг –  $3,3 \times 10^{12}$ , Leu –  $10,0 \times 10^9$ , Tr –  $304 \times 10^9$ , СОЭ – 10 мм/ч. Общий анализ мочи (ОАМ): плотность  $>1.015$ , pH-7.5, лейкоциты – ед. в поле зрения, белок-нет. Биохимический анализ крови (БАК): 78 г/л, крови: АЛТ – 88 Ед/л, АСТ – 46 Ед/л, общий билирубин – 12 мкмоль/л, креатинин – 93 мкмоль/л. МНО - 3,1. Группа крови А(II); Rh «+». Маркеры вирусных гепатитов В, С +ВИЧ, RW: отрицательные. Эхокардиография (ЭХО-КГ): ЛП 7,9 (в четырехкамерной позиции 7,9x8,5) см, ЛЖ расширен КДР 6,2, КСР 4,4, КСО – 91 мл, КДО – 200 мл, ФВ – 54%, МЖП 1,0 см, ЗСЛЖ 1,1 см. Протез МК – амплитуда и движение в полном объеме, градиенты давления: пиковый 15 мм рт.ст., средний – 5,5 мм рт.ст. Аорта уплотнена, в восходящем отделе 4,3 см, корень – 3,8 см, ФК АК – 24 мм, градиенты давления: пиковый 95 мм рт.ст., средний – 51 мм рт.ст., регургитация 2-3 степени. ПП увеличено 5,2x7,5 см, трикуспидальный клапан – створки уплотнены, несколько ограничена в подвижности передняя створка, ФК ТК – 42 мм, градиенты давления: пиковый 8 – 5,5 мм рт.ст., средний – 2 мм рт.ст., регургитация 3-4 степени, давление в ПЖ – 40 мм.рт.ст. Рентгенография органов грудной клетки: Легочный рисунок усилен за счет венозного застоя, легкие без свежих инфильтративных изменений. Коронароангиография (КАГ): Сбалансированный тип кровоснабжения миокарда. Артерии без гемодинамически значимых сужений.

В ходе проведенного клинико-инструментального обследования выявлены показания для хирургической коррекции аортального и трикуспидального пороков. В июне 2011 года была проведена операция: Протезирование аортального клапана механическим протезом МИКС №23, протезирование трикуспидального клапана биологическим протезом Биолаб №28, в условиях искусственного кровообращения, гипотермии и ФХПК. Послеоперационный период протекал без осложнений. ЭКГ: Фибрилляция предсердий, ЧЖС 70-80 уд/мин. Диффузные изменения миокарда. Холтеровское мониторирование ЭКГ: За время мониторирования регистрировалась фибрилляция предсердий со средней ЧЖС 65 уд/мин, максимальная ЧЖС 117 уд/мин в 18.ч.41

мин., минимальная – 35 уд/мин в 01 ч. 32 мин. Зарегистрировано 98 изолированных полиморфных желудочковых экстрасистол (2 морфологии), 2 парные желудочковые экстрасистолы. Максимальная пауза – 05 ч. 05 мин. Длительностью 2,98 сек. ЭХО-КГ: ЛП 7,8 см, ЛЖ расширен КДР 5,6, КСР 3,6, КСО – 61 мл, КДО – 171 мл, ФВ 64%, МЖП 1,0 см, ЗСЛЖ 1,1 см. Протез МК – амплитуда и движение в полном объеме, градиенты давления: пиковый 15 мм рт.ст., средний – 6,0 мм рт.ст. Протез АК – амплитуда и движение в полном объеме, градиенты давления: пиковый 30 мм рт.ст., средний – 15 мм рт.ст. Протез ТК – амплитуда и движение в полном объеме, градиенты давления: пиковый 5 мм рт.ст., регургитации нет. Жидкости в полости перикарда нет.

Была выписана с диагнозом: Ревматизм неактивная форма. Состояние после протезирования митрального клапана и открытой трикуспидальной комиссуротомии в 1992 г. Аортальный порок: критический стеноз и недостаточность, недостаточность трикуспидального клапана. Мерцательная аритмия. Умеренная легочная гипертензия. НКШБ, ФК III ст. Состояние после протезирования аортального клапана механическим протезом МИКС №23, протезирование трикуспидального клапана биологическим протезом Биолаб №28 (2011 г.), и, назначена медикаментозная терапия: варфарин по 2,75 табл. 1 раз в день (пожизненно под контролем МНО или ПТИ), фуросемид 40 мг х 1р/д, аспаркам 1 табл. х 1р/д в дни приема фуросемида, преднизолон 5 мг по 1 табл. х 1р/д 3 дня, затем по ½ табл. х 1р/д 3 дня, омес 20 мг по 1 капс. х 1р/д 2 недели, верошпирон 50 мг по 1 табл х 1р/д, ограничение физических нагрузок. Долечивание и коррекция терапии в условиях кардиологического отделения, наблюдение кардиолога по месту жительства, контроль в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева) через год.

В течение последующих 8 лет состояние пациентки оставалось стабильно удовлетворительным, жалоб не предъявляла. С 2016 г. отмечается дисфункция биопротеза трикуспидального клапана, пациентка продолжала наблюдаться в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. С 2019 г. вновь было отмечено ухудшение состояния: появилась одышка при минимальной физической нагрузке, сухой кашель при наклоне вперед, неритмичное сердцебиение, перебои в работе сердца, выраженные отеки. По поводу чего в феврале 2020 года была консультирована в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева – рекомендовано оперативное лечение.

В марте 2020 года пациентка была госпитализирована НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с диагнозом: Постоянная форма фибрилляции предсердий. Ревматизм неактивная форма. Состояние после протезирования митрального клапана и открытой трикуспидальной комиссуротомии в 1992 г. Протезирование аортального клапана механическим протезом МИКС №23, протезирование трикуспидального клапана биологическим протезом Биолаб №28 (2011 г.). Дисфункция биопротеза трикуспидального клапана – стеноз и недостаточность 4 степени. Дилатация правого и левого предсердия. НК ШБ, ФК IV ст., для дообследования и предоперационной подготовки.

При госпитализации: общее состояние средней тяжести, сознание ясное. ЭКГ: фибрилляция предсердий, ЧЖС 82 уд/мин. ЭХО-КГ: ЛП 7,7 (в четырехкамерной позиции 7,9х9,5) см, ЛЖ расширен КДР 5,9, КСР 4,0, КСО – 70 мл, КДО – 173,2 мл, ФВ 59,6%. Протез МК – движения запирающего элемента сохранено, в норме, амплитуда и движение в полном объеме, градиенты давления: пиковый 14 мм рт.ст., средний – 6,0 мм рт.ст. Аорта: корень 34 мм, восходящая 34 мм. Протез АК – фиксирован, амплитуда и движение в полном объеме, градиенты давления: пиковый 25 мм рт.ст., средний – 14 мм рт.ст. Протез ТК – створки уплотнены, нарушение кооптации, ограничены в движении, возможно деструкция в одной из комиссур, градиенты давления: пиковый 19 мм рт.ст., средний – 14 мм рт.ст., регургитация 4 степени. Межжелудочковая перегородка: пародоксальный характер движения. Межпредсердная перегородка интактна. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки: Признаки правостороннего осумкованного плеврита. Уплотнение интерстиции, застойные изменения в легких. Камеры сердца расширены у пациентки с протезированными клапанами. Атеросклеротические изменения сосудов, обызвествление. Функция внешнего дыхания (ФВД): Комбинированное нарушение ФВД. Крайне резкое снижение вентиляционной способности легких, вследствие вентиляционных нарушений рестриктивного типа. ЖЕЛ крайне снижена. Генерализованная бронхиальная обструкция крайне резко выражена. КАГ: Левый тип кровоснабжения миокарда. Коронарные артерии без ангиографически значимых сужений.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии. На фоне проводимой терапии отмечалось уменьшение интенсивности одышки, увеличение толерантности к физическим

нагрузкам, уряженные приступов учащенного сердцебиения, уменьшение отеков. Однако проведение оперативного лечения было отложено из-за резкого снижения вентиляционной способности легких по рестриктивному типу. При выписке была рекомендована терапия: варфарин по 2,5 табл. х 1р/д, фуросемид 40 мг х 1р/д, аспаркам по 1 табл. х 3р/д, Дигоксин 250 мкг х 1р/д, бисопролол 2,5 мг х 1р/д, бромгексин 8 мг х 3р/д, амбробене 0,0075 мл 100 мл х 3р/д ингаляции. После достижения нормальных параметров ФВД была рекомендована повторная консультация НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева для планирования оперативного лечения порока в объеме репротезирования трикуспидального клапана. В течении последующих 6 месяцев пациентка продолжала лечение по месту жительства.

В августе 2020 г. была госпитализирована в ФГБУ Нанациональный медицинский исследовательский центр кардиологии (НМИЦ кардиологии) для эндоваскулярного лечения порока трикуспидального клапана с диагнозом: Ревматизм неактивная фаза. Приобретенный порок сердца: недостаточность митрального клапана, протезирование митрального клапана механическим протезом в 1992 г., стеноз устья аорты в сочетании с недостаточностью аортального клапана, протезирование механическим протезом МИКС №23 в 2011 г., недостаточность трикуспидального клапана, протезирование биологическим протезом Биолаб №28 в 2011 г., несостоятельность биопротеза с развитием регургитации. НК ПБ, ФК III ст. При подготовке пациентки к операции проводился переход с варфарина на эноксапарин натрия в дозе 60 мг х 2 р/д. На фоне чего возникли признаки абдоминальной гематомы. При МСКТ брюшной полости: абдоминальная гематома, имбибиция мышц передней брюшной стенки слева, осумкованная гематома малого таза размером 9х15 см с признаками сдавления мочевого пузыря. ОАК: Снижение Hb – с 104 до 80, Eг – с 3,7×10<sup>12</sup> до 2,7×10<sup>12</sup>. Были отменены антикоагулянты. Проводилось переливание 1 дозы эритроцитарной массы. Осматривалась хирургом НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, который диагностировал: Ятрогенную гематому передней брюшной стенки и абдоминального пространства. а также отсутствие убедительных данных за нарастание гематомы, были даны рекомендации по консервативному ведению пациентки. Несмотря на проводимую терапию: переливание эритроцитарной массы, плазмы, плазмолита, состояние пациентки в течение последующих 3-х дней прогрессивно ухудшалось. В связи с продолжающимся кровотечением с неясным источником, формированием осумкованной гематомы за левой почкой размером 9х20,х19 см, осумкованной гематомой за передней брюшной стенкой размерами 9х15х4,5 см, сдавливающие мочевой пузырь, кровоизлиянием в мышцы передней брюшной стенки слева с прогрессивным снижением показателей крови, ОАК: Hb – с 56 г/л, Eг – с 1,98×10<sup>12</sup>, а также крайне тяжелым состоянием, пациентка была переведена в Городскую клиническую больницу им. С.П. Боткина с диагнозом: Передозировка варфарина. Абдоминальная гематома. Было проведено лечение, включающее инфузионно-корректирующую, антибактериальную, противовоспалительную, гемостатическую, симптоматическую терапию, коррекцию гипокоагуляции (переливание свежезамороженной плазмы), анемии (переливание эритроцитарной взвеси). При компьютерной томографии органов брюшной полости диагностирована обширная гематома с признаками организации. На фоне проводимого лечения состояние пациентки стабилизировалось, нарастание гематом передней брюшной стенки и абдоминального пространства не отмечено. В удовлетворительном состоянии пациентка выписана домой под наблюдение хирурга и кардиолога по месту жительства (ОАК: Hb – с 83 г/л, Eг – с 2,77×10<sup>12</sup>).

После стабилизации состояния в декабре 2020 г. пациентка повторно госпитализировалась в ФГБУ НМИЦ кардиологии. На фоне ухудшения состояния пациентки было проведено оперативное вмешательство – транскатетерная имплантация трикуспидального клапана по методу «клапан-в-клапан». При контрольной ЭХО-КГ после успешной имплантации трикуспидального клапана: ЛП 7,7, ФВ 60%. МК – механический протез, градиенты давления: пиковый 15 мм рт.ст., средний – 5 мм рт.ст., регургитация 1-2 степени. АК – механический протез, признаки стеноза, градиенты давления: пиковый 42-43 мм рт.ст., средний – 20 мм рт.ст., регургитация 0-1 степени. ТК – биопротез. Внутренний диаметр 2,1-2,2 см, раскрытие створок в полном объеме, градиенты давления: пиковый 8-9 мм рт.ст., средний – 5-6 мм рт.ст., регургитация 0-1 степени. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. Были даны рекомендации: соблюдение режима труда и отдыха, наблюдение кардиолога по месту жительства, варфарин по 3,125 табл. х 1р/д, фуросемид 80 мг х 1р/д, спиронолактон 50 мг х 1р/д, бисопролол 2,5 мг х 1р/д, розувастатин 5 мг х 1р/д.

## Заключение

В настоящее время пациентка находится в удовлетворительном состоянии, вовремя проходит плановые обследования, регулярно принимает назначенные препараты. ЭХО-КГ: ЛП 7,7, ФВ 50%. МК – механический протез, градиенты давления: пиковый 16,8 мм рт.ст., средний – 5,1 мм.рт.ст., регургитация 1 степени. АК – механический протез, признаки стеноза, градиенты давления: пиковый – 20,5 мм рт.ст., регургитация 0-1 степени. ТК – биопротез, регургитация 1 степени. Незначительная легочная гипертензия (СДЛА 33 мм рт.ст.).

## Литература (references)

1. Дземешкевич, С. Л. Болезни митрального клапана. Функция, диагностика, лечение 2-е изд., доп. / С. Л. Дземешкевич, Л. У. Стивенсон. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 352 с. [Dzemeshevich, S. L. *Bolezni mitral'nogo klapana. Funkcija, diagnostika, lechenie 2-e izd., dop.* / S. L. Dzemeshevich, L. U. Stivenson. Diseases of the mitral valve. Function, diagnostics, treatment 2nd ed., add. – М.: GEOTAR-Media, 2015. – 352 p. (in Russian)]
2. Дьячков В.А., Рубаненко О.А., Щукин Ю.В. и др. Приобретенные пороки сердца: клиническая картина, диагностика // Кардиология: новости, мнение, обучение. – 2019. – Т.7, № 3, – С. 26-36. [D'jachkov V.A., Rubanenko O.A., Shhukin Ju.V. i dr. *Priobretennye poroki serdca: klinicheskaja kartina, diagnostika* // Kardiologija: novosti, mnenie, obuchenie. Cardiology: news, opinion, training – 2019. – V.7, N3, – P. 26-36. (in Russian)]
3. Шевченко Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии / Ю.Л. Шевченко. – М.: «Династия», 2015. – 447 с. [Shevchenko Ju.L. *Hirurgicheskoe lechenie infekcionnogo jendokardita i osnovy gnojno-septicheskoj kardiohirurgii* / Ju.L. Shevchenko. Surgical treatment of infective endocarditis and the basics of purulent-septic cardiac surgery – М.: «Dynasty», 2015. – 447 p. (in Russian)]
4. Alec Vahanian, Friedhelm Beyersdorf, Fabien Praz, Milan Milojevic et al. ESC/EACTS Scientific Document Group, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Heart Journal, – 28 August 2021,; ehab395, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
5. Baumgartner H., De Backer J., Babu-Narayan S.V. et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. European Heart Journal. – 2021. – V.42. – P. 563-645.
6. Iung B., Delgado V., Rosenhek R. et al. EORP VHD II Investigators. Contemporary presentation and management of valvular heart disease: The EURObservational Research Programme Valvular Heart Disease II Survey. Circulation. – 2019. – V.140. – P. 1156-1169.
7. Vahanian A., Iung B., Pierard L., Dion R., Pepper J. Valvular heart disease. In: Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW, ed. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine, 2nd Edition. Malden/Oxford/Victoria: Blackwell Publishing Ltd. – 2009. – P. 625-670.

## Информация об авторах

Чудаева Ольга Валентиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [chudaevaoV@yandex.ru](mailto:chudaevaoV@yandex.ru)

Васекин Алексей Игоревич – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [alexvas3900@yandex.ru](mailto:alexvas3900@yandex.ru)

Степочкина Роксана Валерьевна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [1113.mitrohina@mail.ru](mailto:1113.mitrohina@mail.ru)

*Агеенкова Ольга Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olgamd2009@rambler.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.-053.9-056.52

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.13

**ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ ЗРЕЛОГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С САРКОПЕНИЕЙ**

© Устинова Н.А., Савкин А.Л., Айрапетов К.В., Голованова Е.Д.

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

*Резюме*

**Цель.** Исследовать варианты гемодинамических изменений у пациентов зрелого и пожилого возраста в зависимости от наличия или отсутствия саркопении для повышения эффективности гипотензивной терапии.

**Методика.** Обследован 141 пациент на терапевтическом участке в возрасте 40-59 лет (n=42) и в возрасте 61-74 года (n=99) с различной коморбидной патологией. Показатели центральной (СВ-сердечный выброс, УОС-ударный объем сердца), периферической (САД, ДАД, Среднее АД, Пульсовое АД, ПСС-периферическое сосудистое сопротивление) и некоторые параметры variability сердечного ритма (BCP) исследовали с помощью анализа пульсовой волны на биоимпедансном анализаторе «MultiscanBC-OXi» (Россия). Наличие саркопении определялось по критериям EWGSOP 2010 (исследовалась мышечная масса и мышечные функции – сила «сжатия кисти» и скорость походки).

**Результаты:** выявлено 4 варианта (типа) изменений центральной и периферической гемодинамики: 1 тип – с нормальным СВ и ПСС (31,5%); 2 тип - со сниженным СВ и высоким ПСС (30%); 3 тип – с повышенным СВ и нормальным ПСС (16,8%); 4 тип - с нормальным СВ и высоким ПСС (21,7%). У пациентов с саркопенией как в зрелом, так и в пожилом возрасте наиболее неблагоприятный вариант гемодинамических изменений (2 тип) встречался достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов без саркопении, с ним же ассоциировались и наибольшие изменения параметров BCP. Изменения гемодинамики при 3 и 4 типе у пациентов с саркопенией проявлялись в увеличении СВ, УОС, ПСС что может быть дополнительным критерием в плане назначения различных вариантов комбинаций антигипертензивных препаратов с использованием  $\beta$ -блокаторов и антагонистов кальция.

**Заключение.** Наличие саркопении у пациентов амбулаторного звена старше 40 лет влияет на изменения параметров центральной и периферической гемодинамики, что следует учитывать при подборе гипотензивной терапии с использованием различных фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов

**Ключевые слова:** гемодинамика, саркопения, биоимпедансометрия, зрелый, пожилой возраст

## HEMODYNAMICS PECULIARITIES OF MIDDLE-AGED AND ELDERLY PATIENTS WITH SARCOPENIA

Ustinova N.A., Savkin A.L., Airapetov K.V., Golovanova E.D.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, ul. Krupskoi, 28

*Abstract*

**Objective.** To examine variants of hemodynamic findings of middle-aged and elderly patients depending on the presence or absence of sarcopenia to increase the effectiveness of antihypertensive therapy.

**Methods.** We examined 141 patients at the therapeutic area at the age of 40-59 years (n = 42) and at the age of 61-74 years (n = 99) with various comorbid pathologies. Indicators of the central (CO-cardiac output, SO-stroke output), peripheral hemodynamics (SP-systolic pressure, DP-diastolic pressure, MAP-mean arterial blood pressure, Pulse pressure, PVR-peripheral vascular resistance), and some parameters of heart rate variability (HRV) were examined by means of pulse wave analysis of the bioelectrical impedance an (BIA) analyzer "Multiscan BC-OXi" (Russia). The presence of sarcopenia was determined



by the criteria of EWGSOP 2010 (muscle mass and muscle function were examined – the strength of "hand compression" and gait speed).

**Results.** 4 variants of findings in central and peripheral hemodynamics were identified: Type 1 – with normal CO and PVR (31.5%), Type 2 – with low CO and high PVR (30%); Type 3 – with high CO and normal PVR and (16.8%); Type 4 – with normal CO and high PVR (21.7%). In patients with sarcopenia, both in middle age and in old age, the most unfavorable variant of hemodynamic findings of Type 2 was significantly more common ( $p < 0.05$ ) than in patients without sarcopenia, and the greatest changes in HRV parameters were also associated with it. Hemodynamic findings at Type 3 and 4 in patients with sarcopenia were evident in increasing of CO and SO, which will affect the effectiveness of antihypertensive therapy in prescribing various options for combined antihypertensive therapy with beta-blockers and calcium antagonists.

**Conclusions.** The presence of sarcopenia in outpatients over the age of 40 years affects changes in the parameters of central and peripheral hemodynamics, which should be taken into account when selecting antihypertensive therapy.

Keywords: hemodinamics, sarcopenia, bioelectrical impedance analysis, middle and elderly age

## Введение

Одно из важнейших достижений современной медицины – увеличение продолжительности жизни человека не только в развитых, но и развивающихся странах во всем мире. Пациенты старше 60 лет – это основной контингент стационаров и амбулаторных приемов. Помимо наличия коморбидной патологии, у пациентов старших возрастных групп часто встречаются и возраст-ассоциированные состояния, в частности, саркопения. Считается, что саркопения, заболевание, связанное с нарушением мышечной функции – один из пяти основных факторов риска заболеваемости и смертности у лиц старше 65 лет [13]. Саркопения, как гериатрический синдром, широко распространена и среди лиц зрелого возраста, особенно страдающих ожирением, вызывая ускоренное, преждевременное старение. У пациентов с саркопенией сердечно-сосудистые заболевания (АГ, ИБС, нарушения ритма) составляют основу коморбидного фона. Для диагностики саркопении важно определение активной клеточной массы (мышечной массы), жировой массы, и их пропорции. Для этих целей можно использовать биоимпедансный анализ – метод измерения электрического импеданса биологических тканей, с помощью которого можно оценить большой диапазон морфологических и физиологических параметров живого организма. Этот метод последнее время широко применяется в клинической медицине: он является безопасным, помогает в диагностике и лечении различных заболеваний, включая и саркопению [1, 4, 7, 10]. Биоимпедансный анализ позволяет также оценивать параметры гемодинамики с помощью цифрового анализа пульсовой волны [8]. Исходный гемодинамический статус больного может в значительной степени определять выбор антигипертензивных препаратов у конкретного больного [5]. Представляется актуальным исследование различных вариантов изменений параметров центральной и периферической гемодинамики с оценкой влияния саркопении на степень нарушений гемодинамики у пациентов зрелого и пожилого возраста с коморбидной патологией для дальнейшей оптимизации антигипертензивной терапии.

## Методика

В исследование был включен 141 пациент, наблюдаемый на терапевтическом участке ОГБУЗ «Поликлиника №3» г. Смоленска, с ИБС (СН 1-4 ФК), АГ 1-3 ст., сахарным диабетом (СД) 2 типа в стадии компенсации, ожирением 1-3 ст. в возрасте до 60 лет включительно ( $n=42$ , средний возраст  $52,5 \pm 10,5$  года) и старше 60 лет ( $n=99$ , средний возраст  $69,7 \pm 5,7$  года), которые были разделены на 2 группы: 1 ( $n=55$ , средний возраст  $67,1 \pm 9,6$  лет) с саркопенией различной степени тяжести, 2 ( $n=86$ , средний возраст  $62,9 \pm 11,4$  года) без саркопении. Исследование носило выборочный характер при проведении диспансеризации. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Диагностика АГ проводилась по рекомендациям Европейского (2018) и Российского (2019) кардиологического общества, ИБС- на основании клинических и инструментальных данных (холтеровского мониторирования ЭКГ), СД

2 типа диагностировали на основании профиля гликемии в течение суток и уровня гликемии натощак.

Для диагностики саркопении определялась мышечная сила (МС) с помощью кистевого динамометра ТВЕС-ДМЭР-120, мышечная функция (МФ) - с помощью теста «скорость ходьбы на 4 метра», мышечная масса (ММ) на биоимпедансном анализаторе состава тела «MultiscanBC-OXi» (Россия) по стандартной методике. Пороговыми для верификации снижения ММ считали значения менее 30% от композиционного состава тела, для снижения МС: у мужчин менее 27 кг, у женщин менее 16 кг, критерием саркопении для МФ являлось значение <0,8 м/сек. [12].

Для определения параметров гемодинамики использовался цифровой анализ пульсовой волн (на аппарате «Multiscan BC-OXi» (Россия), полученный с датчика пульса, который одевался на указательный палец. Прибор осуществлял измерение активной и реактивной компонент сопротивления в тетра - полярном режиме различных сегментов тела. При помощи тонометра измеряли показания артериального давления (АД) и вводили в окне «Измерение давления».

Расчет диапазона индивидуальной нормы для сердечного выброса (СВ), определялся автоматически аппаратом, в зависимости от роста и веса тела пациента (площадь поверхности тела). В целом, за норму принимали значения СВ в диапазоне 4,2-5,2 л/мин, периферического сосудистого сопротивления (ПСС) – в диапазоне 900-1500 дин\*сек/см<sup>5</sup>. Для оценки центральной и периферической гемодинамики дополнительно анализировались следующие показатели: УОС – ударный объем сердца, САД,- систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ПАД – пульсовое АД, Ср. АД – среднее АД, а также некоторые параметры variability сердечного ритма (VCP) - ЧСС, баланс активности симпатической\парасимпатической НС - (НЧ/ВЧ), стресс-индекс (Str.I), индекс жесткости сосудов (SI).

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием программы Microsoft Office Excel. Сравнение количественных показателей между двумя группами проводился с использованием критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

В таблице 1 представлены значения показателей центральной (ЦГ), периферической (ПГ) гемодинамики, параметров VCP и жесткости сосудов (SI) у пациентов зрелого и пожилого возраста в зависимости от наличия или отсутствия саркопении.

Таблица 1. Значения показателей ЦГ, ПГ, VCP, и жесткости сосудов у пациентов зрелого (1 группа) и пожилого (2 группа) возраста с саркопенией (С +) и без нее (С-) ( $M \pm m$ ).

Показатели (диапазон нормы)	1 группа (n= 42)		p	2 группа (n= 99)		p
	С-	С +		С-	С +	
САД (100-140 мм рт.ст.)	130,64±3,13	141,29±4,44	0,024	140,29 ±2,76	147,244±2,76	0,014
ДАД (75-90 мм рт.ст.)	82,93 ±1,93	86,43 ±3,45	0,31	82,50 ±1,39	87,27 ±1,38	0,012
ПАД (40-60 мм рт.ст.)	47,71 ±1,84	54,86 ±3,61	0,049	57,79 ±2,19	60,22 ±2,16	0,139
Ср.АД (65-100 мм рт.ст.)	98,75 ±2,24	104,64±3,42	0,094	101,78 ±1,66	107,15 ±1,69	0,009
СВ (4,2-5,3 л/мин)	5,41 ±0,13	6,12 ±0,30	0,03	5,22±0,13	5,87 ±0,16	0,04
УОС (60-90 мл)	70,64 ±3,01	77,73 ±4,99	0,024	73,06 ±2,32	81,61 ±3,38	0,038
ПСС (900-1500 дин*сек/см <sup>5</sup> )	1485,54 ±48,44	1408,50±73,51	0,26	1568,6±42,35	1507,12 ±51,9	0,132
ЧСС (60-90 уд. в мин.)	79,42 ±3,14	80,43 ±3,65	0,26	74,69 ±1,32	74,40 ±2,07	0,22
НЧ/ВЧ (0,5-2 усл. Ед)	1,50 ±0,14	1,8 ±0,16	0,16	1,72 ±0,08	1,74 ±0,10	0,44
Str.I (50-200 усл. Ед.)	189,01±41,57	172,23 ±24,15	0,197	172,28±13,15	145,70 ±13,28	0,118
SI м/с	9,04 ±0,27	9,38±0,36	0,2	10,76 ±0,08#	11,03 ±0,12#	0,034

(7-9 м/с)					
-----------	--	--	--	--	--

Примечание: САД - систолическое АД, ДАД - диастолическое АД, ПАД - пульсовое АД, Ср.АД - среднее АД, СВ - сердечный выброс, УОС - ударный объем сердца, ПСС - периферическое сосудистое сопротивление, ЧСС - частота сердечных сокращений, НЧ/ВЧ - баланс активности симпатической/парасимпатической нервной системы, Str.I - стресс-индекс, SI- индекс жесткости сосудов.  
# p<0,05 различия между группами по возрасту

Анализ полученных данных показал, что у пациентов с саркопенией как в зрелом, так и в пожилом возрасте отмечались более высокие цифры АД (САД, ДАД, ПАД, Ср АД, p<0,05), СВ и УОС (p<0,05). На показатели жесткости сосудов (SI) наибольшее влияние оказывал возрастной фактор.

У пациентов исследуемых групп было выявлено 4 типа изменений центральной и периферической гемодинамики: I тип – с нормальным ПСС и СВ, он выявлялся у 31,5% обследованных; II тип – с высоким ПСС и сниженным СВ – в 30% случаев; III тип - с нормальным ПСС и высоким СВ (16,8%) и IV тип - с высоким ПСС и нормальным СВ (21,7%). Наиболее неблагоприятным типом нарушения гемодинамики являлся 2 тип, который в будущем может привести к развитию ХСН.

На рис. №1 представлена частота встречаемости различных типов гемодинамических изменений в зависимости от возраста и наличия или отсутствия саркопении.

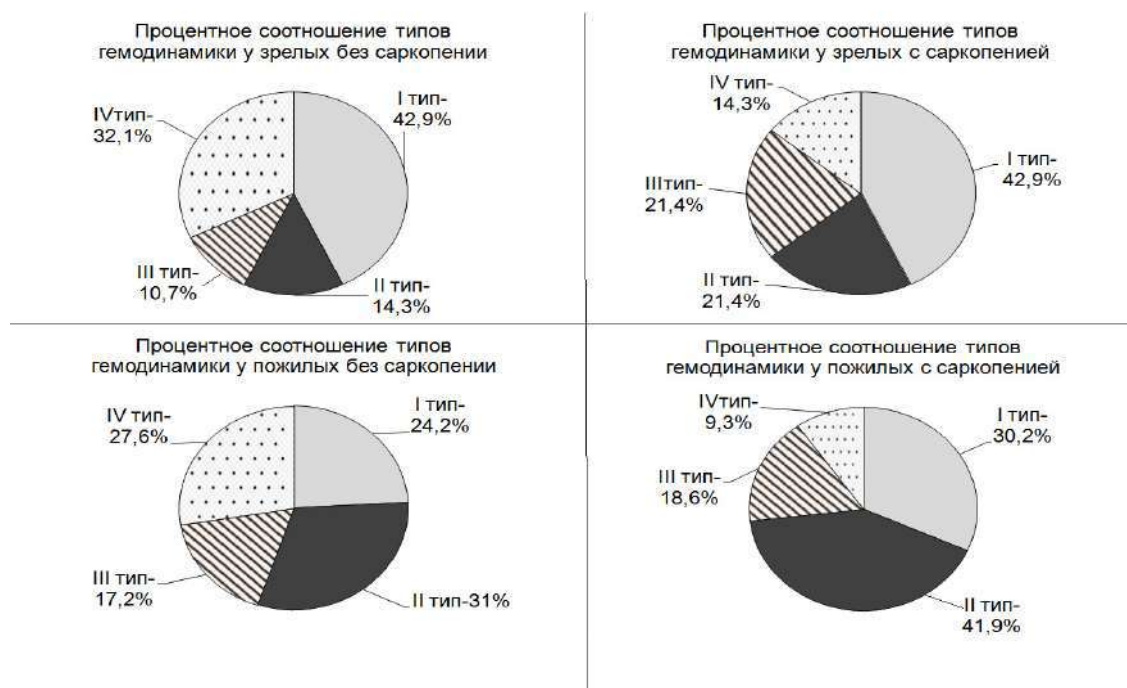


Рис.1. Частота встречаемости (%) различных типов гемодинамики у пациентов зрелого и пожилого возраста с саркопенией и без нее

Как показал анализ полученных данных, наиболее неблагоприятный вариант нарушений гемодинамики (II тип) достоверно чаще встречался у пациентов с саркопенией в сравнении с пациентами без саркопении как в зрелом (21,4 % против 14,3%, p<0,05), так и в пожилом возрасте (41,9%, против 31% p<0,05). Следует отметить, что IV тип (с нормальным СВ) достоверно чаще встречался у пациентов без саркопении как в пожилом (27,6% против 9,3% с саркопенией, p<0,05), так и в зрелом возрасте (32,1 % против 14,3 %, p<0,05). Нормальные показатели СВ косвенно указывают на отсутствие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) у пациентов без саркопении в обеих возрастных группах.

Сравнительная характеристика 4 типов нарушений гемодинамики по степени изменений показателей ЦГ, ПГ, ВСР и жесткости сосудов в зависимости от наличия или отсутствия саркопении у пациентов пожилого возраста представлена в табл. 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика 4 типов нарушений гемодинамики по степени изменений показателей ЦГ, ПГ, ВСР и жесткости сосудов в зависимости от наличия (С+) или отсутствия (С-) саркопении у пациентов пожилого возраста

Показатели	I тип		II тип		III тип		IV тип	
	С-	С+	С-	С+	С-	С+	С-	С+
САД (мм.рт.ст.)	126,6 ±3,6	140,1 ±3,6 #	153,3 ±5,5	157,6 ±4,5	130,5 ±4,7	135,7 ±3,8	143,7 ±4,4	153,7 ±11,4
ДАД (мм.рт.ст.)	75,7 ±2,45	85,8 ±2,03#	86,7 ±2,6	89,2 ±2,9	78,5 ±2,6	85 ±2,4 #	86,25 ±2,3	89 ±4,2
ПАД (мм.рт.ст.)	50,9 ±3,8	55 ±2,7	66,7 ±4,2	68,4 ±3,7	52 ±3,1	50,7 ±2,3	57,5 ±4,4	64,7 ±8,5
Ср.АД(мм.рт.ст.)	92,7 ±2,3	103,3 ±2,4#	108,9 ±3,3	112 ±3,4	95,8 ±3,1	102 ±2,8	105,4 ±2,4	110,7 ±6,25
СВ( л/мин)	5,7 ±0,8	6,1 ±0,1#	4,8 ±0,1	4,9 ±0,1	5,9 ±0,6	7,6 ±0,1 #	4,8 ±0,1	5,6 ±0,3 #
УОС (мл)	81,9 ±5,1	86,4 ±4,5	62,4 ±2,8	65,1 ±3,01	92,7 ±4,6	114,5 ±3,9 #	65,4 ±1,8	73,2 ±2,5#
ПСС (дин*сек/см5)	1312,7 ±38,7	1349,1 ±26,8	1826,9 ±53	1812,6 ±66,3	1172,8 ±35,3	1066,7 ±33,2	1749,2 ±44,6	1564 ±26,1#
ЧСС (уд.в мин.)	71,7 ±3,3	73,2 ±4,3	78,8 ±2,5	78,6 ±3,7	71,8 ±2,9	67,3 ±2,6	74,45 ±1,6	77,4 ±4,1
НЧ/ВЧ (усл.Ед)	1,3 ±0,2	1,6 ±0,2	2,1 ±0,1	1,9 ±0,2	1,3 ±0,2	1,5 ±0,25	1,95 ±0,1	1,9 ±0,2
SI(м/с)	10,3 ±0,1	10,8 ±0,15#	11,2 ±0,1	11,4 ±0,2	10,4 ±0,1	10,6 ±0,1	10,9 ±0,1	11,3 ±0,6
Str.I (усл.Ед)	166,5 ±31,02	130,9 ±16,3	197,7 ±24,8	183,3 ±27,5	137,7 ±27,8	109,1 ±25,4	170,3 ±21,9	131,5 ±14

Примечание: # –  $p < 0,05$  различия между группами с саркопенией и без нее

Как видно из представленных данных, у пациентов с I типом изменений гемодинамики влияние саркопении выражалось в увеличении САД, ДАД, СВ и СрАД ( $p < 0,05$ ), и увеличении жесткости сосудов SI. У пациентов без саркопении значения практически всех показателей ЦГ, ПГ, ВСР были в пределах нормативных значений, за исключением показателя жесткости сосудов. У пациентов с изменениями гемодинамики II типа показатели САД, Ср АД, ПАД, ПСС, SI были выше нормативных вне зависимости от наличия или отсутствия саркопении. У пациентов с изменениями гемодинамики III типа и саркопенией ср. значения ДАД, СВ и УОС., были достоверно выше, чем у пациентов без саркопении ( $p < 0,05$ ). У пациентов с изменениями гемодинамики IV типа влияние саркопении так же, как и при III типе выражалось в увеличении СВ, УОС. ( $p < 0,05$ ). Увеличение СВ и УОС, характерное для этих типов изменений гемодинамики будет влиять в дальнейшем на развитие гипертрофии ЛЖ и ремоделирование миокарда, через активацию симпатoadренальной системы, что следует учитывать при подборе комбинаций антигипертензивной терапии с обязательным включением бета-блокаторов.

Что касается, в целом, средних значений АД, то у пациентов с II и IV типом гемодинамики они были достоверно выше в сравнении с I и III типом, т.е. все эти лица имели АГ, вне зависимости от наличия или отсутствия саркопении. Нормальные показатели жесткости сосудов выявлены только у пациентов 1 группы без саркопении. Наибольшие нарушения ВСР, проявляющееся в значениях НЧ/ВЧ, (1,9-2,1 усл.ед.) наблюдались у пациентов с II и IV типом гемодинамики. Значения Str.I показали «парадоксальное» увеличение при всех типах гемодинамика у пациентов без саркопении, в сравнении с лицами с саркопенией, что может объясняться лучшей сохранностью, или «чувствительностью» сосудистого тонуса к влиянию симпатических импульсов за счет более эластичной сосудистой стенки, ибо у всех пациентов с саркопенией во всех 4 группах значения показателей жесткости сосудов были выше, чем у пациентов без саркопении, хотя разница их средних значений и не достигала уровня статистической значимости, за исключением контрольной группы.

## Обсуждение результатов исследования

Биоимпедансный анализ (БИА) широко применяется в последнее время в клинической медицине, так как на основании получаемых с помощью него данных можно оценивать широкий спектр физиологических параметров организма. В основе метода лежит измерение активного и реактивного сопротивления тканей при пропускании слабого электрического тока с измерением их удельного сопротивления. С помощью БИА исследуется композиционный состав тела (содержание воды, жировой, мышечной массы), поэтому его широко используют в диетологии, эндокринологии для коррекции ожирения и метаболического синдрома, в реанимационных отделениях для мониторинга инфузионной терапии, параметры костной массы используют для диагностики остеопороза. Однако, с помощью этого метода можно исследовать и целый ряд параметров гемодинамики, влияющих на эффективность гипотензивной терапии.

По данным ряда эпидемиологических исследований в России и Европе контроль над уровнем артериального давления (АД) остается неудовлетворительным - целевого уровня АД достигает не более 20% пациентов с артериальной гипертензией (АГ), что во многом связано с недостаточным использованием фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов [2].

Стратегия ФК при АГ и ИБС предполагает использование комбинации ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (иАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) с бета-блокатором или антагонистом кальция (АК). Одним из распространенных недостатков вторичной профилактики ИБС является низкая приверженность к приему ФК (иАПФ + бета-блокатор) при сочетании АГ и ИБС, которые встречаются в реальной клинической практике у 80% пациентов, ибо чаще используется ФК (диуретик + иАПФ) [3]. Бета-блокаторы включаются, как правило, в схемы фармакотерапии при наличии специальных показаний – перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий. Тем не менее, большое значение в эффекте антигипертензивной терапии (АГТ) может иметь исходный гемодинамический статус больного. Наличие высокого СВ и УОС также является показанием к назначению бета-блокаторов, поэтому, использование БИА, который позволяет оценивать параметры гемодинамики с помощью цифрового анализа пульсовой волны, может иметь важное значение для оптимизации АГТ. Известно, что активация симпатoadренальной системы (САС) является одним из ведущих патогенетических механизмов повышения АД, приводящее к поражению органов мишеней, повышению ЧСС и развитию эндотелиальной дисфункции, и, в конечном счете, развитию ХСН [6]. Уменьшение гиперсимпатикотонии за счет снижения ЧСС и УОС достигается с помощью бета-блокаторов [2]. Наличие высокого исходного ПСС является дополнительным показанием к назначению АК.

Согласно Рекомендациям Российского медицинского общества по АГ и Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ у пациентов с высоким и очень высоким риском уже на старте лечения показана комбинированная терапия, в частности, ФК, обладающие рядом преимуществ и усиливающие антигипертензивный эффект за счет разнонаправленного действия на патогенетические механизмы развития АГ, что увеличивает число пациентов со стабильным снижением АД [9].

Активное подавление ренин-ангиотензиновой и симпатoadренальной систем является важным компонентом и в лечении таких возраст-ассоциированных состояний, как саркопения [11,14], которая встречается у пациентов как в зрелом, так и в пожилом возрасте и влияет на изменение показателей гемодинамики

## Заключение

У пациентов зрелого и пожилого возраста с АГ и ИБС выявляются 4 различных типа нарушений гемодинамики, в зависимости от показателей СВ и ПСС, наиболее неблагоприятным из которых является вариант с низким СВ и высоким ПСС, встречающийся достоверно чаще у пациентов с саркопенией. У пациентов без саркопении преобладают варианты с нормальным СВ и ПСС (I тип), либо с нормальным СВ и высоким ПСС (IV тип). Исходный гемодинамический статус у пациентов как с саркопенией, так и без нее может быть дополнительным критерием для назначения ФК антигипертензивных препаратов с использованием бета-блокаторов и антагонистов кальция.

## Литература (references)

1. Азаракш А. Х. Диагностическая и прогностическая ценность биоимпедансометрии в диагностике скрытой хронической сердечно-сосудистой недостаточности // Технологии живых систем. – 2017. – №2. – С. 22-27. [Azaraksh A. H. *Tehnologii zhivyh sistem*. Technologies of living systems. – 2017. – N2. – P. 22-27. (in Russian)]
2. Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И., Блохина О.Е. Место фиксированной комбинации периндоприла и бисопролола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // *Consilium Medicum*. – 2018. – №20(10). – С. 36-42. [Baryshnikova G.A., Chorbinskaja S.A., Stepanova I.I., Blohina O.E. *Consilium Medicum*. – 2018. – N20(10). – P. 36-42. (in Russian)]
3. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Ключевые недостатки вторичной профилактики ишемической болезни сердца с помощью лекарственной терапии: роль комбинированных препаратов с постоянными дозами в решении проблемы // Кардиология. – 2018. – №58(11). – С. 35-40. [Giljarevskij S.R., Golshmid M.V., Kuz'mina I.M. *Kardiologija*. Cardiology. – 2018. – N58(11). – P. 35-40. (in Russian)]
4. Голованова Е.В., Айрапетов К.В. Роль биоимпедансометрии в ранней профилактике саркопении у пожилых пациентов амбулаторного звена // Клиническая геронтология. – 2021. – №9-10. – С.3-9. [Golovanova E.V., Ajrapetov K.V. *Klinicheskaja gerontologija*. Clinical gerontology. – 2021. – N9-10. – P. 3-9. (in Russian)]
5. Дюзиков А.А., Зонис Б.Я., Каркищенко Н.Н., Минкин С.Е. и др. Вазоренальная гипертензия // Клинико-гемодинамический аспект. Ростов-на-Дону. 1989. – С. 128. [Djuzhikov A. A, Zonis B. Ja., Karkishhenko N. N., Minkin S. E., i dr. *Kliniko-gemodinamicheskij aspekt*. Clinical and hemodynamic aspect. – Rostov-na-Donu, 1989. – P. 128. (in Russian)]
6. Космачева Е.Д., Компаниец О.Г., Зубарева Н.А. Новая и единственная фиксированная комбинация в-адреноблокатора и ингибитора ангиотензин превращающего фермента: два компонента и три показания к Престилолу // *Consilium Medicum*. – 2018. – №20(5). – С. 26-30. [Kosmacheva E.D., Kompaniec O.G., Zubareva N.A. *Consilium Medicum*. – 2018. – N20(5). – P. 26-30. (in Russian)]
7. Костюкова Ю.В. Малоинвазивная биоимпедансометрия под ультразвуковым контролем в дифференциальной диагностике метастатических асцитов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – №5. – С. 121. [Kostjukova Ju.V. // *Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika*. Ultrasound and functional diagnostics. – 2011. – N5. – P. 121. (in Russian)]
8. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. Наука. – 2009. – С. 392. [Nikolaev D.V., Smirnov A.V., Bobrinskaya I.G., Rudnev S.G. *Bioimpedansnyj analiz sostava tela cheloveka*. Nauka. – 2009. – P. 392. (in Russian)]
9. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Стародубова А.В., Гусева Т.Ф. Новая фиксированная комбинация ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла и высокоселективного β-адреноблокатора бисопролола: первая среди равных // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2018. – №17(3). – С.4-14. [Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Starodubova A.V., Guseva T.F. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. Cardiovascular therapy and prevention. – 2018. – N17(3). – P. 4-14. (in Russian)]
10. Филинчук П. Ю. Диагностика ожирения у больных на гемодиализе: биоимпедансометрия и калиперометрия // Нефрология. – 2021. – №2. – С. 66-72. [Filinjuk P. Ju. *Nefrologija*. Nephrology. – 2021. – N2. – P. 66-72. (in Russian)]
11. Andrew L Clark, Andrew J S Coats, Henry Krum , Hugo A Katus , Paul Mohacsi, Damien Salekin, Melissa K Schultz, Milton Packer, Stefan D Anke Effect of beta-adrenergic blockade with carvedilol on cachexia in severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS trial. Cachexia sarcopenia muscle. – 2017. – N4(8). – P. 549-556.
12. Cruz-Jentoft A. J., Bahat G., Bauer J., Boirie Y. et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2, Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis // *Age and Ageing*. – 2019. – V.48. – P. 16-31.
13. Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, et al. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from the SIRENTE study // *Age and Ageing*. – 2013. – N42(2). – P. 203-209.
14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33394457/>

## Информация об авторах

Устинова Наталья Александровна – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: natasha5kotik@gmail.com

Савкин Андрей Леонидович – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail:mailto:savkin\_03@icloud.com

*Айрапетов Карен Викторович* – очный аспирант кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: karenaajrapetov1@mail.ru

*Голованова Елена Дмитриевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: golovanovaed@rambler.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.12-089

3.1.15 Сердечно-сосудистая хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.14

**СТАНОВЛЕНИЕ МЕТОДОВ ЭКСТРАКАРДИАЛЬНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (ИСТОРИЯ ВОПРОСА)**© **Зайниддинов Ф.А.<sup>1</sup>, Борщев Г.Г.<sup>1</sup>, Ульбашев Д.С.<sup>1</sup>, Степанов Д.В.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>*Клиника грудной и сердечно-сосудистой хирургии им. Св. Георгия, Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70*<sup>2</sup>*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Проанализировать развитие взглядов на экстракардиальную реваскуляризацию миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца.

**Методика.** Сбор, систематизация и анализ исторических и научных данных по проблематике экстракардиальной реваскуляризации миокарда при ишемической болезни сердца.

**Результаты.** Статья посвящена историческим этапам становления методов стимуляции экстракардиального кровоснабжения у больных ИБС. Проанализированы трудности хирургического лечения пациентов с диффузным дистальным поражением коронарного русла. Показаны современные возможности преодоления вышеуказанной проблемы. Описана специально разработанная хирургическая и биотехнологическая методика «ЮрЛеон», предложенная академиком Шевченко Ю.Л., в основу которой положен принцип стимуляции ангиогенеза с целью формирования анастомозов между коронарным руслом и артериальными системами различных тканей, окружающих сердце.

**Заключение.** В течение десятилетий способы хирургической помощи пациентам с ИБС претерпевали значительную трансформацию. Забытые методы лечения вновь обрели свою актуальность, стремительное развитие клеточных технологий позволило усовершенствовать и дополнить методики индукции неоангиогенеза.

**Ключевые слова:** ИБС, экстракардиальная реваскуляризация сердца, ЮрЛеон, неоангиогенез, коронарное шунтирование

**FORMATION OF METHODS OF EXTRACARDIAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN ISCHEMIC HEART DISEASE (BACKGROUND)**Zainiddinov F.A.<sup>1</sup>, Borshchev G.G.<sup>1</sup>, Ulbashev D.S.<sup>1</sup>, Stepanov D.V.<sup>2</sup><sup>1</sup>*St. George Clinic of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Pirogov National Medical & Surgical Center, 70, Nizhnaya Pervomayskaya St., 105203, Moscow, Russia*<sup>2</sup>*Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

**Objective.** To analyze the development of views on extracardial myocardial revascularization in patients with coronary heart disease.

**Methods.** Collection, systematization and analysis of historical and scientific data on the problems of extracardial myocardial revascularization in ischemic heart disease.

**Results.** The article is devoted to the historical stages of the formation of methods of stimulation of extracardial blood supply in patients with coronary heart disease. The article analyzes the difficulties of surgical treatment of patients with diffuse distal coronary artery disease, shows the modern possibilities of overcoming the above problem. The review describes a specially developed surgical and biotechnological method of «YurLeon», proposed by Academician Shevchenko Y.L., based on the principle of stimulation of angiogenesis in order to form anastomoses between the coronary bed and arterial systems of various tissues surrounding the heart.

**Conclusions.** For decades, the methods of surgical care for patients with coronary heart disease have undergone significant transformation. Forgotten methods of treatment have regained their relevance, rapid



development of cellular technologies has made it possible to improve and supplement the methods of induction of neoangiogenesis.

*Keywords:* coronary artery disease, extracardial revascularization of the heart, YurLeon, neoangiogenesis, coronary bypass surgery

## Введение

Наиболее эффективным методом лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) является реваскуляризация миокарда. Несмотря на большие успехи коронарной хирургии, связанные с увеличением выживаемости, улучшением качества жизни, у больных с диффузным поражением венечного русла эти операции носят чаще паллиативный характер. Аутовенозные шунты, функционировавшие в течение первого года после операции, могут подвергаться в дальнейшем атеросклеротической дегенерации [11]. В 25-30% случаев диаметр артерий неприемлем для шунтирования, либо множественное дистальное поражение делает невозможным проведение операции [7, 21]. Таким образом, существует группа пациентов, которым прямая реваскуляризация миокарда в полном объеме невыполнима [8, 17, 27, 32]. Поэтому в последнее десятилетие появилась потребность поиска новых методов и подходов в лечении пациентов с диффузным коронарным атеросклерозом. В нашем литературном обзоре представлены этапы развития хирургического лечения пациентов с ИБС.

## История развития экстракардиальной реваскуляризации сердца

Клиническое наблюдение Thorel С. в 1903 г. послужило толчком к изучению методов стимуляции экстракардиальной реваскуляризации сердца. При патологоанатомическом вскрытии пациента, у которого диагностированы множественные раковые метастазы, Thorel С. обнаружил полную проксимальную облитерацию обеих венечных артерий сердца, притом выявлен выраженный спаечный процесс в перикарде с формированием артериальных анастомозов. Им было предположено, что богато васкуляризированные ткани, окружающие сердце, могут являться альтернативным источником кровоснабжения миокарда [31].

Это открытие дало толчок к развитию нового направления в хирургическом лечении пациентов с ИБС и явилось одним из важных элементов в понимании приспособительных механизмов организма. Метод экстракардиальной реваскуляризации сердца заключается в фиксации к миокарду какого-либо органа или ткани для формирования новых источников кровоснабжения (рис. 1) [28].

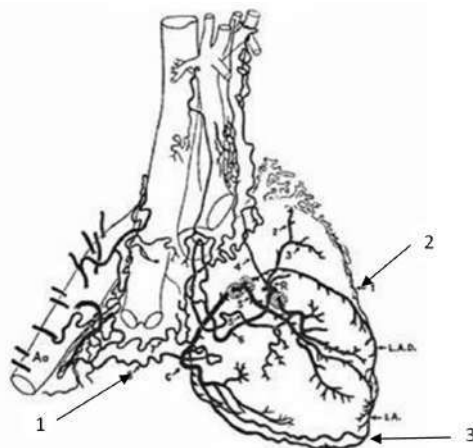


Рис. 1. Околосердечные источники кровоснабжения миокарда: 1 – бронхиально-венечные анастомозы, 2 – перикардальные артерии (ветви внутренних грудных артерий), 3 – диафрагмальные артерии

С XX в. началось активное изучение механизмов непрямой реваскуляризации сердца. Использовать перикард как источник коллатерального кровоснабжения было предложено еще в 1932 г. Hundson С.L. [22].

В 1935 г. Бек С. опубликовал работу, в которой продемонстрировал методику операции по подшиванию грудной мышцы к сердцу. Вначале им выполнялась частичная перикардэктомия, с обработкой внутренней поверхности оставшегося перикарда абразивным материалом. Далее обнажалась большая грудная мышца с формированием лоскута кожи и мышечной фасции. Подготавливался трансплантат мышцы на ножке с прикреплением его латерально к груди, который фиксировался к эпикарду и перикарду (рис. 2) [18].

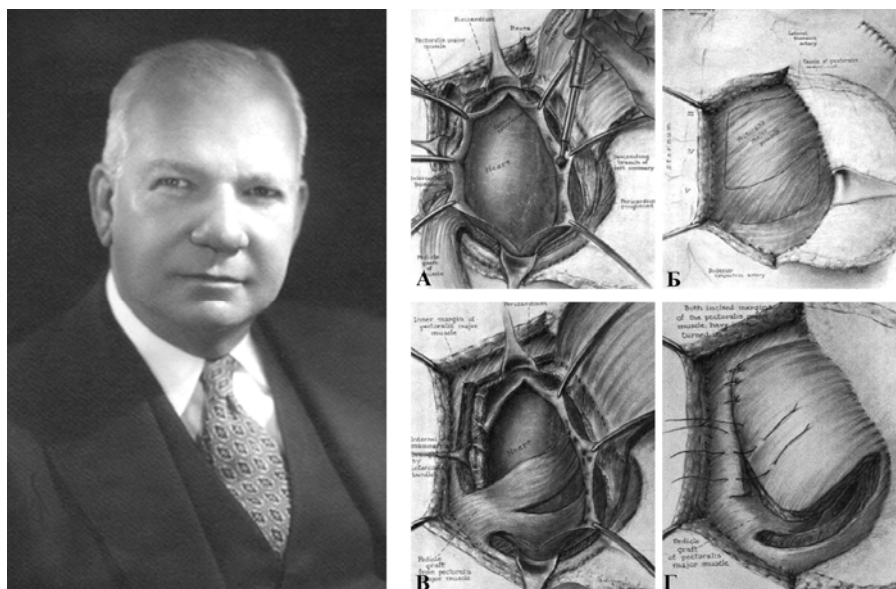


Рис. 2. Клод Шеффер Бэк (Claude Schaeffer Beck, 1894-1971). Перикард как источник коллатерального кровоснабжения: А – перикардэктомия, обработка перикарда абразивным материалом; Б – подготовка мышечного трансплантата (лоскут кожи и мышечной фасции отведен в сторону); В – фиксация трансплантата к сердцу; Г – закрытие раны (перикард оставлен открытым, сшивание краев грудной мышцы)

В дальнейшем применялись различные методы миокардиопексии с помощью лоскута межрёберных мышц, прямой мышцы живота [3]. В 1935 г. ирландский хирург O'Shanghnessy L. подшил к поверхности сердца больного со стабильной стенокардией сальник на ножке (рис. 3). К 1938 г. он располагал опытом 20-ти подобных операций [24].

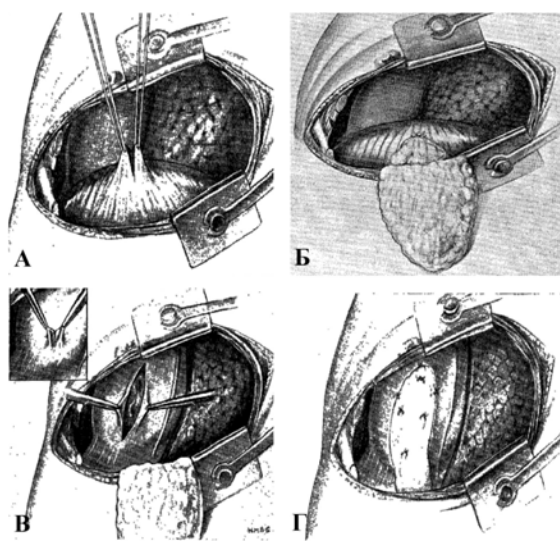


Рис. 3. Методы миокардиопексии с помощью лоскута межрёберных мышц, прямой мышцы живота: А – обеспечение доступа к сердцу, выполнение диафрагмального разреза; Б – формирование сальникового лоскута; В – перикардотомия; Г – оментокардиопексия

В 1935 г. Roberts W.I. сообщил о необходимости создания искусственного перикардита с целью развития экстракардиальных источников кровоснабжения сердца [3]. Для формирования асептического воспаления вводили различные раздражители. В следующем г. O'Shaughnessy L. стал применять алеуроновую пасту с целью получения воспалительной реакции в полости перикарда [24]. Beck C. использовал с этой же целью костяной порошок [18]. В 1938 г. Lezius A. выполнил реваскуляризацию миокарда путем фиксации к сердцу доли левого легкого. Выжили 16 из 18 собак, которым предварительно выполнили кардиопневмопексию, после перевязки левой коронарной артерии, 2 погибли от открытого пневмоторакса [23]. Подобная операция на человеке была выполнена O'Shaughnessy L. в 1939 г. [25]. Выраженного клинического эффекта не имела [3].

Операции с формированием асептического воспаления в полости перикарда для формирования в отдаленном послеоперационном периоде экстракардиальных источников кровоснабжения вновь получили широкое распространение с 1939 г., когда Thomson S. использовал для этих целей тальк. Он делал разрез над V левым реберным хрящом длиной 7,5 см до грудинно-реберного сочленения. После осторожного разделения тканей выполнял перикардотомию; для профилактики нарушения ритма сердца вводил 5 мл 2% новокаина на поверхность эпикарда. Затем наносил примерно 8 граммов стерильного талька, послойно ушивал ткани. В экспериментальных исследованиях на собаках Thompson S. проводил дополнительно к введению порошка скарификацию перикарда, через 2-3 нед. перевязывал левую коронарную артерию. Все собаки по результатам исследований выживали. В контрольной группе после перевязки левой коронарной артерии смерть собак составляла 50%, а в группе, где перевязку артерии сочетали с одномоментным введением талька – 25%. На основании этого Thomson S. заключил, что слипчивый перикардит вызывает образование новых экстракардиальных сосудов, раскрывает внутрисистемные и межсистемные коллатерали, он предположил, что ведущим моментом в неоангиогенезе является пролонгированная гиперемия на поверхности перикарда и эпикарда. Thomson S. накопил большой опыт подобных операций у пациентов с ИБС. Внутрибольничная летальность составила 10% (на 180 операций). В части случаев смерть, по мнению хирурга, не была связана с самой операцией, а произошла по другим причинам – вследствие разрыва нераспознанной аневризмы брюшной аорты или диабетической комы; тем не менее, все эти случаи вошли в статистику операционной летальности [29, 30].

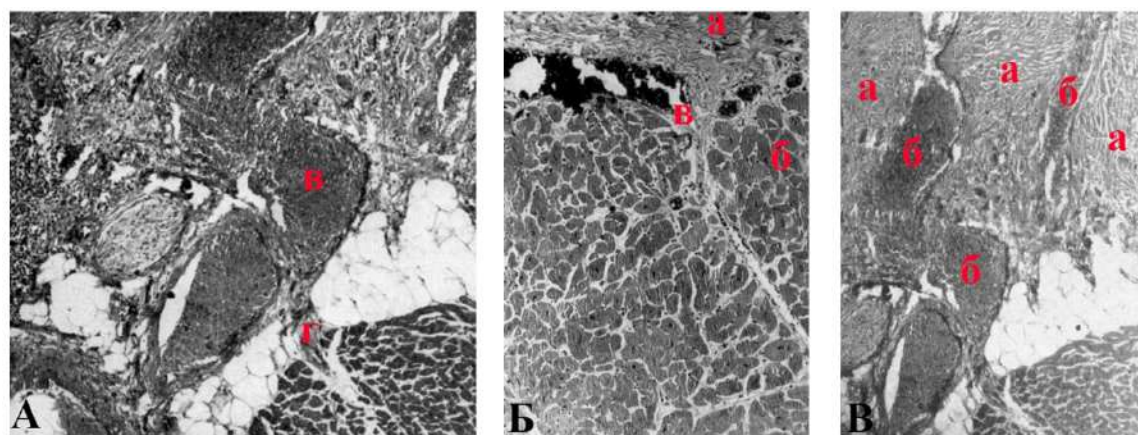


Рис. 4. Микрофотографии гистологических препаратов пациентов после введения талька и скарификации перикарда. А – перикардит с формированием новых сосудов через 10 лет после операции: зона гранулематозной ткани (а), содержащая многочисленные кровеносные сосуды, миокард (б), крупный кровеносный сосуд (в), пересекающий гранулематозную область и соединяющийся с кровеносным сосудом миокарда (г) ( $\times 160$ ). Б – перикардит через 7,5 лет после операции: между гранулематозным воспалением перикарда (а) и миокардом (б) встречаются крупные кровеносные сосуды (в), соединяющиеся с миокардиальными кровеносными сосудами ( $\times 70$ ). В – перикардит у пациента через 10 лет после операции: зона гранулематозного воспаления (а), крупные кровеносные сосуды (б), выходящие из перикарда и расширяющиеся ветвями в интерстиции миокарда ( $\times 68$ )

Согласно результатам исследований, введение в полость перикарда стерильного безводного силиката магния (талька) является хорошим методом получения перикардиальных сращений; выраженная гиперемия возникла уже в ближайшие часы и держалась до 2-3 нед. Считалось, что эта гиперемия способствует открытию уже существующих анастомозов и образованию новых.

Beck С. при подобных вмешательствах использовал костный порошок. Он первым, еще до Thompson, произвёл скарификацию эпикарда, предполагая, что в результате образования сращений произойдёт прорастание эпикардиальных сосудов миокарда. К 1941 г. им было выполнено 30 подобных операций [18, 19].

Plachta А. проводил патологоанатомическое исследование 10 больных, умерших по различным причинам, которым 14 годами ранее в полость перикарда вводился тальк и проводилась скарификация перикарда. Оказалось, что у всех были обнаружены экстракардиальные сосуды, что подтверждает гипотезу развития коллатерального кровоснабжения в ответ на воспалительный процесс в полости перикарда. В экспериментах установлено, что после операций в течение двух недель возникает бурное асептическое воспаление, сопровождающееся появлением в сращениях массы сосудов типа синусоидов. Через 3-6 мес. в сращениях выявляются крупные сосуды диаметром до 0,1-0,2 мм в диаметре (рис. 4) [26].

В 1952 г. Огнев Б.В. опубликовал исследование, в котором отметил исчезновение ангинозных болей в сердце после нанесения 10-15 сквозных насечек на перикарде [5]. В 1962 г. Никулин В.И. произвёл рассечение перикарда полностью у двух больных и получил стойкий положительный эффект [4]. В 1955 г. Wedel J. предложил использовать для непрямой реваскуляризации кожный лоскут на ножке, который выкраивался в области верхушки сердца и после перикардотомии фиксировался к поверхности миокарда (рис. 5) [20, 33].

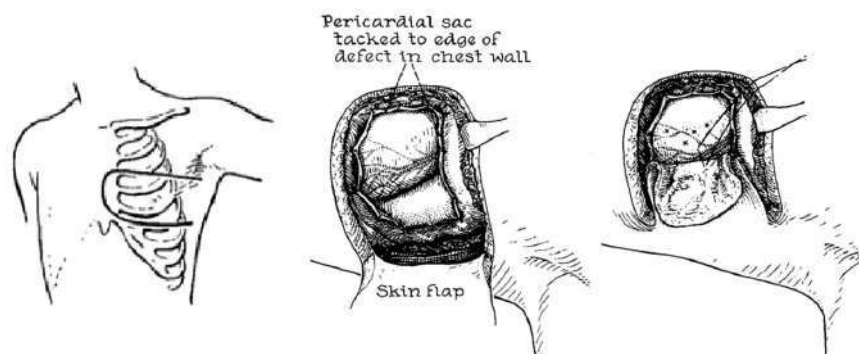


Рис. 5. Формирование кожного лоскута и его фиксация к эпикарду левого желудочка

В 1957 г. Рейнберг Г.А. разработал оригинальную операцию, которую назвал абдоминоперикардостомией с целью лечения пациентов с ИБС. Техника операции состояла в рассечении диафрагмы и перикарда, в результате полость перикарда сообщалась с брюшной полостью – снижалось давление, что, по мнению автора, тоже помогало в уменьшении болевого синдрома. При этом после перикардотомии формировались сращения с окружающими тканями и выявлялись артериальные коллатеральные сети, приводившие к дополнительному кровоснабжению миокарда [6].

В 1959 г. Петровским Б.В. (рис. 6) для укрепления линии скрепочных швов при постинфарктной аневризме левого желудочка использовал диафрагмальный мышечный лоскут. Данная операция способствовала реваскуляризации миокарда путем прорастания сосудов из лоскута в миокард. В эпоху становления сердечно-сосудистой хирургии при отсутствии возможности выполнения прямой реваскуляризации миокарда использование диафрагмы способствовало улучшению кровоснабжения миокарда за счет развития анастомозов [3].



Рис. 6. Петровский Борис Васильевич (1908-2004) Бакулев Александр Николаевич (1890-1967)

В нашей стране важную роль в хирургическом лечении пациентов с ИБС сыграл один из основоположников сердечно-сосудистой хирургии СССР академик Бакулев А.Н. (рис. 6). В 1961 г. им было предложена комбинированная операция – перевязка внутренней грудной артерии для улучшения коронарного кровообращения в ближайшем послеоперационном периоде и кардиоперикардопексию, что индуцировало неоангиогенез из окружающих сердце тканей [3].

1963 г. Журавский Л.С. экспериментально разработал и применил метод еюнокардиоластики, которая выполнялась из левосторонней торакотомии. Хирург проводил разрез диафрагмы, выводил петли тонкой кишки в плевральную полость, выполнял перикардотомию и после скарификации перикарда и серозного покрова на кишке фиксировал ее к эпикарду. Предварительно создавал энтеро-энтероанастомоз, для частичного отключения используемого участка кишки из пищеварения. Однако после долгих лет изучения в отдаленном послеоперационном периоде не выявлено стойкого положительного результата от подобной операции [1, 2].

Методы непрямой реваскуляризации миокарда применялись вплоть до 80-х годов XX в., но с началом эры коронарного шунтирования были оставлены. Однако при увеличении доли пациентов с диффузным поражением коронарного русла, которым проведение прямой реваскуляризации в полном объеме стало невозможным, появилась необходимость заново возвратиться к поиску методов стимуляции экстракардиального неоангиогенеза. В течение последних нескольких лет актуальным предметом исследования стало изучение природы и функциональных особенностей различных популяций стволовых клеток во взрослом организме [27]. Основные эффекты имплантации эмбриональных клеток были изучены на ряде экспериментальных моделей как непосредственно с клеточными культурами, так и в сериях экспериментов на животных. Все они обеспечивались мощной индукцией репаративных процессов в месте повреждения. Помещенные в условия длительной гипоксии опытные культуры клеток после добавления суспензии эмбриональных кардиомиоцитов демонстрировали весьма высокую устойчивость к ишемии, выглядели неизменными и продолжали синхронно сокращаться [10, 15].

При гистологическом исследовании миокарда после введения в инфарцированную зону стволовых клеток были обнаружены кардиомиоциты на различных стадиях дифференцировки. Положительные результаты, полученные в экспериментах на животных, позволили предпринять имплантацию культуры эмбриональных кардиомиоцитов пациентам с тяжелой формой ишемической болезни сердца (рис. 7) [14, 16].

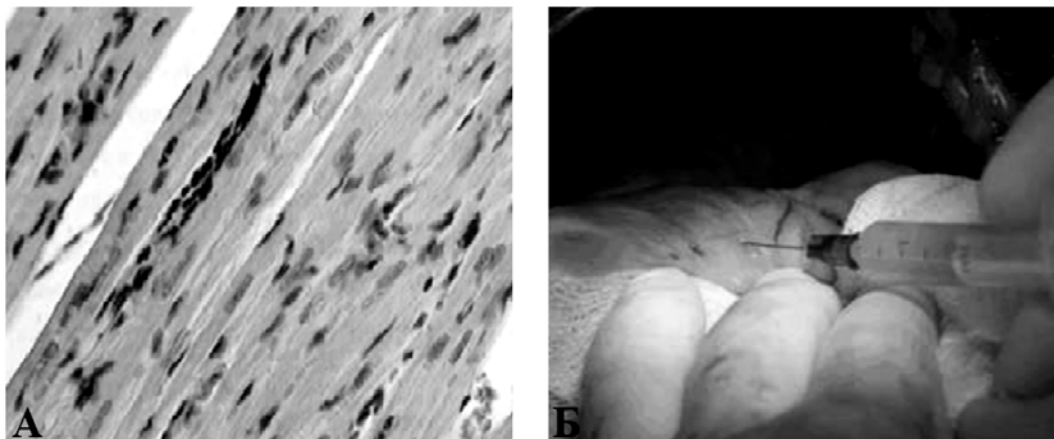


Рис. 7. Применение стволовых клеток: А – микрофотография, гистологический препарат из места имплантации эмбриональных кардиомиоцитов в область инфарктной зоны (21-е сут.) у крысы. Мышечное волокно с малодифференцированными клетками (гематоксилин-эозин,  $\times 200$ ). Б – интраоперационное введение стволовых клеток в миокард пациенту с ИБС

Опираясь на опыт предшественников и данные современных исследований в области клеточной терапии, академиком Шевченко Ю.Л. (рис. 8) разработана новаторская методика индукции неоангиогенеза («ЮрЛеон») с целью формирования сосудистых анастомозов и коллатералей между коронарным артериальным руслом и артериальными системами различных тканей средостения, окружающих сердце. Методика стала применяться как дополнение к этапу шунтирующих операций.

Методика проводится в 2 этапа. На интраоперационном обрабатывается перикард и эпикард абразивным материалом с целью создания асептического воспаления, подготавливается медиастинальный жировой лоскут с субтотальной или частичной перикардэктомией над передней и боковой стенкой левого желудочка. Далее выполняется липокардиопексия; по диафрагмальной поверхности в оставшуюся полость перикарда устанавливается отдельный тонкий перикардиальный дренаж, дренажи подключаются к стерильному резервуару с системой активной аспирации; на послеоперационном этапе собранное в первые сутки дренажное отделяемое, содержащее факторы роста эндотелия сосудов, хранится в стерильном резервуаре при температуре  $+4^{\circ}\text{C}$ . На 2-3 сут. аспират центрифугируется для отделения разрушившихся форменных элементов крови и после предварительного удаления основных перикардиального и ретростернального дренажей, в объеме 50,0 мл вводится через дополнительный тонкий дренаж, который затем извлекается и отверстие герметизируется (рис. 8) [13].

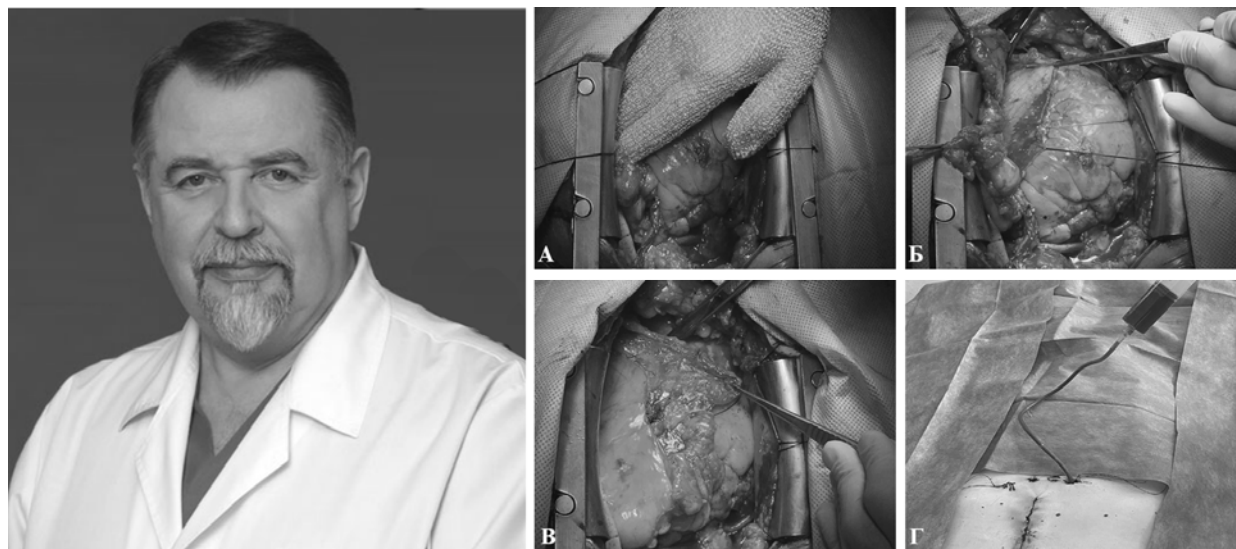


Рис. 8. Шевченко Юрий Леонидович (род. в 1947 г.). Методика индукции неоангиогенеза – «ЮрЛеон»: А – абразивная обработка перикарда и эпикарда; Б – частичная перикардэктомия, формирование жирового лоскута; В – липокардиопексия; Г – введение дренажного экссудата в полость перикарда

Дополнение коронарного шунтирования методикой «ЮрЛеон» продемонстрировало свою клиническую эффективность и безопасность в лечении больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла, улучшая клинические данные и прогноз. А по данным контрольной коронарошунтографии через год у пациентов выявляются множественные артериальные ветви из экстракардиальных источников (рис. 9) [11, 12].

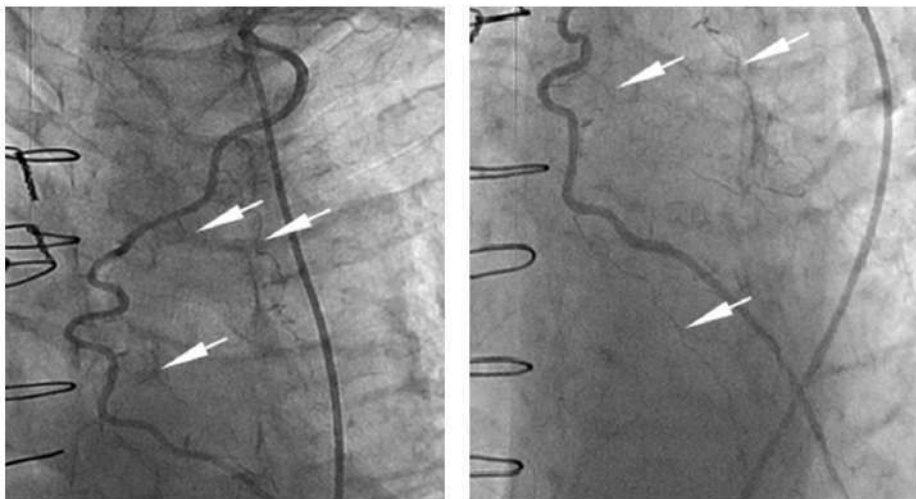


Рис. 9. Коронарошунтография пациентов через 12 мес. после дополнения коронарного шунтирования методикой «ЮрЛеон». Появление множественных мелких сосудистых ветвей из ЛВГА (указаны стрелкой)

Несмотря на внушительную историю развития методов хирургического лечения пациентов с ИБС их эффективность, остается необходимость продолжения исследований в этой области, изучения особенностей мини-инвазивных технологий стимуляции экстракардиальной реваскуляризации миокарда.

## Заключение

В течение десятилетий способы хирургической помощи пациентам с ишемической болезнью сердца претерпевали значительную трансформацию. Забытые методы лечения вновь обрели свою актуальность, стремительное развитие клеточных технологий позволило усовершенствовать и дополнить методики индукции неоангиогенеза. При подходе к лечению больных ИБС с диффузным атеросклеротическим поражением коронарного русла, отсутствием возможности прямого восстановления кровотока в венечных артериях важно учитывать всю совокупность структурных процессов, вызванных нарушениями гемодинамики и использовать весь высокотехнологичный потенциал, имеющийся в настоящее время в арсенале кардиохирургических клиник.

15-летний опыт применения методики «ЮрЛеон» у 1 090 больных показал весьма обнадеживающие результаты в отдаленные сроки после операции: происходило значительное улучшение качества жизни, сократительной способности и перфузии миокарда по сравнению с пациентами после изолированного выполнения коронарного шунтирования. Полученные результаты позволяют продолжить изучение и разработку методики индукции экстракардиального неоангиогенеза у больных ИБС, которым невозможно выполнить прямую реваскуляризацию.

## Литература (references)

1. Журавский Л.С. Дополнительное кровоснабжение миокарда с помощью тонкокишечного трансплантата // Грудная хирургия. – 1965. – №3. – С. 34-39. [Zhuravskij L.S. *Grudnaya hirurgiya*. Thoracic surgery. – 1965. – N3. – P. 34-39. (in Russian)]
2. Журавский Л.С. Наш опыт клинического применения еюнокардиоластики при лечении ишемической болезни сердца // Грудная хирургия. – 1969. – №6. – С. 21-24. [Zhuravskij L.S. *Grudnaya hirurgiya*. Thoracic surgery. – 1969. – N6. – P. 21-24. (in Russian)]
3. Мыш Г.Д., Непомнящих Л.М. Ишемия миокарда и реваскуляризация сердца. – Новосибирск: Наука, 1980. – 296 с. [Mysh G.D., Nepomnyashchih L.M. *Ishemiya miokarda i revaskulyarizaciya serdca*. Myocardial ischemia and cardiac revascularization. – Novosibirsk: Nauka, 1980. – 296 p. (in Russian)]
4. Никулин В.И. Широкая перикардотомия при хронической коронарной недостаточности // Симпозиум по хирургическому лечению коронарной болезни. – Москва, 1962. – С. 57-58. [Nikulin V.I. *Simpozium po hirurgicheskomu lecheniyu koronarnoj bolezni*. Symposium on surgical treatment of coronary disease. – Moscow, 1962. – P. 57-58. (in Russian)] Огнев Б.В. Оперативные вмешательства на перикарде при сердечной астме // Хирургия. – 1952. – №8. – С. 66-70. [Ognev B.V. *Hirurgiya*. Surgery. – 1952. – N8. – P. 66-70. (in Russian)]
5. Рейнберг Г.А. Абдоминализация сердца – новый принцип хирургического лечения коронарной болезни // Хирургия. – 1957. – №1. – С. 16-19. [Rejnberg G.A. *Hirurgiya*. Surgery. – 1957. – N1. – P. 16-19. (in Russian)]
6. Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., Федорев В.Н. и др. Особенности проблемы и перспективы реваскуляризации миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. – 2007. – Т.20, №4. – С. 94-105. [Hubulava G.G., Kozlov K.L., Fedorec V.N. i dr. *Uspekhi gerontologii*. Advances in Gerontology. – 2007. – V.20, N4. – P. 94-105. (in Russian)]
7. Хубулава Г.Г., Пайвин А.А., Волков А.М. и др. Особенности хирургического лечения рецидива ишемии миокарда у пациентов после коронарного шунтирования // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2009. – Т.1, №3. – С. 21-28. [Hubulava G.G., Pajvin A.A., Volkov A.M. i dr. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Bulletin of the North-Western State Medical University. – 2009. – V.1, N3. – P. 21-28. (in Russian)]
8. Шевченко Ю.Л., Виллер А.Г. Эндоваскулярная реканализация венечных артерий и аутовенозных шунтов // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2007. – Т.2, №1. – С. 19-27. [Shevchenko Yu.L., Viller A.G. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra imeni N.I. Pirogova*. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov. – 2007. – V.2, N1. – P. 19-27. (in Russian)]
9. Шевченко Ю.Л. Клеточные технологии в кардиологии // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2003. – №11. – С. 6-10. [Shevchenko Yu.L. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2003. – N11. – P. 6-10. (in Russian)]
10. Шевченко Ю.Л., Виллер А.Г. Экстракардиальная реваскуляризация у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования – существующий фактор кровоснабжения миокарда // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2007 – Т.2. – №2. – С. 9-14. [Shevchenko Yu.L., Viller A.G. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra imeni N.I. Pirogova*. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov. – 2007 – V.2. – N2. – P. 9-14. (in Russian)]
11. Шевченко Ю.Л., Зайниддинов Ф.А., Борщев Г.Г. и др. Качество жизни больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла в разные сроки после АКШ, дополненного методикой ЮрЛеон // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2021 – Т.16. – №4. – С. 30-35. [Shevchenko Yu.L., Zajniddinov F.A., Borshchev G.G., et al. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra imeni N.I. Pirogova*. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov. – 2021. – V.16, N4. – P. 30-35. (in Russian)]
12. Шевченко Ю.Л., Зайниддинов Ф.А., Борщев Г.Г. и др. Результаты комплексного хирургического лечения пациентов с ишемической болезнью сердца // Клиническая медицина. – 2020. – Т.98, №11-12. – С. 766-771. [Shevchenko Yu.L., Zajniddinov F.A., Borshchev G.G. i dr. *Klinicheskaya medicina*. Clinical Medicine. – 2020. – V.98, N11-12. – P.766-771. (in Russian)]
13. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А. Имплантация эмбриональных кардиомиоцитов в инвалидный миокард (перспективы заместительной терапии) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 1999. – №1. – С. 94-96. [Shevchenko Yu.L., Matveev S.A. *Vestnik Rossijskoj VoЕННО-medicinskoj akademii*. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 1999. – N1. – P. 94-96. (in Russian)]
14. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А. Клеточные технологии в сердечно-сосудистой хирургии. – М.: Медицина, 2005. – 160 с. [Shevchenko Yu.L., Matveev S.A. *Kletochnye tekhnologii v serdechno-sosudistoj hirurgii*. Cell technologies in cardiovascular surgery. – Moscow: Medicina, 2005. – 160 p. (in Russian)]



15. Шевченко Ю.Л., Матвеев С.А., Гудымович В.Г. 23-летний результат имплантации культуры эмбриональных кардиомиоцитов в инвалидный (после двух инфарктов) миокард // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2021. – Т.16. – №2. – С. 142-145. [Shevchenko Yu.L., Matveev S.A., Gudymovich V.G. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra imeni N.I. Pirogova*. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov. – 2021. – V.16, N2. – P. 142-145. (in Russian)]
16. Шевченко Ю.Л., Симоненко В.Б., Борщев Г.Г. Экстракардиальная реваскуляризация миокарда при диффузном поражении коронарного русла, как компонент комплексного лечения больных ИБС // Клиническая медицина. – 2018 – Т.96. – №11. – С. 10-18. [Shevchenko Yu.L., Simonenko V.B., Borshchev G.G. *Klinicheskaya medicina*. Clinical Medicine. – 2018 – V.96. – N11. – P. 10-18. (in Russian)]
17. Beck C.S. The development of a new blood supply to the heart by operation // *Annals of Surgery*. – 1935. – V.102. – N5. – P. 801-813.
18. Beck C. Revascularization of the heart // *Annals of Surgery*. – 1948. – V.4. – P. 854-864.
19. Bothe F.A., Sylvester L.E., Batson O.V. Revascularization of the heart with a direct skin flap // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 1955. – V.16, N3. – P. 216-225.
20. Effler D.B. Myocardial revascularization - direct or indirect? // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1971. – V.61. – P. 498-500.
21. Hundson C.L., Moritz A.K., Wearn J.T. The extracardiac anastomoses of the coronary arteries // *Journal of Experimental Medicine*. – 1932. – V.4. – P. 919-925.
22. Lezius A. Die anatomischen und funktionellen Grundlagen des Kunstlichen Blutversorgung des Herzmuskels durch die Lunge bei Coronararterien-Verschluss // *Archiv für klinische Chirurgie*. – 1938. – V.191. – P. 101-139.
23. O'Shaughnessy L. Surgical treatment of cardiac ischemia // *Lancet*. – 1937. – N1. – P. 185.
24. O'Shaughnessy L., Slomie D., Watson F. Surgical revascularization of the heart; experimental basis // *Lancet*. – 1939. – V.1. – P. 617-621.
25. Plachta A., Thompson S., Spur F. Pericardial and myocardial vasculazation following cardiopericardiopexy // *A.M.A. Archives of Pathology*. – 1955. – V.59. – P. 151-161.
26. Salomon N.W., Page U.S., Bigelow J.C. Reoperative coronary surgery. Comparative analysis of 6591 patients undergoing primary bypass and 508 patients undergoing reoperative coronary artery bypass // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1990. – V.100. – P. 250-260.
27. Seiler C. The human coronary collateral circulation // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2010. – V.40. – N5. – P. 465-476.
28. Thompson S.A. Experiences with cardiopericardiopexy in the treatment of coronary disease // *Journal of American Medicine*. – 1953. – V.152. – P. 678-681.
29. Thompson S.A., Raisbeck M.J. Cardiopericardiopexy; the surgical treatment of coronary arterial disease by the establishment adhesive pericarditis // *American International Dud*. – 1942. – V.16. – P. 495-520.
30. Thorel C. Pathologie der Kreislauforgane // *Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie*. – 1903. – Bd.9. – P. 551.
31. Verheul H.A., Mouljij A.C. Hondema S. Late results of 200 repeat coronary artery bypass operations // *American Journal of Cardiology*. – 1991. – V.67. – P. 24-30.
32. Wedel J., Conn G., Lord J. Revascularization of the heart by pedicled skin flap // *Surgery*. – 1955. – V.37. – P. 32-53.
33. Yu H., Lu K., Zhu J., et al. Stem cell therapy for ischemic heart diseases // *British Medical Bulletin*. – 2017. – V.121. – N1. – P. 135-154.

### Информация об авторах

*Зайниддинов Феруз Абдухакимович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсами рентгенэндоваскулярной хирургии, хирургической аритмологии и хирургических инфекций, кардиохирург отделения сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: ferzay73@gmail.com

*Борщев Глеб Геннадьевич* – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсами рентгенэндоваскулярной хирургии, хирургической аритмологии и хирургических инфекций ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: glebcenter@mail.ru

*Ульбашев Даниил Сергеевич* – аспирант кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсами рентгенэндоваскулярной хирургии, хирургической аритмологии и хирургических инфекций ИУВ ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: dan103@mail.ru

*Степанов Дмитрий Владимирович* – преподаватель кафедры нормальной физиологии, научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России». E-mail: step1751@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.134.1/4-007.271-036.11-02-07-08; 616.9:578.834.1:614.4

3.1.9 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.15

**ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С КОРОНАВИРУСОМ COVID-19**© Камолов Р.С.<sup>1</sup>, Гаиров А.Д.<sup>2</sup>, Абдусаматов К.А.<sup>1</sup>, Шахсаворбеков А.Ш.<sup>2</sup>, Шаймонов А.Х.<sup>1</sup>, Авгонов Н.К.<sup>1</sup><sup>1</sup>Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии, Таджикистан, 734025, Душанбе, ул. Санои, 33<sup>2</sup>Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Таджикистан, 734025, Душанбе, пр. Рудаки, 139*Резюме***Цель.** Определить лечебную тактику у больных с острой артериальной непроходимостью конечностей, страдающих коронавирусной инфекцией – COVID-19.**Методика.** В исследование были включены 52 больных с острой артериальной непроходимостью конечностей, выявленной на фоне COVID-19, госпитализированных в отделение сосудистой хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии, с апреля 2020 года по ноябрь 2021 года. Мужчин было 37, женщин – 15. Возраст больных колебался от 22 до 85 лет.**Результаты.** Острая артериальная недостаточность верхней конечности выявлена у 8 пациентов, нижней конечности – у 44 больных. Поражения аорто-подвздошного сегмента выявлены у 4 больных, бедренных артерий – у 27, подколенно-берцовых – у 12, плечевой артерии – у 8. В 1 случае артериальный тромбоз сочетался с венозным тромбозом в подвздошно-бедренном сегменте. Консервативное лечение было проведено 16 больным. В 32 случаях произведена ампутация верхней или нижней конечностей, в 4 случаях – эмболэктомия.**Заключение.** Приведённые данные показывают о степени тяжести течения острой артериальной непроходимости конечностей у больных, страдающих COVID-19, а также неэффективность проведения открытых операций. При этом более эффективными считаются комплексная антикоагулянтная, противовоспалительная и активирующая терапия. Хирургическое вмешательство должно проводиться лишь в случаях крайней необходимости, а также при прогрессировании ишемии на фоне проводимой терапии.**Ключевые слова:** острая артериальная непроходимость конечностей, коронавирусная инфекция, COVID-19, артериальный тромбоз**TACTICS OF ACUTE ARTERIAL OBSTRUCTION OF THE LIMB TREATMENT IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS COVID-19**Kamolov R.S.<sup>1</sup>, Gaibov A.D.<sup>2</sup>, Abdusamadov K.A.<sup>1</sup>, Shakhavorbekov A.Sh.<sup>2</sup>, Shaimonov A.Kh.<sup>1</sup>, Avgonov N.K.<sup>1</sup><sup>1</sup>Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Tajikistan, 734025, Dushanbe, st. Sanoi, 33<sup>2</sup>Avicenna Tajik State Medical University, Tajikistan, 734025, Dushanbe, Rudaki Ave., 139*Abstract***Objective.** To determine treatment tactics in patients with acute arterial obstruction of the extremities suffering from coronavirus infection - COVID-19.**Methods.** The study included 52 patients with acute arterial obstruction of the extremities, identified against the background of COVID-19, hospitalized in the Department of Vascular Surgery of the Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery from April 2020 to November 2021. There were 37 men and 15 women in the study. The age of the patients ranged from 22 to 85 years.**Results.** Acute arterial insufficiency of the upper limb was detected in 8 patients, that of the lower limb - in 44 patients. Lesions of the aorto-iliac segment were detected in 4 patients, femoral arteries - in 27,

popliteal-tibial - in 12, brachial artery - in 8. In 1 case, arterial thrombosis was combined with venous thrombosis in the ilio-femoral segment. Conservative treatment was carried out in 16 patients. In 32 cases, amputation of the upper or lower limbs was performed, in 4 cases - embolectomy.

**Conclusion.** These data show the severity of the course of acute arterial obstruction of the extremities in patients suffering from COVID-19, as well as the inefficiency of open operations. At the same time, complex anticoagulant, anti-inflammatory and activating therapy are considered more effective. Surgical intervention should be carried out only in cases of extreme necessity, as well as with the progression of ischemia against the background of ongoing therapy.

*Keywords:* acute arterial obstruction of the extremities, coronavirus infection, COVID-19, arterial thrombosis

## Введение

Коронавирус нового типа характеризуется целым рядом поражений органов и систем, среди которых особенное место занимает сердечно-сосудистая система [1, 8]. Развитие эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции всё чаще является причиной обращения пациентов после перенесения новой коронавирусной инфекции – COVID-19 либо в процессе самого заболевания, либо в ближайшие сроки после болезни [9, 10]. Однако течение острой артериальной непроходимости (ОАН) конечностей при COVID-19 отличается повышенной летальностью, а также инвалидизацией, по причине высокого риска образования новых очагов поражения восходящего тромбоза и необходимости выполнения ампутации конечности [4, 7].

Согласно данным Американской ассоциации ангиологов, более 70% смертей при COVID-19 были связаны с тромбозом различного сосудистого русла и осложнениями, связанными с ними [3, 5, 11]. В свою очередь сосудистые осложнения возникают у каждого второго больного COVID-19 [6, 13]. Несмотря на то, что в литературе, в особенности русскоязычной, очень мало информации относительно особенностей течения острого артериального тромбоза нижних и верхней конечностей на фоне заболевания COVID-19, уже сейчас ясно, что проблема ведения больных с острой артериальной непроходимостью требует особого изучения, так как течение заболевания у данных лиц имеет целый ряд особенностей, усугубляющих как общее состояние пациента, так и течения ишемии конечностей [2, 12].

Цель исследования – определить лечебную тактику у больных с острой артериальной непроходимостью конечностей, страдающих новой коронавирусной инфекцией – COVID-19.

## Методика

В исследование были включены 52 больных с острой артериальной непроходимостью конечностей, выявленной на фоне COVID-19, госпитализированных в отделение сосудистой хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии, с апреля 2020 года по ноябрь 2021 года. Возраст больных колебался от 22 до 85 лет (рис.1).

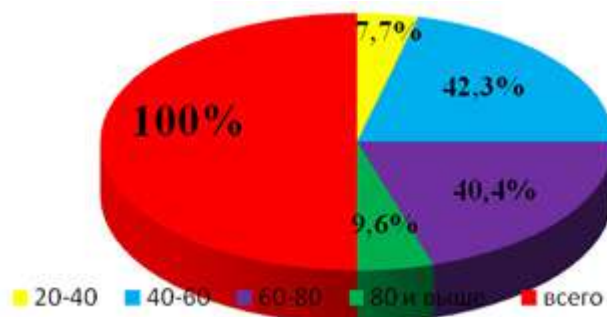


Рис. 1. Распределение больных по возрастам

Степень ишемии была следующей: от Пв до Шв степени по классификации В.С. Савельева. Всем больным проводились стандартные методы исследования, включавшие врачебный осмотр, изучение данных лабораторных анализов, параметров свёртываемости крови, доплерографическое исследование сосудов конечностей. Также проводились рентгенографическое исследование лёгких и эхокардиография для определения степени тяжести поражения респираторной и сердечно-сосудистой систем.

### Результаты исследования и их обсуждение

Из 52 больных, 30 больных поступили с повышенной температурой и у 30 отмечались явные клинические симптомы COVID-19, а у остальных слабо выраженные симптомы COVID-19. Степень поражения лёгких была следующей: у 22 больных – 70%, у 18 – 50%, у 12 – 35% и у 10 пациентов – 15%. У 30 (57%) больных отмечались головные боли, слабость, потери аппетита, обоняния и вкуса.

В зависимости от локализации ОАН больные разделены следующим образом: верхней конечности – 8, нижней конечности – 44. Мужчин было 37, женщин – 15 (рис. 2). Поражения аорто-подвздошного сегмента выявлены у 4 больных, бедренных артерий – у 27, подколенно-берцовых – у 12, плечевой артерии – у 8. В 1 случае артериальный тромбоз сочетался с венозным тромбозом в подвздошно-бедренном сегменте (табл. 1).

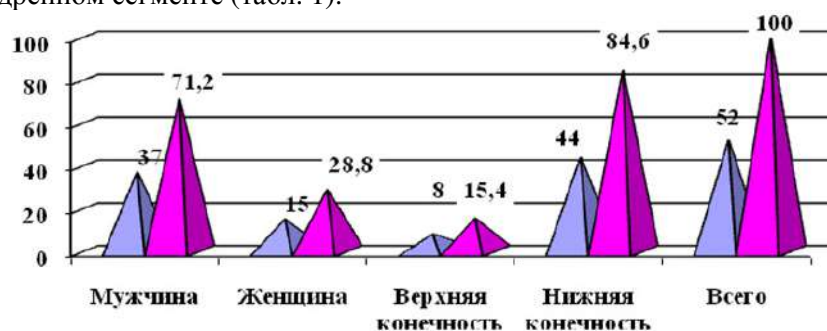


Рис. 2. Число больных в зависимости от пола и локализации острой артериальной непроходимости

Консервативное лечение было проведено 16 больным. В 32 случаях произведена ампутация верхней или нижней конечностей, в 4 случаях – эмболэктомия.

Таблица 1. Распределение больных с повреждёнными сегментами артерии верхней и нижней конечностей

№	Сегменты	Количество	%
1	Аорто-подвздошный	5	9,6
2	Бедренная артерия	27	51,9
3	Подколенно-берцовых	12	23,1
4	Артерии плеча	8	15,4
5	Всего	52	100

Первый случай сопутствующего течения обнаружен у больного в возрасте 80 лет, поступившего из сельской местности, в конце апреля 2020 года. При этом наличие COVID-19 было установлено уже после оперативного вмешательства. У 40 больных клиника острой артериальной непроходимости сопровождалась значительным повышением всех показателей свёртываемости крови. В некоторых случаях кровь была настолько густая, что повышение сворачиваемости крови было заметно даже без проведения лабораторных исследований. Больные имели следующие сопутствующие заболевания: сахарный диабет (26), гипертоническая болезнь (11), бронхиальная

астма (3), пороки сердца (2). В 4 случаях, даже несмотря на факт наличие тромбоза, отмечалось нарушение коагуляции крови с атипичной кровоточивостью во время операции.

На начальных этапах исследования, когда патогенез COVID-19 был неизвестен, практически во всех случаях при наличии критической ишемии выполнялись операции с целью удаления эмбола или тромба. Но, последовавшие за этим отрицательные результаты, в том числе 3 летальных исхода, и случаи повторного ретромбоза, потребовало изменить тактику лечения. Большой упор был сделан именно на консервативные мероприятия, в частности на антикоагулянтную терапию, в результате чего удалось снизить смертность и ампутации конечности в группе исследуемых больных.

Стоит отметить, что в некоторых случаях у пациентов отмечалось тотальное поражение сосудистой системы конечностей, то есть развитие тромбозов как в артериальной, так и в венозной (в 1 случае), что редко характерно для сосудистой патологии. При проведении консервативной терапии на фоне антикоагулянтной терапии в ряде случаев отмечалось резкое снижение показателей свёртываемости крови, что вызывало опасение развития кровотечений при продолжении антикоагулянтной терапии. Антикоагулянтная терапия проводилась клексаном с проверкой показателей фибриногена и активированного частичного тромбопластинового времени. После отмены антикоагулянтов, на вторые сутки показатели крови снова указывали на признаки гиперкоагуляции, то есть эффект от терапии резко нивелировался. Это значительно усложняло ведение данной категории пациентов, вызывало необходимость определения развёрнутых анализов на показатели свёртываемости крови ежедневно. Исходя из полученных показателей, дозировка антикоагулянтов ежедневно корректировалась.

Оперативное вмешательство проводилось только в случаях наличия критической ишемии и отсутствия эффекта от лечения, однако, как показал наш опыт, консервативные методы давали намного лучший эффект. Более чем в 90% случаев оперативное вмешательство не приводило к желаемому результату, в то время как консервативное лечение значительно снижало степень ишемии.

Показателен случай ведения пациентки в возрасте 47 лет, в разгар её болезни COVID-19, с двухсторонним восходящим тромбозом и потерей нижней конечности: справа – общепоясничной артерии, а слева – подвздошной. Несмотря на проведение консервативного лечения, ишемия конечностей быстро прогрессировала. Пришлось выполнить экстренное оперативное вмешательство с удалением тромбов из обеих конечностей. На первые сутки после операции на фоне мощной антикоагулянтной терапии, у пациентки отмечалось развитие ретромбоза в течение 4-6 часов с декомпенсированной ишемии в обеих нижних конечностях. Было выполнено оперативное вмешательство с экзартикуляцией тазобедренного сустава слева и ампутации на уровне нижней трети бедра справа. На четвёртые сутки после проведения повторной операции, несмотря на проводимой терапии, отмечался восходящий тромбоз брюшной аорты и летальный исход.

Следует отметить, что у больных COVID-19, хороший эффект получен при эндоваскулярном методе лечения. Было прооперировано 3 больных. Одному пациенту произведена эндоваскулярная тромбаспирация правой верхней и нижних конечностей. Кроме того, у 2 больных проведена тромбаспирация из правой нижней конечности, в один случая стентирование бедренной артерии, а в других – баллонная ангиопластика берцовых артерий.

Конечно, нельзя говорить о восстановлении проходимости магистральных сосудов при консервативных мероприятиях. Но, улучшая коллатеральное кровообращение, у 7% больных удалось избежать ампутации конечности.

После восстановления проходимости поражённого сосуда при сопутствующем COVID-19, в подавляющем большинстве случаев реконструктивные операции оказались неудачными. Часто пациенты по поводу ретромбоза подвергались повторным операциям, с высокой частотой ампутаций. В целом, сравнивая результаты реконструктивных операций у больных с подтверждённым COVID-19, можно сделать вывод о неблагоприятных результатах оперативного

вмешательства. При решении вопроса о необходимости проведения хирургических вмешательств лучшие результаты достигались после эндоваскулярного лечения.

Таким образом, с учётом особенностей течения и патогенеза тромбоза при COVID-19, тактика лечения подобных больных заключалась в следующем:

- при эмболии со II степенью ишемии, проведение консервативного лечения по следующей схеме:  
1а) Гепарин 5000 Ед (1,0) подкожно, каждый 6 часов под контролем показателей свёртывания крови; или

1б) Гепарин 15,000 Ед (3,0) + раствор Натрия хлорида 0,9% - 200,0 внутривенное капельное вливание, медленно 2 раза; или

1в) Клексан 0,6 (0,4) подкожно, 2 раза.

2. Латрен 200,0 внутривенное капельное вливание, медленно 1 раз.

3. Аспирин кардио 300 мг один раз в день (150 мг 2 раза).

4. Реополиглюкин 400,0 внутривенное капельное вливание, медленно 1 раз.

После окончания лечения Гепарином (Клексан), Варфарин 2,5 мг по одной таблетки один раз под контролем свёртываемости крови и продолжать Аспирин кардио 300 мг один раз в день.

- при прогрессирующей ишемии под местным обезболиванием, на фоне антикоагулянтной, антиковидной и противовоспалительной терапии, проводилась эмболэктомия;

- в случае острого тромбоза, всегда начинали с консервативных мероприятий, и наблюдали за состоянием конечности. В случаях даже умеренной эффективности лечения оно продолжалось.

При прогрессировании ишемии во всех случаях проводили ангиографию, после чего выполнялось эндоваскулярное вмешательство с устранением сосудистого поражения, введением катетера, проведением тромбоспирации и ангиопластики (с и без стентирования). К открытым операциям прибегали редко.

## Заключение

Приведённые данные показывают о степени тяжести течения острой артериальной непроходимости конечностей у больных, страдающих COVID-19, а также неэффективность проведения открытых операций. При этом более эффективными считаются комплексная антикоагулянтная, противовоспалительная и активирующая терапия. Хирургическое вмешательство должно проводиться лишь в случаях крайней необходимости, а также при прогрессировании ишемии на фоне проводимой терапии.

## Литература (references)

1. Анаев Э.Х., Княжеская Н.П. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию // Практическая пульмонология. – 2020. – № 1. – С.221 – 225. [Anayev E.KH., Knyazheskaya N.P. *Prakticheskaya pul'monologiya*. Practical Pulmonology. – 2020. – N1. – P. 221 - 225. (in Russian)]
2. Канорский С. Г. COVID-19 и сердце: прямое и косвенное влияние // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28. – № 1. – С. 16-31. [Kanorskiy S.G. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2021. – V. 28, N 1. – P. 16-31. (in Russian)]
3. Турсунов Р.А., Олимов Д.А., Ходжамурадов Г.М. Анализ летальных случаев при первой волне новой коронавирусной инфекции – COVID-19. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. Москва. – 2021. – Т. 10, № 3. – С.33-40. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-3-33-40>. [Tursunov R.A., Olimov D.A., Khodzhamuradov G.M. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*. Infectious diseases: news, opinions, training. – 2021. – V. 10, N 3. – P.33-40. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-3-33-40> (in Russian)]
4. Bikdeli B. et al. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19: review and implications for future research // *Thrombosis and haemostasis*. – 2020. – V. 120, N 7. – P. 1004.
5. Bilaloglu S. et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system // *Jama*. – 2020. – V. 324, N 8. – P. 799-801.
6. Cavalli E. et al. Entangling COVID-19 associated thrombosis into a secondary antiphospholipid antibody syndrome: Diagnostic and therapeutic perspectives // *International journal of molecular medicine*. – 2020. – V. 46, N 3. – P. 903-912.
7. Cavalcanti D. D. et al. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19 // *American Journal of Neuroradiology*. – 2020. – V. 41, N 8. – P. 1370-1376.

8. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation // Blood, The Journal of the American Society of Hematology. – 2020. – V. 135, N 23. – P. 2033-2040.
9. Marietta M. et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST) // Blood Transfusion. – 2020. – V. 18, N 3. – P. 167.
10. McFadyen J.D., Stevens H., Peter K. The emerging threat of (micro) thrombosis in COVID-19 and its therapeutic implications // Circulation research. – 2020. – V. 127, N 4. – С. 571-587.
11. Miesbach W., Makris M. COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2020. – V. 26. – P. 1076.
12. Olson M.C. et al. RadioGraphics Update: Venous Thrombosis and Hypercoagulability in the Abdomen and Pelvis-Findings in COVID-19 // Radiographics. – 2020. – V. 40, N 5. – P. 24-28.
13. Santoliquido A. et al. Incidence of deep vein thrombosis among non-ICU patients hospitalized for COVID 19 despite pharmacological thromboprophylaxis // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – V. 18, N 9. – P. 2358-2363.

### **Информация об авторах**

*Камолов Рахматулло Сангалиевич* – научный сотрудник отделения сосудистой хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: kamol.dr80@mail.ru

*Гаиров Алиджон Джураевич* – член-корр. Национальной Академии наук Таджикистана, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней №2 Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино. E-mail: gaibov\_a.d@mail.ru

*Абдусаматов Комилджон Абдулмаробович* – ангиохирург, рентгеноэндоваскулярный хирург Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: dr.aka\_84@mail.ru

*Шахсаворбеков Аджам Шахсаворбекович* – докторант PhD кафедры хирургических болезней №2 Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино. E-mail: ajam-94@mail.ru

*Авгонов Наврузбек Курбонович* – соискатель кафедры эпидемиологии имени профессора Рафиева Х.К. Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино. E-mail: avghonov90@mail.ru

*Шаймонов Азиз Хусейнович* – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения восстановительной хирургии Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: scorpio-as@list.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



УДК 617:55:616.381-002-031.84-089

3.1.9 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.16

**КОРРЕКЦИЯ СИНДРОМА ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**© **Алиев М.Ж.<sup>1</sup>, Акешов А.Ж.<sup>2</sup>, Абдиев А.А.<sup>2</sup>, Туратбекова К.Т.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Городская клиническая больница №1, Кыргызская Республика, 720054, г. Бишкек, ул. Ю. Фучика, 15<sup>2</sup>Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Кыргызская Республика, 720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92*Резюме*

**Цель.** Оценить результаты разработанного подхода к коррекции синдрома системной воспалительной реакции у больных с разлитым перитонитом различного генеза.

**Методика** (проспективное исследование). Представлены результаты коррекции синдрома системной воспалительной реакции у 54 больных, из них у 20 был диагностирован перитонит, развившийся на почве осложнений после операций, выполненных на органах брюшной полости, у 22 обусловлен перфорацией язвы желудка или двенадцатиперстной кишки (12 чел.) и перфорацией эхинококковой кисты печени (10 чел.) и у 12 был перитонит на почве острого панкреатита. В оценке степени тяжести синдрома использованы клинические показатели (повышение температуры тела > 38°, частота пульса выше 90, дыхания (более 20 или апноэ) и лабораторные (лейкоциты, лейкоцитарный индекс интоксикации и прокальцитонин).

Исследование выполнялось до и после операции в ближайшие сроки. К выбору метода коррекции подходили с учетом генеза перитонита, но у всех в момент операции выполняли региональную лимфостимуляцию, иммуннокоррекцию, а после операции противовоспалительную, дезинтоксикационную терапию с учетом выявленных нарушений органов и систем. Инфракрасное облучение области раны применено для снижения раневых осложнений.

**Результаты.** До операции, независимо от генеза перитонита у большинства выявлено 3-4 клинических признака синдрома СВР, а в послеоперационном периоде шло постепенное снижение частоты признаков и уровня прокальцитонина, кроме двух с послеоперационным перитонитом и у одного панкреатитом предотвратить прогрессирования не удалось, из 54 умерли 3 (5,6%).

**Заключение.** Применение дифференцированного подхода (региональная антибиотиколимфотропная стимуляция в сочетании с иммуннокорректорами) к коррекции синдрома воспалительной реакции подтверждает его эффективность.

**Ключевые слова:** разлитой перитонит, синдром системной воспалительной реакции, региональная лимфостимуляция, иммуннокоррекция, инфракрасное облучение, дифференцированный подход к коррекции синдрома

**CORRECTION OF THE INFLAMMATORY REACTION SYNDROME IN PERITONITIS OF VARIOUS ORIGINS**Aliev M.Zh.<sup>1</sup>, Akeshov A.Zh.<sup>2</sup>, Abdiev A.A.<sup>2</sup>, Turatbekova K.T.<sup>2</sup><sup>1</sup>City Clinical Hospital N1, 15, Yu. Fuchika St., 720054, Bishkek, Kyrgyz of Republic<sup>2</sup>Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, 92, Akhunbaeva St., 720020, Bishkek, Kyrgyz of Republic*Abstract*

**Objective.** To assess the results of the developed approach to the correction of the systemic inflammatory response syndrome in patients with diffuse peritonitis of various origins.

**Methods.** (prospective study). The results of the correction of the systemic inflammatory reaction syndrome in 54 patients are presented, of whom 20 were diagnosed with peritonitis, which developed on the basis of complications after operations performed on the abdominal organs, in 22 it was caused by perforation of a stomach ulcer or duodenal ulcer (12 people) and perforation of an echinococcal cyst liver (10 people) and 12 had peritonitis due to acute pancreatitis. In assessing the severity of the syndrome, clinical indicators were used (increase in body temperature  $> 38^{\circ}$ , pulse rate above 90, respiration (more than 20 or apnea) and laboratory indicators (leukocytes, leukocyte index of intoxication and procalcitonin).

The study was carried out before and after the operation as soon as possible. The choice of the method of correction was approached taking into account the genesis of peritonitis, but at the time of the operation, all of them underwent regional lymphatic stimulation, immunocorrection, and after the operation, anti-inflammatory, detoxification therapy, taking into account the revealed disorders of organs and systems. Infrared irradiation of the wound area is used to reduce wound complications.

**Results.** Before the operation, regardless of the genesis of peritonitis, the majority showed 3-4 clinical signs of (SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome) syndrome, and in the postoperative period there was a gradual decrease in the frequency of signs and the level of procalcitonin, except for two with postoperative peritonitis and in one pancreatitis progression could not be prevented, out of 54 died 3 (5.6%).

**Conclusion.** The use of a differentiated approach (regional antibiotic-lymphotropic stimulation in combination with immune correctors) to the correction of the inflammatory response syndrome confirms its effectiveness.

*Keywords:* diffuse peritonitis, systemic inflammatory reaction syndrome, regional lymphatic stimulation, immunocorrection, infrared irradiation, differentiated approach to the correction of the syndrome

## Введение

Разлитой перитонит одно из наиболее тяжелых осложнений в абдоминальной хирургии, лечение которого сложное и не всегда эффективное [1, 6, 10]. При перитоните в условиях прогрессирующей инфекции на фоне операционной травмы возникает дезорганизация функций нервной, эндокринной и иммунной систем, что приводит к гиперфункции медиаторов воспаления, обуславливая проявление воспалений со стороны многих органов и систем человека в ответ на воздействие повреждающих факторов [5, 8, 11].

Одним из этих проявлений является синдром системной воспалительной реакции (ССВР). В коррекции этих нарушений предложено ряд методов, но результаты их не всегда удовлетворительные, из-за прогрессирования полиорганной недостаточности и сепсиса, которые являются основной причиной летального исхода [5, 9, 12].

На наш взгляд это связано с недостаточным учетом генеза перитонита и признаков синдрома. Применяемые меры их коррекции малоэффективны, идут поиски методов, которые бы позволили предотвратить прогрессирование процесса и снизить частоту их проявлений и добиться улучшения результатов лечения перитонита.

Целью работы явилось оценка результата разработанного подхода к выбору коррекции синдрома системной воспалительной реакции у больных с перитонитом различного генеза.

## Методика

Под наблюдением было 54 больных, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях городской клинической больницы №1, г. Бишкек по поводу разлитого перитонита. Это в период с 2015 по 2019 гг. Из них женщин 21, мужчин 33, возраст колебался от 32 до 74 лет. В возрасте старше 50 лет было 35,2% пациентов (таблица 1).

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

Пол	Всего		из них в возрасте (лет)				
	абс. число	%	32-40	41-50	51-60	61-70	Старше 70
Мужчины	33	61,1	9	12	7	5	4
Женщины	21	38,9	6	8	2	1	-
Итого	54	100	15	20	9	6	4
	%	100,0	27,7	37,1	16,7	11,1	7,4

В обследовании использованы клинические показатели ССВР (повышение температуры тела  $> 38^{\circ}\text{C}$  или ниже  $36^{\circ}\text{C}$ , частота пульса выше 90 и дыхания чаще 20 или апноэ), лабораторные (прокальцитонина, количество лейкоцитов и ЛИИ по Кальф-Калифу Я.Я.) [3].

В процессе лечения для оценки коррекции синдрома мы выделили 3 группы с учетом причин перитонита: первую составили 20 больных, у которых развился перитонит после операций на органах брюшной полости, они были повторно оперированы, из них у 4 был продолжающийся перитонит, а у 16 возник после операции.

Для коррекции ССВР в момент повторной операции выполняли санацию брюшной полости озонированным раствором хлорида натрия с концентрацией озона 8-10 мкг/мл и региональную лимфостимуляцию по методу Джумабаева Э.С. [2] (в корень брыжейки тонкого кишечника), а затем в брыжейку фиксировали микроирригатор и выводили наружу для продолжения стимуляции после операции на протяжении 4-5 дней. Антибиотиколимфотропная смесь включала цефазолин 1,0, гепарин 70 ед на кг массы тела, лидазу 8-12 ед, прозерин 2 мл и новокаин 0,25% 10-15 мл. Выполняли массивную инфузионную терапию с учетом тяжести состояния больных. Обязательно включали иммунокорректор – тималин 10 мг на протяжении 4-5 дней и внутривенное введение озонированного раствора хлорида натрия с концентрацией озона 3-4 мкг/мл. Через назогастральный зонд осуществляли орошение желудка озонированным раствором хлорида натрия, а при восстановлении перистальтики кишечника включали энтеральное питание.

Вторую группу составили 22 больных, у которых перитонит развился на почве перфорации язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (12 чел.), а у 10 на почве перфорации эхинококковых кист печени. У больных этой группы при перфоративной язве желудка и двенадцатиперстной кишки выполнено ушивание язвы из-за позднего поступления больных с развившимся гнойным перитонитом и наличия тяжелого сопутствующего заболевания (3 чел.). После ушивания перфоративной язвы брюшную полость орошали теплым 0,02% раствором декасана, выполняли регионарную антибиотиколимфостимуляцию через круглую связку печени [2], а после операции продолжали лимфостимуляцию по Левину Ю.М. [4] в подкожную клетчатку голени после предварительного наложения манжетки аппарата Рива-Роччи, на курс лечения 4-5 введений. Больные в послеоперационном периоде получали метронидазол 100 мл два раза в сутки внутривенно на протяжении 4-5 дней, инфузионную терапию и тималин по 10 мг тоже в течение 3-4 дней.

Начиная со вторых суток подключали инфракрасное облучение на область операционной раны для профилактики раневых осложнений аппаратом «Мустанг», на курс лечения 4-5 сеанса. Больным с перфорацией эхинококковых кист печени (10 чел.) после ревизии органов брюшной полости и выявления кисты, выполняли обеззараживание раствором декасана, а затем ликвидацию полости фиброзной капсулы капитоном (5 чел.) и абдоминализацией (5 чел.), брюшную полость дважды санировали раствором декасана и дренировали.

Мы использовали этот раствор, так как одним из нас (Алиев М.Ж.) [7] выполнил экспериментальное, клиническое исследование и доказал, что декасан обладает не только бактерицидным, но и сколексоцидным действием. После операции больные получали внутривенно цефазолин по 1,0 г 2 раза в сутки и метронидазол 100 мл 2 раза в сутки на протяжении 4-5 дней, инфузионную терапию и со 2 суток инфракрасное облучение послеоперационной раны.

Аппарат «Мустанг 2000» (Россия) широко применяется в области медицины, особенно в хирургии (раны, перитониты, фурункулы, карбункулы, рожистые воспаления, ожоги). Состоит из 2 каналов. Импульсная мощность излучения до 100 Вт. Непрерывная мощность излучения до 200 мВт. Фиксированные частоты следования импульсов "быстрого выбора", Гц 10, 80, 600, 3000. Время

экспозиции 1, 10 мин. Работает в различных спектральных диапазонах (от ультрафиолетового до инфракрасного), а также в режиме импульсного непрерывного и модулированного излучения.

Инфракрасное излучение глубоко проникает в кожу, подкожную жировую клетчатку, мышцы и ткани. Вследствие этого достигается повышение местной температуры, расширение капилляров и ускоряется обмен веществ. ИК оказывает местное противовоспалительное, бактерицидное действие и обладает местным иммуномодулирующим эффектом.

И третью группу составили больные, поступившие с острым панкреатитом с признаками перитонита – 12 чел. Больные сразу госпитализированы в отделение реанимации, где им выполняли традиционную терапию и обследование с использованием лабораторных и клинических исследований. После обследования выполняли лапароскопию, которая была не только диагностической, но и лечебной.

При лапароскопии отечная форма обнаружена у 3, стерильный панкреонекроз у 6 и инфицированный у 3 больных. В момент лапароскопии региональную лимфостимуляцию осуществляли в круглую связку печени и малый сальник, вскрывали сальниковую сумку и орошали раствором 5-фторурацила, затем дренировали брюшную полость. После лапароскопии наряду с традиционным лечением панкреатита (обезболивание, инфузионная терапия, антиферментная, спазмолитические средства), больные получали цефтриаксон по 1,0 и метронидазол 100 мл 2 раза в сутки, и 5-фторурацил внутривенно 10-15 мг на кг массы тела для подавления секреторной активности поджелудочной железы. Механизм его действия обусловлен превращением препарата в тканях в активный метаболит фторуридиновый фосфат, который является конкурентным ингибитором ферментов, принимающего участие в синтезе нуклеиновых кислот.

Также после лапароскопии больные панкреатитом получали ронколейкин (иммункорректор) в дозировке 0,5-1 мл внутривенно на 0,9% растворе хлорида натрия, медленно 1 раз в 3 дня в зависимости от тяжести состояния больных и показателей ССВР, при хорошей переносимости препарата продолжали его вводить еще 6-7 раз с промежутками в 3 дня.

Полученные результаты исследования обработаны методом вариационной статистики с определением средней арифметической (M), среднеквадратичного отклонения ( $\sigma$ ) величин и ошибки ряда (m) (показатели ЛИИ, лейкоцитов, прокальцитонина, стат. показателя), а степень достоверности вычисляли по таблице Стьюдента. Относительные частоты представлены со стандартной ошибкой доли. Полученные результаты клинических исследований обработаны путем вычисления относительных величин (%).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли при помощи компьютерных программ SPSS Microsoft Exell 2015, Statistica 7.0.

## Результаты исследования

В процессе лечения больных перитонитом уделяли внимание динамике признаков ССВР на основании которых судили о течении воспалительного процесса (таблица 2).

Таблица 2. Динамика признаков ССВР при разлитом перитоните различного генеза

Генез перитонита	Кол б-х	1 сутки				3 сутки				6-7 сутки				9-10 сутки			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Перитонит в результате осложненных после операций	20	-	-	8	12	-	2	10	8	-	6	13	1	-	-	1	1
Перитонит на																	

почве перфорации язв и кист	22	-	-	14	8	-	4	2	1	4	3	3	-	1	-	-	-
Панкреатит осложненный перитонитом	12	-	-	4	8	-	1	7	4	1	4	1	1	2	2	-	-
абс. число		-	-	26	28	-	7	19	13	5	13	17	2	3	2	1	1
%		-	-	48,1	51,8	-	12,9	35,2	24,1	9,8	24,1	31,5	3,7	5,5	3,7	1,8	1,8

Примечание: 1, 2, 3, 4 – количество признаков синдрома в этот срок

До операции ни у одного больного не было выявлено по 1 или 2 признака, а у всех было 3-4. После операции под влиянием метода коррекции во всех группах шло снижение частоты признаков, но более медленно у больных, у которых операция выполнена по поводу послеоперационного перитонита, у них на 3 сутки положительная динамика отмечена лишь у 2, а у остальных оставалось по 3-4 признака, на 6-7 сутки увеличилось число больных с двумя признаками, на 9-10 сутки по одному наблюдению были больные с 3-4 признаками. У этих пациентов не удалось добиться предотвращения процесса, нарастали явления полиорганной недостаточности и у обоих был летальный исход.

Под влиянием коррекции положительная динамика отмечена у больных с перфорацией язв и кист, и хотя до операции у них было по 3-4 признака ССВР, но уже на 3 сутки у 17 было только два признака и у 3 по 3 и 4 признаку. На 9-10 сутки не у одного признака ССВР не обнаружено.

Тяжелую группу больных составили пациенты с острым панкреатитом с признаками перитонита, в этих случаях мы предпочитали выполнить лапароскопию, уточнить форму панкреатита и лечение, которое включало региональную лимфостимуляцию, ронколейкина и 5-фторурацила.

При поступлении у всех было по 3-4 признака, через сутки количество признаков оставалось на прежнем уровне, но на 3 сутки уже отмечено снижение числа больных с 4 признаками, на 6-7 сутки наблюдалась положительная динамика, но и на 9-10 сутки из 12 больных отмечено по 2 признака.

Использованием этого комплекса лечения удалось предотвратить прогрессирование процесса, а у двух больных возникли показания к операции, им произведена деперитонизация, абдоминализация и некрэксвестрэктомия с перитонеальным диализом, состояние было тяжелое и один из них умер в связи с нарастающей полиорганной недостаточностью. Наряду с клиническими показателями ССВР мы проследили и за динамикой лабораторных результатов (табл. 3).

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей у больных перитонитом

Перитонит	Всего боль-х	Время	Стат. показатель	Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	ЛИИ	Про-кальцитонин
Перитонит в результате осложнений после операции	20	1	M <sub>1</sub> ±m <sub>1</sub>	16,2±1,13	8,3±0,18	0,478±0,02
		2	M <sub>2</sub> ±m <sub>2</sub>	14,4±1,37	6,2±0,41	0,462±0,03
		3	M <sub>3</sub> ±m <sub>3</sub>	10,1±0,97	2,1±0,32	0,318±0,02
Перитонит на почве язв и перфорации кист	22	1	M <sub>4</sub> ±m <sub>4</sub>	15,3±0,97	4,3±0,12	0,390±0,03
		2	M <sub>5</sub> ±m <sub>5</sub>	12,1±0,41	2,1±0,09	0,238±0,02
		3	M <sub>6</sub> ±m <sub>6</sub>	7,1±0,63	1,1±0,07	0,221±0,01
Острый панкреатит, осложненный	12	1	M <sub>7</sub> ±m <sub>7</sub>	19,4±1,12	8,5±0,21	0,548±0,03
		2	M <sub>8</sub> ±m <sub>8</sub>	16,2±0,98	4,9±0,17	0,412±0,02

перитонитом		3	$M_9 \pm m_9$	10,1±0,59	2,1±0,09	0,312±0,01
Р	степень		$M_1-M_4$ $M_1-$	> 0,05	< 0,01	< 0,01
достоверности			$M_7$ $M_4-M_7$	>0,05	> 0,05	< 0,01
				< 0,05	< 0,001	< 0,001

Примечание: 1 – до операции, 2 – через 3 суток, 3 – через 6-7 суток

Анализ результатов исследования показал, что у больных с перитонитом любого генеза наблюдается высокий лейкоцитоз, ЛИИ и повышенный уровень прокальцитонина, а в послеоперационном периоде при благоприятном течении идет снижение количества лейкоцитов, ЛИИ и прокальцитонина. Однако более высокие уровни были отмечены у больных с послеоперационным перитонитом и панкреатитом осложненным перитонитом.

У больных всех групп назначали иммунокорректоры. Особую группу составляли больные с панкреатитом с признаками перитонита, они помимо региональной лимфостимуляции в комплексе получали ронколейкин и 5-фторурацил. Используя методы коррекции ССВР мы отметили снижение частоты признаков синдрома, что указывало на положительные сдвиги, но у 3 больных не удалось предотвратить прогрессирование полиорганной недостаточности. Умерло 3 больных, что составило 5,6%, это больные с послеоперационным перитонитом (2 чел.) и с острым панкреатитом один больной.

### Обсуждение результатов исследования

Лечение больных разлитым перитонитом, как утверждают многие исследователи, ни одна монотерапия не может обеспечить ликвидацию воспалительного процесса в брюшной полости. Здесь необходим индивидуальный подход к выбору полноценной коррекции ССВР [5, 13, 14].

Мы взяли за основу лечения любого генеза перитонита региональную лимфостимуляцию, так как при любом воспалительном процессе в первую очередь вовлекается лимфатическая система и если в начале заболевания она носит защитный характер, то по мере накопления микрофлоры или ее продуктов распада, она может быть причиной генерализации процесса [2, 9].

Мы выполняли одномоментную региональную лимфостимуляцию, а при послеоперационном перитоните продолжали ее через фиксированный микроирригатор в брыжейке тонкого кишечника, а при перфоративной язве региональную лимфостимуляцию продолжали по методике Левина Ю.М. [4], а при панкреатите региональная стимуляция выполнялась в момент операции в круглую связку печени и малый сальник [2].

Так же с целью коррекции у всех больных использована санация брюшной полости озонированным раствором хлорида натрия с концентрацией озона 8-10 мкг/мл, а для внутривенного введения с концентрацией 3-4 мкг/мл. Уже не требуется доказательств, что озон обладает многокомпонентным действием, поэтому мы и использовали его в коррекции ССВР.

В лечении послеоперационного перитонита придавали значение назогастральному зонду через который орошали желудок озонированным раствором, и как только добивались перистальтики кишечника осуществляли раннее энтеральное питание, так как у этой группы больных, как правило имеет место энтеральная недостаточность.

### Заключение

1. При перитоните любого генеза у всех больных имеет место синдром системной воспалительной реакции.
2. С целью коррекции синдрома при разлитом перитоните любого генеза использовать региональную антибиотиколимфотропную стимуляцию в сочетании с иммунокорректорами с применением озонированных растворов для санации брюшной полости, а дополнительно медикаментозные средства с учетом причины возникновения перитонита.
3. Для оценки эффективности мер коррекции ССВР необходимо выполнять исследование признаков в динамике.

**Литература (references)**

1. Борисов Р.Н., Белобородов В.А. Оценка эффективности лечения больных с распространенным гнойным перитонитом // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т.100, №1. – С. 20-22. [Borisov R.N., Beloborodov V.A. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. Siberian Medical Journal. – 2011. – V.100, N1 – P. 20-22. (in Russian)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-lecheniya-bolnyh-s-rasprostrannym-gnoynym-peritonitom>
2. Джумабаев Э.С. Региональная лимфатическая терапия как метод профилактики и лечения осложнений после операций на органах брюшной полости (Клинико-экспериментальные исследования): Дис. ... докт. мед. наук. – М., 1992. – 35 с. [Dzhumabaev Je.S. *Regional'naja limfaticeskaja terapija kak metod profilaktiki i lechenija oslozhnenij posle operacij na organah brjushnoj polosti (Kliniko-jeksperimental'nye issledovanija)* (doctoral. dis.). Regional lymphatic therapy as a method of prevention and treatment of complications after operations on the abdominal organs (Clinical and experimental research) (Doctoral Thesis)). – Moscow, 1992. – 35 p. (in Russian)]. <http://medical-diss.com/medicina/regionalnaya-limfaticeskaya-terapiya-kak-metod-profilaktiki-i-lecheniya-oslozhneniy-posle-operatsiy-na-organah-bryushnoy>
3. Кальф-Калифу Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врачебное дело. – 1941. – №1. – С. 31-36. [Kal'f-Kalifu Ja.Ja. *Vrachebnoe delo*. Medical Business Journal. – 1941. – N1. P. 31-36. (in Russian)].
4. Левин Ю.М. Основы лечебной лимфологии. – М.: Медицина, 1986. – 287 с. [Levin Yu.M. *Osnovy lechebnoj limfologii*. Fundamentals of curative lymphology. – Moscow: Medicine, 1986. – 287 p. (in Russian)]. <https://readrate.com/rus/books/osnovy-lechebnoy-limfologii>.
5. Лиханов И.Д., Цепелев В.Л. Синдром системного воспалительного ответа у больных с перитонитом и возможности его коррекции // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – Т.68, №1. – С. 21-23. [Lihanov I.D., Cepelev V.L. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. Siberian Medical Journal. – 2007. – V.68, N1. – P. 21-23. (in Russian)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-sistemnogo-vospalitel'nogo-otveta-u-bolnyh-s-peritonitom-i-vozmozhnosti-ego-korreksii>
6. Малков И.С., Филиппов В.А., Коробков В.Н., Тагиров М.Р. Распространенный перитонит: эволюция методов хирургического лечения // Практическая медицина. – 2017. – Т.107, №6. – С. 46-49. [Malkov I.S., Filippov V.A., Korobkov V.N., Tagirov M.R. *Prakticheskaja medicina*. *Practical Medicine* – 2017. – V.107, N6. – P. 46-49. (in Russian)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostrannyy-peritonit-evolyutsiya-metodov-hirurgicheskogo-lecheniya>
7. Мусаев А.И., Ниязбеков К.И., Алиев М.Ж., Максут У.Э. Антисептик комплексного действия декаметоксин 0,02%, как средство обеззараживания плодоносных элементов эхинококка // Медицина (Алматы). – 2014. – Т.140, №2. – С. 39-41. [Musaev A.I., Nijazbekov K.I., Aliev M.Zh., Maksut U.Je. *Medicina (Almaty)*. Journal Medicine (Almaty). – 2014. – V.140, N2. – P. 39-41. (in Russian)]. [http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2014/2014-2/M\\_02-14\\_39-41.pdf](http://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2014/2014-2/M_02-14_39-41.pdf)
8. Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Кудрявцев И.В. Состояние клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от исхода распространенного гнойного перитонита // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т.5, №1. – С. 63-70. [Savchenko A.A., Borisov A.G., Zdzitoveckij D.Je., Kudrjavcev I.V. *Infekcija i immunitet*. Russian Journal of Infections and Immunity. – 2015. – V.5, N1. – P. 63-70. (in Russian)]. doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-63-70
9. Сараев А.Р., Назаров Ш.К. Патогенез и классификация распространенного перитонита // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – №12. – С. 106-110. [Saraev A.R., Nazarov Sh.K. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. Pirogova Russian Surgical Journal. – 2019. – N12. – P. 106-112. (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2019121106>
10. Стяжкина С.Н., Овечкина И.А., Шакирова Л.Ч., Хабибуллина Г.Ф. Перитонит в современной абдоминальной хирургии. *International scientific revie*. – 2017. – Т.35, №4. – С. 98-102. [Stjzhkina S.N., Ovechkina I.A., Shakirova L.Ch., Habibullina G.F. *International scientific revie*. – 2017. – V.35, N4. – P. 98-102. (in Russian)]. <https://cyberleninka.ru/article/n/peritonit-v-sovremennoy-abdominalnoy-hirurgii>
11. Черданцев Д.В., Первова О.В., Шапкина В.А. и др. Концепция комплексного подхода в ведении пациентов с тяжелыми формами распространенного гнойного перитонита. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 12(3). – С. 498-503. [Cherdancev D.V., Pervova O.V., Shapkina V.A. i dr. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. International Journal of Applied and Basic Research. – 2016. – N.12 (3). – P. 498-503. (in Russian)]. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=10870>
12. Beyer K., Menges P., Kebler W., Heidecke C.D. Pathophysiology of peritonitis // *Chirurg*. – 2016. – V.87, N1. – P. 5-12. doi: 10.1007/s00104-015-0117-6. PMID: 26661744.
13. Kirkpatrick A.W., Coccolini F., Ansaloni L. et al. Closed Or Open after Laparotomy (COOL) after Source Control for Severe Complicated Intra-Abdominal Sepsis Investigators. Closed Or Open after Source Control Laparotomy for Severe Complicated Intra-Abdominal Sepsis (the COOL trial): study protocol for a randomized

controlled trial // World Journal of Emergency Surgery. – 2018. – N13. – P. 26. doi: 10.1186/s13017-018-0183-4. PMID: 29977328; PMCID: PMC6015449

14. Rittirsch D., Redl H., Huber-Lang M. Role of complement in multiorgan failure // Clinical and Developmental Immunology. – 2012. – P. 962927. doi: 10.1155/2012/962927

### **Информация об авторах**

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

*Акешов Азамат Жээнбекович* – кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургии №2 городской клинической больницы №1, г. Бишкек. E-mail: musa-aliev-69@mail.ru

*Абдиев Аллан Асыгалиевич* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии им. К.Р. Рыскуловой Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек. E-mail: musa-aliev-69@mail.ru

*Туратбекова Канькей Туратбековна* – аспирант кафедры хирургии общей практики с курсом комбустиологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. E-mail: musa-aliev-69@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



УДК 616.211-002.2/616-092

3.1.3 Оториноларингология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.17

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ РИНИТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИИ**

© Смирнова О.В., Гончарова Н.С.

*Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г**Резюме*

**Цель.** Изучить патофизиологические, морфологические, гистологические и клинические особенности хронических ринитов в зависимости от их фенотипов на современном этапе, с использованием анализа литературных данных.

**Методика:** Используя слова «хронический ринит, хронический атрофический ринит, хронический аллергический ринит, хронический вазомоторный ринит, метаплазия слизистой полости носа», проведен поиск научных публикаций в библиографических и реферативных базах данных eLIBRARY.RU, Scopus, PubMed, РИНЦ, Google Scholar за последние 10 лет.

**Результаты:** Представлены данные о распространённости хронических ринитов в зависимости от этиологии, современная классификация, особенности патогенеза хронических ринитов в зависимости от их фенотипа.

**Заключение:** Хронический ринит - заболевание, распространенное во всем мире, которое влияет на качество жизни пациентов. Наиболее часто встречается хронический аллергический ринит, из неаллергических ринитов наиболее частой встречающейся формой является вазомоторный ринит, реже выявляется атрофический ринит. Ряд авторов рассматривает хронический атрофический ринит как предраковое заболевание. Точная диагностика хронического ринита по фенотипу представляет одну из актуальных и социально значимых проблем. В настоящее время для потенциально злокачественных эпителиальных дисплазий не существует точных критериев для прогноза их перехода в рак, актуален поиск доступных, надежных и малоинвазивных маркеров для контроля больных хроническим атрофическим ринитом.

**Ключевые слова:** хронический ринит, патогенез, фенотипы, воспаление, диагностика, предраковые заболевания

## PATHOGENETIC FEATURES OF CHRONIC RHINITIS, DEPENDING ON THE ETIOLOGY

Smirnova O.V., Goncharova N.S.

*The Research Institute of Medical Problems of the North, 3g, Partizan Zheleznyak St., 660022, Krasnoyarsk, Russia**Abstract*

**Objective:** To study the pathophysiological, morphological, histological and clinical features of chronic rhinitis depending on their phenotypes at the present stage, using the analysis of literature data.

**Methodology:** Using the words "chronic rhinitis, chronic atrophic rhinitis, chronic allergic rhinitis, chronic vasomotor rhinitis, metaplasia of the nasal mucosa", a search was made for scientific publications in the bibliographic and abstract databases eLIBRARY.RU, Scopus, PubMed, RSCI, Google Scholar for the latest 10 years.

**Results:** Data on the prevalence of chronic rhinitis depending on the etiology, modern classification, pathogenesis features of chronic rhinitis depending on their phenotype are presented.

**Conclusion:** Chronic rhinitis is a worldwide disease that affects the quality of life of patients. Chronic allergic rhinitis is the most common, of non-allergic rhinitis, vasomotor rhinitis is the most common form, and atrophic rhinitis is less common. A number of authors consider chronic atrophic rhinitis as a precancerous disease. Accurate diagnosis of chronic rhinitis by phenotype is one of the urgent and socially significant problems. Currently, for potentially malignant epithelial dysplasia, there are no exact criteria for predicting their transition to cancer; the search for available, reliable, and minimally invasive markers for the control of patients with chronic atrophic rhinitis is relevant.

*Keywords:* chronic rhinitis, pathogenesis, phenotypes, inflammation, diagnosis, precancerous diseases

## Введение

Хронический ринит – это распространенное во всем мире заболевание, значительно влияющее на качество жизни пациентов. Определение механизмов развития различных форм хронического ринита лежит в основе выбора критериев для определения фенотипа ринита [8].

Понятие «ринит» применимо к ряду заболеваний с разнообразными патофизиологическими механизмами развития и этиологией, но общими клиническими проявлениями, наиболее частые из которых – это заложенность носа, выделения из него различного характера, зуд в носу и чиханье. Основные симптомы могут сочетаться и с другими жалобами, например, с нарушением обоняния или образованием корок в носу [14].

Хронический ринит – это хронически протекающий воспалительный процесс в слизистой оболочке, редко, но и в костных стенках полости носа. Хронически ринит среди наиболее распространенных хронических заболеваний занимает 6 место [6].

Распространённость хронических ринитов

Хроническими формами ринита страдает 10-20% населения, а его симптомы в эпидемиологических исследованиях отмечаются у 40% опрошенных [7]. За последние 30 лет распространенность данного состояния в промышленно развитых странах резко возросла. Удельный вес больных, госпитализированных по поводу заболеваний слизистой оболочки носа, увеличивается ежегодно на 1,5-2% [2].

Распространенность аллергического ринита в разных странах мира составляет 4-32%. Распространенность подтвержденного диагноза аллергического ринита среди взрослого населения Европы варьирует от 17 до 28,5%, в России – 10-24%. В рамках международной программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) в Российской Федерации были проведены исследования по эпидемиологии симптомов аллергического ринита, по которым в Зеленограде и Москве 9,8-10,4 % опрошенных отметили наличие симптомов аллергического ринита, в Новосибирске распространенность среди исследуемых была до 29,6%, в Кирове – 28%, в Ижевске – 23%, в Иркутской области 14,8-28,6%. Стоит отметить, что уровень обращаемости на ранней стадии заболевания аллергическим ринитом очень низок, что приводит к поздней диагностике заболевания. По данным многочисленных исследований известно, что дебют заболевания чаще всего происходит в первой половине жизни, и что аллергический ринит часто ассоциирован с бронхиальной астмой. Бронхиальная астма определяется у 15-38% пациентов с диагнозом аллергический ринит. Симптомы аллергического ринита отмечают у себя 55-85% пациентов с диагнозом бронхиальная астма [25].

17 млн жителей США имеет хронический неаллергический ринит, а ринит смешанной этиологии, то есть комплекс аллергического и неаллергического, выявляется у 26 млн. При изучении неаллергического ринита R. Setticone и D. Charnock выявили, что данная форма ринита наиболее характерна для взрослого населения, чаще для женщин (71%) [35]. В работах J. Georgitis по неаллергическому риниту представлены данные, что эта форма ринита наиболее часто встречается у лиц 50 лет и старше [37]. В работах авторов отмечено, что по распространенности неаллергический неинфекционный ринит встречается в три раза реже, чем аллергический, их соотношения 9,6% и 29,8%. Наиболее частой встречающейся формой хронического неаллергического ринита является вазомоторный ринит, его распространенность до 77,5%, реже встречается атрофический ринит – в 5% случаях. Более 9 млн человек страдает хроническим вазомоторным ринитом в России [11]. Выявление хронического атрофического ринита может быть

у представителя любой категории по возрасту, но наиболее часто от этого заболевания страдают пациенты среднего возраста, чаще женщины [35].

### **Классификация хронических ринитов**

Классификация различных форм ринита вызывает затруднения, в связи, с чем предложены различные ее варианты. В 1966 г. Дайняк Л.Б. разделил хронические риниты по морфологическим изменениям, происходящим в слизистой оболочке полости носа. На Международном консенсусе по диагностике и лечению ринита в 1994 году, была предложена классификация по этиологическому принципу. С 2008 г. Международной программой ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), которая была учреждена рабочей группой ВОЗ, принята классификация ринитов по фенотипам. Эта классификация остается актуальной сегодня по данным согласительных документов по проблеме аллергического ринита ICAR 2018 (International consensus statement on allergy and rhinology). Классификация основывается на патофизиологических механизмах развития ринитов разной этиологии. Как у взрослых, так и у детей ринит подразделяют на фенотипы: аллергический (персистирующий, интермиттирующий) и неаллергический [6]. В 2008 г. экспертной группой по диагностике неаллергического ринита и разработке основных критериев этого заболевания было определено 8 фенотипов: вазомоторный или идиопатический неаллергический ринит, атрофический ринит, сенильный ринит, медикаментозный ринит, гормональный ринит (включая ринит беременных), неаллергический ринит с эозинофильным синдромом, ринит, провоцирующийся пищей или алкоголем, назальная ликворея [8, 19, 38, 39].

Адекватная диагностика, своевременное и верное лечение и профилактика хронических форм ринита – актуальная проблема, ведь заболевания имеют схожие симптомы [3]. Требуется дифференциальная диагностика различных форм ринита, для верной постановки диагноза и выбора тактики лечения [5, 38].

Стойкие морфологические изменения в слизистой оболочке полости носа при хроническом рините вызывают гиперреактивность нейровегетативной и сосудистой систем и иммунологические изменения.

Характерные особенности патогенеза хронического аллергического ринита

Хронический аллергический ринит – это хронический воспалительный процесс в слизистой оболочке полости носа, который характеризуется IgE – опосредованным воспалением, при котором ежедневно за час и более проявляются хотя бы два из представленных симптомов: ринорея – выделения из носа, обструкция – заложенность носа, зуд в полости носа или чихание [25]. Главное звено патогенеза хронического аллергического ринита – это контакт с аллергеном, он вызывает выработку иммуноглобулина E, который фиксируется на тучных клетках слизистой оболочки полости носа. Происходит IgE-обусловленная дегрануляция тучных клеток, поздняя реакция эозинофилов, базофилов, Т-лимфоцитов, которые активируются интерлейкином – 4 и 5, что обуславливает воспалительный каскад аллергического ринита. Также хронический аллергический ринит происходит при помощи IgE-независимых механизмов. Существуют аллергены, способные напрямую приводить к активации клеток эпителия и запускать Th2-иммунный ответ, что ведет к воспалительной реакции дыхательных путей [17].

Доказано, что в эпителии слизистой оболочки полости носа пациентов с диагностированным аллергическим заболеванием верхних дыхательных путей происходят морфологические и функциональные изменения, это ведет к повышению десквамации, которая достигает глубокого некробиотического изменения с отторжением клеток или их пластов, метаплазии мерцательного эпителия с его заменой на многослойный плоский, что приводит к замедлению функционирования ресничек мерцательного эпителия, переход мерцательных клеток в секреторные. У больных с пыльцевым ринитом в своих работах 1978 года И. Теодор определил изменения мерцательного эпителия дегенеративного характера, которые включали уплощение клетки и увеличение ее размера, пикноз ядра, жировую дистрофию клеток, базофилию цитоплазмы. Позже в научных трудах появились сообщения об эффекте прайминга, который характеризуется продолжающимися назальными симптомами в течение длительного времени – до нескольких часов уже после контакта с аллергеном, что обусловлено реактивностью слизистой оболочки полости носа на фоне хронического воспаления. Эта реактивность обуславливает назальные симптомы в ответ на

контакт не только с аллергенами, но и с неаллергическими триггерами, такими как холодный воздух или резкие запахи. Данные изменения слизистой полости носа развиваются на фоне специфической и неспецифической гиперреактивности.

Аллергический ринит имеет форму сезонного или круглогодичного воспаления. Международными сообществами ЕААСИ/WAO (European Academy of Allergy and Clinical Immunology/ World Allergy Organization – Европейская академия аллергологов и клинических иммунологов/ Всемирная организация аллергологов), программой ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – аллергический ринит и его влияние на астму) в 2008, 2010 годах была предложена современная классификация аллергического ринита, в основе которой лежит длительность и тяжесть симптомов [24]. В течение последних лет в нашей стране активно применяется данная классификация, в которой аллергический ринит разделяется на персистирующий и интермиттирующий [13]. Основой в развитии симптомов аллергического ринита является аллергическая реакция, ведущими факторами которой являются ингаляционные аллергены, которые могут быть как сезонными, так и круглогодичными. К первым чаще относятся споры плесневых грибов и пыльца растений, ко вторым – аллергены домашних животных и клещи домашней пыли.

### **Характерные особенности патогенеза хронического вазомоторного ринита**

Хронический вазомоторный ринит – это хроническое заболевание, при котором под действием эндогенных или экзогенных факторов происходит назальная гиперреактивность и/или расширение сосудов носовых раковин, при этом не происходит иммунологических реакции, и воспалительный процесс не связан с эозинофилией. Природные факторы, такие как загрязненная окружающая среда, сильные запахи, перепады температуры и эндогенные факторы, наиболее частые из которых, гормональные изменения организма, стресс или длительный прием определенных лекарственных средств являются пусковыми факторами вазомоторного ринита [1].

Из-за лабильности и повышенного кровенаполнения сосудов носовых раковин при хроническом вазомоторном рините происходит затруднение носового дыхания и заложенность носа. Эти изменения обусловлены дисфункцией вегетативной нервной системы и чаще происходят не только в автономной нервной системе полости носа, но и протекает общая вегетососудистая дистония. Все механизмы, которые участвуют в развитии хронического вазомоторного ринита до конца не известны. С 1950 г. ведущая патогенетическая роль отводилась повышенной активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Результатами исследований последних лет стала информация, что основой патогенеза хронического вазомоторного ринита – это сниженный тонус симпатической нервной системы. Поэтому, по последним данным научных исследований, сделан вывод, что при хроническом вазомоторном рините происходит нарушение баланса между двумя отделами вегетативной нервной системы, из-за повышенного тонуса одного или сниженного тонуса другого ее отдела. До сих пор точно не ясно, какой фактор может вызывать этот патологический процесс в слизистой полости носа и дисбаланс в нервной системе. Чаще всего развитие хронического вазомоторного ринита начинается после перенесенного накануне респираторного заболевания [10]. Провоцирующие неспецифические факторы, которые приводят к появлению вегетативной дисфункции, это табачный дым, прием алкоголя, резкие запахи, резкая смена температуры вдыхаемого воздуха, поллютанты, озон. К основному неспецифическому триггеру вазомоторного ринита относится холодный воздух. Несколько исследователей доказали, что повышение содержания озона во вдыхаемом воздухе приводило к нарушению эпителия, повышенной проницаемости сосудов, миграции тучных клеток и лейкоцитов в слизистую полости носа, стимуляции выработки медиаторов, таких как субстанция Р, нейрокинин А, которые могут формировать назальную гиперреактивность, обуславливая симптомы хронического вазомоторного ринита. Появление симптомов вазомоторного ринита могут вызываться такими механическими факторами, как травма носа, включая хирургическую, усиленное высмаркивание, форсированный выдох через нос, деформированная перегородка носа, особенно, если острая часть перегородки находится в постоянном контакте с латеральной стенкой полости носа. Следствием дисбаланса вегетативной нервной системы является гастроэзофагеальный рефлюкс, ряд авторов отмечает его связь с вазомоторным ринитом [10]. Затруднение носового дыхания, достигающее до полной обструкции, или переменная заложенность

то одной, то другой половины носа – наиболее частые проявления хронического вазомоторного ринита. К этим симптомам чаще всего добавляются водянистые или слизистые выделения из носа. Из-за увеличенных носовых раковин полости носа, нарушенное дыхание через нос вызывает отрицательное влияние на работу сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем человека.

Характерные особенности патогенеза хронического атрофического ринита

Атрофический ринит – упорно протекающее заболевание, которое характеризуется прогрессирующим истончением слизистой оболочки носа и костного остова носовых раковин, парадоксальным ощущением заложенности носа в сочетании с патологически широкими новыми ходами [16, 27, 31, 34].

Публикаций, которые посвящены проблемам патогенетического механизма в развитии атрофического ринита, крайне мало. По данным исследований ряда авторов, именно нарушение функционирования мерцательного эпителия слизистой полости носа играет ключевую роль в патогенезе этого заболевания. Секрет, покрывающий респираторный тракт, и железы слизистой полости носа участвуют в механизмах очищения полости носа. Вязкость слизи, вырабатываемой железистыми клетками, влияет на скорость движения ресничек, вызывая замедление ритма работы мерцательного эпителия. При нормальном соотношении бокаловидных клеток к мерцательным клеткам их количество представлено как 1:5. При преобладании бокаловидных клеток, что характерно для хронического атрофического ринита, происходит увеличение количества слизи. В своих работах G.J. Garcia et al. отводили главную патофизиологическую роль в развитии атрофического ринита избыточному испарению с поверхности слизистой оболочки, которое было связано с уменьшением площади поверхности слизистой [15, 26].

Работы разных лет ученых об особенностях кровообращения слизистой полости носа при атрофическом рините достаточно противоречивы. D. Liu et al. исследовали при помощи лазерной доплерографии кровотока слизистой полости носа у больных с подтвержденными хроническими атрофическим, аллергическим и катаральным ринитами. Во всех трех группах данного исследования было обнаружено снижение кровотока [28]. Но M. Vende, изучавший скорость вымывания  $^{133}\text{Xe}$  у пациентов с диагностированной озоной, не увидел отличий от нормы и в дополнение описал классическую реакцию в виде уменьшения кровотока при местном использовании оксиметазолином. В ходе этого исследования автору пришло понимание, что основная причина изменения атрофического характера в слизистой полости носа было не нарушенное кровообращение, а какие-то иные факторы. В исследованиях В.Н. Колесникова и Н.В. Бойко описано изменение носовой резистентности при физической нагрузке у пациентов с хроническим атрофическим ринитом, которая проявляется как снижение реактивности сосудов полости носа. Помимо склероза кавернозных сосудов и артериальных стенок С.З. Пискуновым и соавт. в 2002 г. были обнаружены миоинтимальные и интимальные утолщения в кавернозной ткани, крупные фиброзно-мышечные и фиброзные структуры в виде каналов или полипов, описано наличие артерий, которые имели многоканальный просвет, образующийся за счет сферических и кольцевидных фиброзных структур. Данные изменения в морфологии приводят к пониженной чувствительности сосудов слизистой полости носа к котехоламинам, которые высвобождаются при физической нагрузке.

В своих работах P. Sauwenberg еще в 1979 г. подчеркивал важность изменений сосудистой системы слизистой полости носа, называл их главным патогенетическим механизмом развития хронического атрофического ринита. Нарушение состояния слизистой оболочки полости носа, её микроциркуляции вызывает чаще всего атеросклероз, который способствует развитию и ишемической болезни сердца, и гипертонической болезни. Как пациентов с данными заболеваниями становится больше, так же возрастает и количество пациентов с диагностированным хроническим ринитом. Важное значение в патогенезе хронического ринита отводится нарушению кровоснабжения слизистой полости носа, которое происходит в связи с возрастными изменениями [9]. Также в развитии атрофического ринита играют роль такие заболевания, как эмфизема легких, порок сердца, опухоли органов грудной полости, затрудняющие кровообращение в слизистых оболочках дыхательных путей [16].

По причине возникновения хронический атрофический ринит может быть первичным и вторичным [23]. Ученые в своих работах отмечают, что симптомы этих двух этиологически разных форм заболевания одинаковые [15]. В научных работах на протяжении десятилетий ученые пытаются определить теории этиологии первичной формы этого заболевания [21, 30, 36,

37]. Причины вторичного атрофического ринита множество, ученые подразделяют их на эндогенные и экзогенные. К эндогенным причинам развития атрофического ринита относятся гормональные нарушения, авитаминозы, алиментарная дистрофия, аутоиммунные процессы, сифилис, гранулематоз Вегенера, синдром Шегрена, туберкулез и возрастные изменения [15, 27]. Вредные условия труда, экологические и климатические факторы и механическое воздействия являются экзогенными пусковыми механизмами в развитии хронического атрофического ринита [15]. Разнообразные промышленные пыли, её размер, физико-химические свойства, состав, токсичность и способности адсорбироваться на слизистой полости носа формируют стойкие патоморфологические изменения слизистой полости носа [4]. Доказано, что процесс степень атрофии в слизистой оболочке полости носа зависит от длительности работы во вредных условиях производства [15, 27]. Есть данные о возникновении атрофии слизистой полости носа, возникающие в результате травмы, в том числе, хирургической – после оперативных вмешательств. Особенно высокий фактор риска возникновения атрофического процесса в слизистой полости носа при хирургическом лечении онкологических процессов полости носа и околоносовых пазух, дополненным лучевой терапией.

По характеру распространенности атрофия может быть диффузной или локальной. При осмотре полости носа пациента с хроническим атрофическим ринитом отмечается сухая слизистая полости носа с лаковым блеском, в прогрессирующей стадии появляются засохшие корочки слизи, со временем объем полости увеличивается, при этом пациенты отмечают затрудненность дыхания через нос [27]. Следствием атрофических изменений являются частые кровотечения из носа. При распространении процесса атрофии на обонятельную зону развивается anosmia или гипосмия, иногда больные жалуются на неприятный запах [27, 35]. Имеющиеся сегодня диагностические мероприятия на раскрывают все механизмы нарушений функциональной активности слизистой оболочки полости носа при хроническом атрофическом рините.

Стоит отметить значимость нарушения носового дыхания в патогенезе развития многих заболеваний придаточных пазух носа, уха, горла, нижних дыхательных путей, пищеварительной, сердечно-сосудистой и других систем [7]. В литературе описаны последствия и осложнения атрофического ринита: перфорация носовой перегородки, седловидная деформация носа, хронический риносинусит, атрофический фарингит, ларингит, дакриоцистит. Чаще всего атрофический ринит сопровождается атрофическим фарингитом и ларингитом. Атрофический ринит с частыми и длительно протекающими обострениями значительно ухудшает качество жизни больных, обуславливает нарушения трудоспособности.

Хронический атрофический ринит имеет гистопатологические особенности, которые дают возможность отличить его от других форм хронического ринита [20, 32]. Гистопатологически наблюдается потеря цилиндрического эпителия и характерная плоскоклеточная метаплазия наряду с хроническим воспалительным изменением с последующим утолщением и фиброзом нижележащих структур. При атрофическом рините в эпителии наблюдаются участки метаплазии с переходом от обычного мерцательного столбчатого эпителия к ороговевающему плоскому эпителию. Исследования показывают, что плоскоклеточная деформация возникает задолго до появления клинических симптомов. Плоскоклеточная метаплазия слизистой оболочки носа является характерным признаком атрофического ринита и встречается более чем в 80% случаев [22, 33]. Известно, что любая плоскоклеточная метаплазия выстилающего эпителия является предвестником злокачественных изменений.

В настоящий момент подчеркивается причинно-следственная связь между атрофическим ринитом и возникновением злокачественного новообразования при атрофическом рините. Современной литературы, посвященной атрофическому риниту очень мало. Патогенетические факторы, которые могут способствовать спонтанной неоплазии при атрофическом рините, не понятны до конца. Ряд авторов в своих работах описывают гипотетические обоснования причин связи хронического атрофического ринита и канцерогенеза слизистой полости носа. Клиренс слизи при атрофическом рините задерживается из-за потери ресничек и происходит увеличение вязкости слизи. У здорового человека вдыхаемые канцерогены окружающей среды задерживаются в слое слизи дыхательных путей и выводятся за счет действия ресничек. Поскольку мукоцилиарный аппарат при атрофическом рините поврежден, вдыхаемые канцерогены могут оставаться в контакте с носовым эпителием в течение более длительного времени, вызывая неоплазию. Вторая теория возникновения злокачественной трансформации слизистой полости носа при хроническом

атрофическом рините связана с предположением, что этиологическим фактором при атрофическом рините является дефицит витамина А и эстрогена, что является фактором риска развития онкологии [32].

По данным литературы последних пяти лет, заболеваемость злокачественными опухолями полости носа и придаточных пазух носа составляет от 0,3 до 3,5 на 100 тыс. населения в год. Рак слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух носа в структуре онкологической заболеваемости составляет 1-4%. По данным исследований около 90% пациентов попадают на лечение только на III-IV стадии заболевания. Пятилетняя выживаемость составляет не более 30-49%. Проблема тактики предопухолевых заболеваний и ранней диагностики рака на сегодняшний день окончательно не имеют решения [12].

## Выводы

Ежегодно в нашей стране и во всем мире наблюдается рост заболеваемости хроническими ринитами, тенденции к уменьшению количества больных этой патологией нет. Проведя анализ литературных данных, можно выделить, что наиболее часто встречается хронический аллергический ринит, из неаллергических ринитов наиболее частой встречающейся формой является вазомоторный ринит, реже выявляется атрофический ринит. Ряд авторов рассматривает хронический атрофический ринит как предраковое заболевание.

Из-за неточности в постановке диагноза, что связано с затрудненной диагностикой, пациенты могут получать неоправданные лечебные назначения. И хотя на сегодняшний день при осмотре пациента лор-врач использует эндовидеомикроскопическую технику, позволяющую визуально оценить морфологические изменения полости носа, остаются проблемными выявление и оценка функционального состояния полости носа. В связи с этим актуально определить доступные, надежные и малоинвазивные маркеры для мониторинга больных хроническим ринитом и определения групп риска.

Необходима оптимизация формирования групп онкологического риска у больных хроническим атрофическим ринитом, поиск новых прогностических критериев, отражающих необратимость дисрегенераторных изменений, завершающихся развитием опухолевого процесса и определяющих прогноз течения заболевания.

## Литература (references)

1. Абдулкеримов З.Х., Абдулкеримов Х.Т., Карташова К.И. и др. Обоснование применения метода динамической коррекции активности симпатической нервной системы в лечении хронического вазомоторного ринита // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т.20, №3-3. – С. 8-12. [Abdulkerimov Z.KH., Abdulkerimov K.H., T Kartashova K.I. i dr. *Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik*. Tavrishesky medico-biological bulletin. - 2017. – V.20, N3-3. – P. 8-12. (in Russian)]
2. Бодня О.С., Ненашева Н.М. Антигистаминные препараты 2-го поколения при аллергическом рините: опыт реальной клинической практики // Русский Медицинский Журнал. – 2019. – №3. – С. 45-46. [Bodnia O.S., Nenasheva N.M. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2019. – N3. – P. 45-46. (in Russian)]
3. Бойко Н.В., Колесников В.Н., Левченко Е.В. Статистика причин затруднения носового дыхания // Российская ринология. – 2007. - №2. – С. 25. [Boiko N.V., Kolesnikov V.N., Levchenko E.V. *Rossiiskaia rinologiya*. Russian rhinology. – 2007. – N2. – P. 25. (in Russian)]
4. Власова Е.М., Вознесенский Н.К., Алексеев В.Б. и др. Условия развития и особенности течения заболеваний органов дыхания у плавильщиков титановых сплавов // Гигиена и санитария. – 2018. –Т.97, №1. - С. 65-69. [Vlasova E.M., Voznesenskii N.K., Alekseev V.B. i dr. *Gigiena i sanitariia*. Hygiene and sanitation. - 2018. – V.97, N1. – P. 65-69. (in Russian)]
5. Долина И.В. Дифференциальная диагностика неспецифических ринитов // Медицинский журнал. – 2012. – №4(42). – С. 12-17. [Dolina I.V. *Meditsinskii zhurnal*. Medical journal. – 2012. – N4(42). – P. 12-17. (in Russian)]
6. Карпова Е.П., Бараташвили А.Д. Фенотипическая классификация ринитов и основные принципы терапии // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – №8. – С. 33-34. [Karpova E.P.,

- Baratashvili A.D. *Russkij medicinskij zhurnal*. Meditsinskoe obozrenie. Russian medical journal. Medical Review. 2019. – N8. – P. 33-34. (in Russian)]
7. Колесников В.Н. Совершенствование диагностики вазомоторного, аллергического, атрофического ринитов и патологии носового клапана: Автореф.дисс. канд. мед. наук. – М., 2008. – 22 с. [Kolesnikov V.N. *Sovershenstvovanie diagnostiki vazomotorogo allergicheskogo atroficheskogo rinitov i patologii nosovogo klapana (kand. dis.)*. Improving the diagnosis of vasomotor, allergic, atrophic rhinitis and nasal valve pathology (Author's Abstract of the Candidate Thesis). – Moscow, 2008. – 22 p. (in Russian)]
  8. Крылова Т.А., Завалий М.А., Балабанцев А.Г. Дифференциальная диагностика аллергического и неаллергического хронического ринита // Практическая медицина. – 2015. - №2-2(87) – С. 13-18. [Krylova T.A., Zavaliy M.A., Balabantsev A.G. *Prakticheskaja meditsina*. Practical medicine. – 2015. – N2-2(87). – P. 13-18. (in Russian)]
  9. Ланцов А.А., Лавренкова Г.В. Особенности микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости носа у лиц старших возрастных групп // Вестник оториноларингологии. – 1990. - №1. – С 44-47. [Lantsov A.A., Lavrenkova G.V. *Vestnik otorinolaringologii*. Otorhinolaryngology Bulletin. – 1990. – N1. – P. 44-47. (in Russian)]
  10. Лопатин А.С., Варвянская А.В. Вазомоторный ринит: патогенез, клиника, диагностика и возможности консервативного лечения // Пульмонология и аллергология. – 2007. – №2(25). – С. 33-38. [Lopatin A.S., Varvianskaia A.V. *Pulmonologiya i allergologiya*. Pulmonology and Allergology. – 2007. – N2(25). – P. 33-38. (in Russian)]
  11. Лопатин А.С., Варвянская А.В. Вазомоторный ринит: патогенез, клиника, диагностика и возможности консервативного лечения // Consilium Medicum. – 2008. – Т.10., №3. – С. 114-118. [Lopatin A.S., Varvianskaia A.V. *Consilium Medicum*. Consilium Medicum. – 2008. – V.10, N3. – P. 114-118. (in Russian)]
  12. Минкин А.У. Комплексная диагностика и лечение предраковых заболеваний и злокачественных опухолей верхней челюсти, полости носа и придаточных пазух: Автореф.дисс. докт. мед. наук.- Архангельск, 2005. – 14 с. [Minkin A.U. *Kompleksnaja diagnostika i lechenie predrakovykh zabolevanii i zlokachestvennykh opukholei verkhnei cheliusti polosti nosa i pridatochnykh pazukh (doct.. dis.)*. Complex diagnostics and treatment of precancerous diseases and malignant tumors of the upper jaw, nasal cavity and paranasal sinuses (Author's Abstract of the Doctor Thesis). – Archangelsk, 2005. – 14 p. (in Russian)]
  13. Ненашева Н.М. Достижение контроля аллергического ринита с помощью ступенчатой терапии // Эффективная Фармакотерапия. – 2015. – №29. С. 14-22. [Nenasheva N.M. *Effektivnaja Farmakoterapiia*. Effective Pharmacotherapy. – 2015. – N29. – P. 14-22. (in Russian)]
  14. Савлевич Е.Л., Козлов В.С., Жарких М.А. и др. Анализ современных схем лечения хронического ринита по данным амбулаторной службы поликлиник Москвы // Медицинский совет. – 2017. – №16. – С. 60-67. [Savlevich E.L., Kozlov V.S., Zharkikh M.A. i dr. *Meditsinskii sovet*. Medical advice. – 2017. – N16. – P. 60-67. (in Russian)]
  15. Смбалян А.С., Вахрушев С.Г., Ермайкина Е.А. Патогенетические аспекты перцептивных расстройств функции обоняния у пациентов с атрофическим ринитом // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №6. С. 109. [Smbatian A.S., Vakhrushev S.G., Ermaikina E.A. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. Modern problems of science and education. – 2016. – N6. – P. 109. (in Russian)]
  16. Степанов Е.Н. Роль нарушения микроциркуляции слизистой оболочки полости носа в патогенезе различных форм хронического ринита // Практическая медицина. – 2011. – №3. – С. 11. [Stepanov E.N. *Prakticheskaja meditsina*. Practical medicine. – 2011. – N3. – P. 11. (in Russian)]
  17. Трушенко Н.В. Аллергический ринит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение // Астма и аллергия. – 2014. – №1. – С. 3-9. [Trushenko N.V. *Astma i allergiya*. Asthma and allergies. – 2014. – N1. – P. 3-9. (in Russian)]
  18. Тулебаев Р.К., Кабылденова Г.А. Профилактика патологии носа и околоносовых пазух у горнорабочих золотодобывающего производства // Российская оториноларингология. – 1998. – №2. – С. 75-76. [Tulebaev R.K., Kabyldenova G.A. *Rossiiskaia otorinolaringologiya*. Russian otorhinolaryngology. – 1998. – N2. – P. 75-76. (in Russian)]
  19. Bernstein J.A. Allergic and mixed rhinitis: Epidemiology and natural history // Allergy and Asthma Proceedings. – 2010. – V.31. – P. 365-369.
  20. Bist S.S., Bisht M., Purohit J.P., Saxena R. Study of Histopathological Changes in Primary Atrophic Rhinitis. International Scholarly Research Notices Otolaryngology. – 2011 – V.2011. – P. 3.
  21. Bist S.S., Bisht M., Purohit J.P. Primary atrophic rhinitis: a clinical profile, microbiological and radiological study // International Scholarly Research Notices Otolaryngology. – 2012. – V.2012. – P. 6.
  22. Chen H.S. Desquamation and squamotransformation of rhinomucosa as a prodromal sign of atrophic rhinitis // Journal of Otorhinolaryngology and Its Related Specialties. – 1984. – V.46, N6 – P. 327-328.
  23. Dutt S.N., Kameswaran M. The aetiology and management of atrophic rhinitis // The Journal of Laryngology & Otology. – 2005. – V.119, N1. – P. 843-852.



24. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // *Allergy*. – 2008. – V.63, N.86. – P. 8-160.
25. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – V.140, N86. – P. 950-958.
26. Garsia G.P., Bailie N., Martins D.A. Atrophic rhinitis: a CFD study of air conditioning in the nasal cavity // *Journal of Applied Physiology*. – 2007. – V.103, N3. – P. 1082-1092.
27. Hildenbrand T., Weber R.K., Brehmer D. Rhinitis sicca, dry nose and atrophic rhinitis: a review of the literature // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2011. – V.268, N1. – P. 17–26.
28. Liu D., Zhao Y., Zhou Y. Laser Doppler flowmetry for evaluation of nasal mucosa, microcirculation // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. – 1994. – V.29, N6. – P. 366-367.
29. Mehrotra R.S.J., Kawatra M., Gupta S.C., Mangal S. Pre and post-treatment histopathological changes in Atrophic rhinitis // *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. – 2005. – V.48, N3. – P. 310–313
30. Miyamoto K., Nishimura M. Nasal dryness discomfort in individuals receiving dry oxygen via nasal cannula // *Respiratory Care*. – 2008. – V.53, N4. – P. 503-504.
31. Moore E.J., Kern E.B. Atrophic rhinitis: a review of 242 cases // *American Journal of Rhinology*. – 2001. – V.15, N6. – P. 355-361.
32. Raveenthiran V. On the risk of carcinomatous change in atrophic rhinitis // *The Journal of Laryngology & Otology*. – 2005. – V.121, N9. – P. 907.
33. Raveenthiran V. Pre-cancerous changes in the nasal mucosa of atrophic rhinitis: a preliminary report // *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. – 2005. – V.57, N1. – P. 28–29.
34. Mishra S., Shukla N.M., Verma V., Mishra S.C. et al. Olfaction in Primary Atrophic Rhinitis and Effect of Treatment // *OTO Open*. – 2020. – V.4, N3. – P. 1-8.
35. Settupane R.A., Charnock D.R. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2007. – N19. – P. 23-34.
36. Dutt S.N., Kameswaran M. The aetiology and management of atrophic rhinitis // *The Journal of laryngology and otology*. – 2005. – V.119, N11. – P. 843-852.
37. Nagalotimath U.S., Naveen K., Puranik R.B. et al. Role of Histopathology in Differentiating Primary Atrophic Rhinitis from Atrophic Stage of Rhinoscleroma // *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. – 2017. – V.69, N1. – P. 62-66.
38. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Kaliner M.A. Classification of nonallergic rhinitis syndromes with a focus on vasomotor rhinitis, proposed to be known henceforth as nonallergic rhinopathy // *World Allergy Organization Journal*. – 2009. – V.2. – P. 98-101.
39. Wilson K.F., Spector M.E., Orlandi R.R. Types of rhinitis // *Otolaryngologic Clinics of North America*. – 2011. – V.44., N3. – P. 55-59.

### Информация об авторах

*Смирнова Ольга Валентиновна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией клинической патофизиологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленного подразделения федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук». E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

*Гончарова Наталья Сергеевна* – аспирант Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленного подразделения федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук». E-mail: nzelenyk@gmail.com

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-441-006.5

3.1.6 Онкология, лучевая диагностика

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.18

**ВОЗМОЖНОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОД УЛЬТРАЗВУКОВОЙ НАВИГАЦИЕЙ**© Соловьев В.И.<sup>1</sup>, Карташева Т.И.<sup>2</sup>, Семкина Е.Н.<sup>2</sup>, Зуй В.С.<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Смоленский областной онкологический диспансер, 214000, Россия, Смоленск, ул. Маршала Жукова 19*Резюме*

**Цель.** Сравнить результаты тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) под ультразвуковой (УЗ) навигацией с последующим цитологическим исследованием полученного аспирата с заключением послеоперационного гистологического исследования.

**Методика.** Проведен анализ результатов УЗИ обследования щитовидной железы и хирургического лечения 383 пациентов со злокачественными и узловыми образованиями щитовидной железы (ЩЖ) за 3-летний период (2018-2020 гг.). Данные тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии и интраоперационного исследования были сопоставлены с результатами гистологического исследования операционного материала.

**Результаты.** При обследовании только у 25% (383 из 1522) было проведено цитологическое исследование под УЗ-навигацией, которое у 27,2% (104 пациента) оказалось информативным - было установлено злокачественное новообразование (ЗНО). Из них 39,4% (41 человек) получили оперативное лечение в ОГБУЗ «СООКД», 60,6% за пределами онкодиспансера.

Ложноположительные результаты цитологических заключений по раку щитовидной железы имелись у 5 (12,2%) пациентов, ложноотрицательные результаты – у 6 (14,6%) пациентов, а подозрений на рак у 5 (12,2%). Интраоперационное цитологическое исследование позволило улучшить результаты диагностики и верифицировать злокачественную опухоль еще у 5 пациентов с раком ЩЖ. Совпадение данных до интраоперационной диагностики с послеоперационным плановым гистологическим исследованием составили при раке щитовидной железы – 73,1%.

**Заключение.** Проведенное исследование подтвердило, что до настоящего времени существуют трудности в дооперационной верификации щитовидной железы даже под УЗ-навигацией.

Комплексное применение дооперационной тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии щитовидной железы с УЗ-навигацией и с последующим обязательным интраоперационным цитологическим исследованием способствовали улучшению качества диагностики РЩЖ и позволили выбрать оптимальный вид и объем хирургического лечения.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, узловые образования щитовидной железы, тонкоигольная аспирационная биопсия, ультразвуковая навигация

**POSSIBILITIES OF MORPHOLOGICAL VERIFICATION OF THYROID NODULES UNDER ULTRASOUND NAVIGATION**Solovyev V.I.<sup>1</sup>, Kartysheva T.I.<sup>2</sup>, Semkina E.N.<sup>2</sup>, Zuy V.S.<sup>1</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical Academy, 214019, Krupskaya str., 28, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Smolensk regional oncology dispensary, 214000, M.Zhukova str., 19, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** To compare the results of fine needle aspiration puncture biopsy under ultrasound navigation with subsequent cytological examination of the resulting aspirate with the conclusion of a postoperative histological examination.

**Methods.** The analysis of the results of ultrasound examination of the thyroid gland and surgical treatment of 383 patients with malignant and nodular formations of the thyroid gland for a 3-year period

(2018-2020) was performed. The data of fine needle aspiration puncture biopsy and intraoperative examination were compared with the results of histological examination of the surgical material.

**Results.** Upon examination, only 25% (383 out of 1522) underwent a cytological examination under ultrasound navigation, which were informative in 27,2% (104 patients) - a malignant neoplasm was established. Of these, 39,4% (41 people) received surgical treatment in the Smolensk regional oncology dispensary, 60,6% outside the oncological dispensary.

False positive results of cytological conclusions on thyroid cancer were received in 5 (12,2%) patients, false negative results – in 6 (14,6%) patients, and suspicions cancer in 5 (12,2%). The resemblance coincidence of pre- and intraoperative diagnostic data with postoperative planned histological examination was in 73,1% for thyroid cancer.

**Conclusion.** The conducted study confirmed difficulties in preoperative verification of the thyroid gland even under ultrasound navigation.

The complex application of preoperative fine needle aspiration puncture biopsy of the thyroid gland with ultrasound navigation followed by mandatory intraoperative cytological examination contributed to the accuracy of diagnosis of prostate cancer and choice of the optimal type and extent of surgical treatment.

*Keywords:* thyroid gland, fine needle aspiration biopsy, ultrasound navigation

## Введение

Проблема диагностики рака щитовидной железы не утратила своей актуальности. Вопрос заболеваемости раком щитовидной железы в значительной степени актуален и в Смоленской области. За последние двадцать лет заболеваемость раком щитовидной железы в среднем в нашей стране увеличилась с 5,1 до 9,5 на 100 000 населения, прирост – 58,2% (а в Смоленской области увеличилась с 2,2 до 3,4 на 100 000 населения). Женщины оказались в 3-5 раз чаще подвержены этому заболеванию. Ежегодный темп роста рака щитовидной железы в Орловской, Белгородской, Липетской и Рязанской областях составил больше 20% [1, 2].

Узловой зоб – самая частая патология ЩЖ. Наличие узла в ЩЖ всегда является источником беспокойства для больного и серьезной диагностической задачей для врача. Узловой зоб наблюдается несравненно чаще, чем РЩЖ, и составляет от 4 до 10% среди всего взрослого населения [3, 7, 9]; при этом у женщин старше 45 лет узлы в ЩЖ можно рассматривать как возрастную патологию.

Диагностикой и лечением узловых образований ЩЖ занимаются не только онкологи, но и эндокринологи, терапевты, хирурги общего профиля, а также широко применяются ультразвуковые методы исследования.

Диагностика РЩЖ на уровне общелечебной сети низка: более чем у 60% больных РЩЖ устанавливается диагноз «узловой зоб»; у 80% больных выполняется неадекватная операция типа энуклеации/резекции доли ЩЖ [4, 10].

При дифференциальной диагностике обязательно применение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) с УЗ-навигацией и последующим цитологическим исследованием. ТАБ, выполняемая под визуальным ультразвуковым контролем, позволяет получить адекватный цитологический материал из непальпируемых образований в щитовидной железе и зон интереса в пальпируемых узлах. В многочисленных исследованиях как зарубежных, так и отечественных авторов показано, что ТАБ с цитологическим исследованием является важнейшим компонентом комплексного обследования пациентов с тиреоидной патологией, с высокой чувствительностью метода (95%) в выявлении злокачественности процесса [5].

До настоящего времени дифференциальная диагностика узловых образований ЩЖ далека от совершенства.

Как цитологическое, так и гистологическое исследование опухолей щитовидной железы весьма специфическое и трудоемкое занятие. Необходимо сопоставить от 11 до 13 различных параметров для определения морфологической принадлежности опухоли. Правильно выставленный диагноз предопределяет объем операции, необходимость лучевой и химиотерапии. С учетом того, что щитовидная железа является эндокринным органом влияет на возникновение и тяжесть осложнений при специальном лечении.

Несмотря на успехи в развитии современных методов исследования до настоящего времени отмечаются трудности в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной

железы. РЦЖ удается верифицировать до операции лишь в 30-70% наблюдений. Возможности цитологического исследования определяются качеством материала, получаемого при ТАБ, правильностью приготовления и окраски препаратов, и квалификацией, и опытом цитолога. Таким образом, совпадение данных по РЦЖ на основании дооперационной ТАПБ и послеоперационного гистологического заключения варьирует в широких пределах и составляет 40,8 – 90% [4, 9].

Целью работы явилось сравнение результатов тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии с УЗ-навигацией с заключениями послеоперационного гистологического исследования.

### Методика

Проведен анализ результатов УЗИ обследования щитовидной железы и хирургического лечения 383 пациентов со злокачественными и узловыми образованиями щитовидной железы за 3-летний период (2018-2020 гг.). Данные тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии и интраоперационного исследования были сопоставлены с результатами гистологического исследования операционного материала.

Таблица 1. Распределение больных с опухолями щитовидной железы по полу и возрасту (2018-2020гг.) (n=383)

Год	Всего	Муж.		Жен.		До 18 лет		19-30 лет	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
2018	117	33	28,2	84	71,8	8	6,8	9	7,7
2019	136	47	34,6	89	65,4	11	8,1	12	8,8
2020	130	34	26,2	96	73,8	11	8,5	13	10,0
Итого	383	114	29,8	269	70,2	30	7,8	34	8,9

Продолжение таблицы 1 (n=383)

Год	Всего	31-40 лет		41-50 лет		51-60 лет		Старше 60 лет	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
2018	117	24	20,5	37	31,6	28	23,9	11	9,4
2019	136	23	16,9	29	21,3	34	25,0	27	19,9
2020	130	27	20,8	30	23,1	35	26,9	14	10,8
Итого	383	74	19,3	96	25,1	97	25,3	52	13,6

Женщин было 269 (70,2%), мужчин 114 (29,8%), возраст пациентов варьировал от 18 до 80 лет, в среднем 51,5 года (табл. 1).

Таблица 2. Распределение больных с опухолями щитовидной железы по полу и занятости (2018-2020гг.) (n=383)

Год	Всего	Муж.		Жен.		Работающие		Не работающие	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
2018	117	33	28,2	84	71,8	65	55,6	52	44,4
2019	136	47	34,6	89	65,4	81	59,6	55	40,4
2020	130	34	26,2	96	73,8	77	59,2	53	40,8
Итого	383	114	29,8	269	70,2	223	58,2	160	41,8

ТАБ проводилась в амбулаторных условиях после получения информированного согласия пациента и под непрерывным ультразвуковым контролем. Для обеспечения безопасности и точности ТАБ проводился контроль перемещения пункционной иглы на протяжении всей манипуляции, а также документирование на снимке участка взятия биопсии.

41 (10,7%) пациент госпитализирован в хирургическое отделение в плановом порядке, 63 пациента (16,4%) получили хирургическое лечение за пределами онкодиспансера, 279 (72,8%) пациентов направлены по месту жительства с рекомендацией наблюдения у эндокринолога (узловой/многоузловой зоб и т.д.). Обследование включало в себя: осмотр, общеклинические анализы крови и мочи, расширенный биохимический анализ крови, УЗИ щитовидной железы, исследования уровня гормонов ЩЖ (Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, ТТГ). Всем пациентам выполняли пункционную аспирационную биопсию под УЗ-навигацией с последующим цитологическим исследованием пунктатов.

Для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии под ультразвуковым контролем (УЗ-ТПАБ) из щитовидной железы мы использовали высокочастотные датчики линейного сканирования (5-12 МГц). При обнаружении очага поражения в тиреоидной паренхиме датчик устанавливали над этим участком. Обычно использовали проекции сканирования, ориентированную вдоль горизонтальной плоскости шеи (поперечный срез). Датчик перемещаем в участок, максимально приближенный к очагу поражения. Затем фиксируем его левой рукой, а правой – выполняем пункцию. Для этого добиваемся отчетливого изображения очага поражения на экране монитора. Перед введением пункционной иглы мы рекомендуем применять методический прием, позволяющий добиться уменьшения расстояния между поверхностью датчика и очагом поражения. С этой целью следует произвести легкое надавливание биопсийной иглой или проводником в месте будущей пункции. Это приводит к смещению кожи и очага поражения. Смещение последнего хорошо регистрируется на экране монитора. При обнаружении участка кожи, наиболее приближенного к очагу поражения выполняем пункцию. Для чего используем одноразовый шприц, в нем создаем оптимальный вакуум. На его высоте совершаем 2-3 поступательных движений иглой в очаге поражения. Кончик иглы на экране монитора визуализируется в виде ярко светящейся точки или полоски. При поступлении в канюлю иглы первых порций аспирата постепенно уменьшаем вакуум в шприце до нулевой отметки. Аспират, находящийся в игле и канюле, выдуваем на предметное стекло, для последующего его цитологического анализа.

После дообследования 41 пациенту (10,7%) выполнены оперативные вмешательства разного объема (табл. 3).

Таблица 3. Распределение больных с опухолями щитовидной железы по объему хирургического вмешательства (2018-2020гг.) (n=41)

Год	Количество оперированных пациентов		Гемитиреоидэктомия		Тиреоидэктомия		Субтотальная резекция щитовидной железы	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2018	15	36,6	7	46,7	5	33,3	3	20,0
2019	18	43,9	7	38,9	9	50,0	2	11,1
2020	8	19,5	4	50,0	3	37,5	1	12,5
Всего	41	100	18	43,9	17	41,4	6	14,7

Гемитиреоидэктомией было выполнено 43,9%, тиреоидэктомией – 41,4%, а субтотальных резекций щитовидной железы – 14,7% случаев. Операционный материал подвергался интраоперационному цитологическому исследованию и последующему плановому гистологическому исследованию. Полученные результаты сопоставлялись.

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

ТАБ под УЗ-навигацией оказалось информативным в 375 случаях из 383 или в 97,9%. У 8 (2,1%) пациентов после ТАПБ в аспирате выявлено недостаточное количество клеточного материала с наличием бесструктурных масс и эритроцитов (табл.4).

Таблица 4. Результаты дооперационного цитологического исследования у пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы (2018-2020гг.) (n=383)

Морфологическая структура заболевания	Число пациентов	
	Абс.	%
Рак щитовидной железы	104	27,2
Подозрение на рак щитовидной железы	5	1,4
Аденома щитовидной железы	31	8,1
Фолликулярная опухоль	17	4,4
Коллоидный узел	166	43,1
Содержимое кисты	18	4,8
АИТ узловая форма	30	7,9
Тиреоидит де Корвена	2	0,6
Тиреоидит Риделя	2	0,4
Нерепрезентативный материал	8	2,1
Всего	383	100

Чувствительность цитологического исследования составила 91,2%. Точность методики составила 81,2%.

При послеоперационном гистологическом исследовании РЩЖ подтвердился у 36 (87,8%) из 41 больных (табл. 5).

Таблица 5. Результаты гистологического исследования узловых образований щитовидной железы (2018-2020гг.) (n=41)

Морфологическая структура заболевания	Число пациентов	
	Абс.	%
Высокодифференцированные формы рака	24	29,3
Низкодифференцированные формы рака	12	58,6
Узловой коллоидный зоб	1	2,4
Аденомы щитовидной железы	3	7,3
Аутоиммунный тиреоидит	1	2,4
Всего	41	100

Ложноотрицательные ответы даны в 5-ти случаях (12,1%). Специфичность составила 87,1%. Ложноположительные результаты даны в 6-ти случаях (14,6%).

У значительной части были высокодифференцированные формы РЩЖ, что затрудняло цитологическую оценку биоптата. Из 5 (12,1%) больных, у которых предоперационная верификация РЩЖ не была подтверждена послеоперационным гистологическим исследованием: у 1 (2,4%) больного при гистологическом исследовании был диагностирован аутоиммунный

тиреоидит, у 3 (7,3%) – аденомы щитовидной железы, у 1 (2,4%) больного – узловой коллоидный зоб.

Следует отметить, что ложноположительные цитологические результаты приводили к гипердиагностике рака щитовидной железы и расширению объема выполненных оперативных вмешательств. У 2 пациентов (4,8%) из этой группы объем операции расширен до гемитиреоидэктомии и у 3 пациентов (7,3%) – до тиреоидэктомии.

### Обсуждение результатов исследования

РЩЖ при послеоперационном гистологическом исследовании выявлен у 36 (87,8%) из 41 оперированного в ОГБУЗ «СООКД» пациента. Вышеперечисленным больным были выполнены оперативные вмешательства соответствующего вида. Из всех наблюдений верифицированного РЩЖ с помощью дооперационного цитологического исследования диагноз подтвердился послеоперационным гистологическим исследованием только в 25 (71,4%) случаях. В ходе операции у пациентов дополнительно исследовали мазки-отпечатки или выполняли экспресс-гистологическое исследование узлового образования, чем и был подтвержден РЩЖ. Среди 6 (14,6%), оперированных по поводу доброкачественных заболеваний ЩЖ, при послеоперационном гистологическом исследовании РЩЖ был диагностирован у всех. Диагностические дооперационные ошибки были у 5 (12,1%) пациентов с узловым коллоидным зобом, у 1 (2,4%) – с АИТ. Узловые образования при гипертрофической форме АИТ, способствующие развитию компрессии органов шеи, явились показанием к операции.

Анализ результатов диагностики в группе пациентов с фолликулярными аденомами показал, что еще существуют трудности в дифференциальной диагностике «фолликулярной аденомы», «атипия щитовидной железы» и фолликулярного РЩЖ [2, 3, 11]. Это обусловлено отсутствием четких критериев их отличия. В таких случаях при цитологическом заключении – «фолликулярная опухоль» в одном случае – всегда может оказаться РЩЖ, а в другом – «очаги аденоматозной гиперплазии тканей ЩЖ». В связи с этим подобные случаи требуют обязательной гистологической верификации диагноза [5, 8].

Ложноположительные результаты цитологических заключений по раку ЩЖ имели место у 6 (14,6%) пациентов, ложноотрицательные результаты – у 5 (12,1%) пациентов, направленных на операцию с ошибочной цитологической верификацией доброкачественных узловых образований ЩЖ. Для снижения количества неинформативного диагностического материала в ОГБУЗ «СООКД» при проведении ТАБ принят алгоритм действий:

- 1) проведение пункционной биопсии только под контролем УЗИ-навигации;
- 2) забор материала осуществляется из двух разных точек узла;
- 3) аспират будут получать только из периферических отделов узла или из его тканевых участков.

Интраоперационное гистологическое исследование позволило улучшить результаты диагностики и верифицировать злокачественную опухоль еще у 5 пациентов с РЩЖ.

Ошибки диагностики при дооперационной цитологической верификации могут быть обусловлены дефектами в технике выполнения ТАПБ, и некоторые из них имеют объективные причины. К ним можно отнести многоузловое поражение, малые размеры узловых образований ЩЖ, рубцово-спаечный процесс при рецидивном зобе. Пациентам с неинформативными диагнозами обязательно повторяют биопсию под УЗИ-навигацией через 3 месяца после первой пункции.

Таким образом, дооперационное ТАБП - исследование позволяет повысить результативность диагностики и выбрать оптимальную лечебную тактику, объективизировать показания к операции и определить её вид, объем и характер.

### Выводы

1. До настоящего времени существуют трудности в дооперационной верификации узловых образований ЩЖ.
2. Ложноположительные результаты цитологических заключений по РЩЖ имели место у 5 (12,1%) пациентов, ложноотрицательные результаты – у 6 (14,6%) пациентов. Совпадение

- данных до- и интраоперационной диагностики с послеоперационным плановым гистологическим исследованием составили при раке щитовидной железы – 73,1%.
3. При подозрении на злокачественную опухоль УЗ-ТПАБ необходимо выполнить из нескольких (по крайней мере – двух) её участков. Вначале следует пунктировать центральный участок, так как именно здесь (при подтвержденном впоследствии диагнозе рака) локализуются злокачественно измененные клетки.
  4. Основными причинами ошибок дооперационной диагностики тиреоидной патологии являются объективные трудности цитологической интерпретации при редких формах РЩЖ.
  5. Комплексное применение дооперационной ТАПБ с последующим обязательным интраоперационным цитологическим исследованием способствует улучшению качества диагностики узлового зоба и позволяет выбрать оптимальный вид и объем операции.

### Литература (references)

1. Алиева С.Б., Алымов Ю.В., Кропотов М.А., Мудунов А.М., Подвязников С.О. Рак щитовидной железы. Онкология // Клинические рекомендации. Под ред. М.И. Давыдова. – М.: Издательская группа РОНЦ. – 2015. – С. 538-547 [Alieva S.B., Alymov Y.V., Kropotov M.A., Mudunov A.M., Podvyaznikov S.O. *Rak shchitovidnoi zhelezy. Onkologiya. Thyroid cancer. Oncology. Clinical recommendations.* Edited by M.I. Davydov. – М.: Publishing Group of the Russian Research Center. – 2015. – P. 538-547. (in Russian)]
2. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Румянцев П.О. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению высокодифференцированного рака щитовидной железы у взрослых // Эндокринная хирургия N 1 (11) . – 2017. – С. 6-27 [Bel'tsevich D.G., Vanushko V.E., Rumyantsev P.O. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu vysokodifferentsirovannogo raka shchitovidnoi zhelezy u vzroslykh.* Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of highly differentiated thyroid cancer in adults // *Endocrine surgery* N 1 (11) . – 2017. – P. 6-27. (in Russian)]
3. Бржезовский В.Ж. Опухоли щитовидной железы. Опухоли головы и шеи. – 5-е изд., доп. и перераб. – М.: Практическая медицина. – 2013. – С. 339-359 [Brzhezovskii V.Zh. *Opukholi shchitovidnoi zhelezy. Opukholi golovy i shei.* Thyroid tumors. Tumors of the head and neck. – 5th ed., supplement and revision – М.: Practical Medicine. – 2013. – P. 339-359. (in Russian)]
4. Бржезовский В.Ж., Подвязников С.О., Мудунов А.М. Злокачественные опухоли головы и шеи // Клинические рекомендации по лечению опухолей головы и шеи Общенациональной онкологической сети (США) – М.: ООО "АБВ-пресс". – 2011. [Brzhezovskii V.Zh., Podvyaznikov S.O., Mudunov A.M. *Zlokachestvennye opukholi golovy i shei.* Malignant tumors of the head and neck. ed. Brzhezovsky V.Zh., Podvyaznikova S.O., Mudunova A.M. Clinical recommendations for the treatment of head and neck tumors of the National Oncological Network (USA) – Moscow: LLC "ABC – press". – 2011. (in Russian)]
5. Диагностика и лечение медуллярного рака щитовидной железы // Национальные клинические рекомендации. Опухоли головы и шеи. – 2013. – N4. – С. 36-45 [Diagnostika i lechenie medullyarnogo raka shchitovidnoi zhelezy. Diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer // National clinical guidelines. Tumors of the head and neck. – 2013. – N4. – P. 36-45. (in Russian)]
6. Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ "НМИРЦ" Минздрава России. – 2020. – С. 33-151 [Kaprin A.D., Starinskii V.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality) – Moscow: P.A. Herzen Institute of Medical Research – branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIRC" of the Ministry of Health of Russia. – 2020. – P. 33-151. (in Russian)]
7. Матякин Е.Г., Подвязников С.О. Опухоли щитовидной железы. Онкология: Справочник практикующего врача // Под ред. чл.-корр. И.В. Поддубной. - М.: МЕДпресс-информ. – 2009. – С. 177-185 [Matyakin E.G., Podvyaznikov S.O. *Opukholi shchitovidnoi zhelezy. Onkologiya: Spravochnik praktikuyushchego vracha.* Thyroid tumors. Oncology: A Practitioner's Handbook // Edited by corresponding member I.V. Poddubnaya. – М.: MEDpress-inform. – 2009. – P. 177-185. (in Russian)]
8. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А. Рак щитовидной железы: Современные подходы к диагностике и лечению – М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2009. – С. 448. [Rumyantsev P.O., Il'in A.A., Rumyantseva U.V., Saenko V.A. *Rak shchitovidnoi zhelezy: Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu.* Thyroid cancer: Modern approaches to diagnosis and treatment – М.: GEOTAR-Media. – 2009. – P. 448. (in Russian)]
9. Собин Л.Х., Господарович М., Виттекинд К. TNM. Классификация злокачественных опухолей. – 7-е издание – М.: Логосфера. – 2011. – С. 45-49 [Sobin L.Kh., Gospodarovich M., Vittekind K. TNM. Classification of malignant tumors. – 7th edition – М.: Logosfera. – 2011. – P. 45-49]



- Klassifikatsiya zlokachestvennykh opukholei*. Classification of malignant tumors. – 7th edition – Moscow: Logosphere. – 2011. – P. 45-49. (in Russian)]
10. Чиссов В.И. Онкология // Клинические рекомендации – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2006. – С. 125-139 [Chissov V.I. *Onkologiya*. Oncology // Clinical recommendations. – М.: GEOTAR-Media. – 2006. – P. 125-139. (in Russian)]
  11. Cap J. Sensitivity and specificity of the fine needle aspiration biopsy of the thyroid: clinical point of view // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 1999. – V.51, N4. – P. 509-511
  12. Rosari J. Tumors of the thyroid gland // J. Rosari, M. L. Carcangue, R. A. de Lelis. – Washington. – 1992. – P. 343.

### **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

*Карташева Татьяна Ивановна* – врач-ультразвуковой диагностики ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», Смоленск. E-mail: doc.kartaschewa@yandex.ru

*Семкина Елена Николаевна* – кандидат медицинских наук, доцент, зам. главного врача по организационно-методической работе ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», Смоленск. E-mail: Semkina-onk@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.

**ВОЗМОЖНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПНЕВМОТОРАКСА У НОВОРОЖДЕННЫХ****© Дмитриев И.В.<sup>1,2</sup>, Игнатова Н.Б.<sup>1</sup>, Абросимов С.Ю.<sup>1,2</sup>, Моисеенкова С.Д.<sup>1</sup>, Голенкова Н.В.<sup>1</sup>, Фирсова О.А.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Смоленский областной институт патологии Россия, 214018, Смоленск, проспект Гагарина, 27<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

**Цель.** Выявить возможные факторы, способствующие развитию пневмоторакса у детей в неонатальном периоде.

**Методы.** Проведено сплошное не рандомизированное, сравнительное, ретроспективное исследование 584 протоколов вскрытий детей, умерших с 2012 по 2020 гг. в раннем и позднем неонатальных периодах. Исследование умерших производилось в отделении детской патологии ОГБУЗ "Смоленский областной институт патологии" г. Смоленск. Исходя из целей исследования все дети были разделены на 4 группы: 1-я группа – дети с пневмотораксом, родившиеся при сроке беременности от 22 до 36 недель 6 дней включительно; 2-я группа (контрольная для первой группы) - дети без пневмоторакса, родившиеся при сроке беременности от 22 до 36 недель 6 дней включительно; 3-я группа – дети с пневмотораксом, родившиеся при сроке беременности от 37 до 40 недель включительно; 4-я группа (контрольная для третьей группы) – дети без пневмоторакса, родившиеся при сроке беременности от 37 до 40 недель включительно. Контрольные группы формировались из той же популяции и в тот же период времени. При этом и случаи с пневмотораксом и контрольные группы отбирались независимо от подлежащего изучению воздействия.

**Результаты.** Пневмотораксом страдали преимущественно (67,6%) дети с массой тела менее 2500 гр., особенно при наличии у них сепсиса. Статистически значимых различий по сравнению с контрольными группами в генезе пневмоторакса по таким факторам, как характер основного заболевания (за исключением сепсиса), а также патологии матери и плаценты, выявить не удалось. По результатам исследования статистически значимые зависимости между локализацией пневмоторакса (справа, слева или с двух сторон) и массой тела детей при рождении не установлены. Однако, у детей с пневмотораксом, родившихся при сроке беременности от 22 до 37 недель, диагноз разных видов воспаления плаценты морфологически был подтвержден в 97,4 % случаев, а у родившихся при сроке беременности от 37 до 40 недель – в 58,2% случаев. И это больше, чем в контрольных группах. Относительно материнской патологии, то показатели угрозы прерывания беременности в первой и третьей группах превышали показатели контрольных групп. В контрольных группах искусственная вентиляция легких, до развития пневмоторакса, проводилась реже на десять процентов, но различия были статистически не значимы.

**Выводы.** В нашем исследовании статистически значимых связей между развитием пневмоторакса и характером заболевания ребенка (за исключением сепсиса), патологией матери и патологией плаценты не выявлено. В генезе пневмоторакса возможно имеет место реализация влияния определенного воздействия через несколько промежуточных факторов, которые на данный момент времени неизвестны или до сих пор не учитываются. В данном исследовании показатели газов крови, газовых смесей и иные параметры применения искусственной вентиляции легких не изучались, что не являлось целью данной работы, а анализировался только сам факт проведения искусственной вентиляции легких до развития пневмоторакса. Поэтому, может быть правы те исследователи, которые говорят о важности характеристик искусственной вентиляции легких именно в день развития пневмоторакса. Хотя скорее всего это имеет место в определенной части случаев. Однако, исследований по данному вопросу (по литературным данным) очень мало. По результатам проведенного исследования возникло много вопросов о генезе пневмоторакса у новорожденных, что свидетельствует о необходимости продолжения изучения влияния иных эндо- и экзогенных факторов, в том числе и непрямого характера, влияющих или приводящих к возникновению пневмоторакса. В том числе должны быть проанализированы существующие схемы ведения таких новорожденных и медикаментозные воздействия.

*Ключевые слова:* новорожденные, пневмоторакс, факторы риска

## POSSIBLE RISK FACTORS OF PNEUMOTHORAX IN NEWBORNS

Dmitriev I.V.<sup>1,2</sup>, Ignatova N.B.<sup>1</sup>, Abrosimov S.Yu.<sup>1,2</sup>, Moiseenkova S.D.<sup>1</sup>, Golenkova N.V.<sup>1</sup>, Firsova O.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia

<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

*Abstract*

**Objective.** To identify possible factors contributing to the progress of pneumothorax in children in the neonatal period.

**Methods.** A complete non-randomized, comparative, retrospective research of 584 autopsy protocols of children was conducted for those who died from 2012 to 2020 in the early and late neonatal periods. The study of the deceased was carried out in the department of pediatric pathology in “Smolensk Regional Institute of Pathology” located in Smolensk. Based on the objectives of this research, all children were divided into 4 groups: group 1 – children with pneumothorax, born with a gestation period from 22 to 36 weeks and 6 days inclusively; group 2 (control for the first group) – children without pneumothorax, born with a gestation period of 22 to 36 weeks and 6 days inclusively; group 3 – children with pneumothorax born with a gestation period of 37 to 40 weeks inclusively; group 4 (control group for the third group) - children without pneumothorax, born with a gestation period of 37 to 40 weeks inclusively. The control groups were formed from the same population and in the same period of time. Herewith, both cases with pneumothorax and control groups were selected regardless of the effect to be studied.

**Results.** The children who were mainly affected by pneumothorax (67.6%) had weigh less than 2500 grams, especially if they had sepsis. Regarding the genesis of pneumothorax, compared to control groups, there were no statistically significant differences for such factors as the nature of the underlying disease (with the exception of sepsis), as well as the pathology of the mother and placenta. And there is no relationship between the localization of pneumothorax (right, left or on both sides) and the body weight of children at birth. But for children with pneumothorax who were born at a gestational age of 22 to 37 weeks, the diagnosis of various types of inflammation of the placenta was morphologically confirmed in 97.4% of cases, and for those born with a gestation period of 37 to 40 weeks - in 58.2% of cases. And that is more than in the control groups. Regarding maternal pathology, the indicators of the threat of termination of pregnancy in the first and third groups exceeded the indicators of the control groups. In control groups artificial ventilation of the lungs was less frequent by ten percent before the progress of pneumothorax, but the differences were statistically unreliable.

**Conclusions.** In our study, there were no statistically significant links between the progress of pneumothorax and the nature of the child's disease (with the exception of sepsis), the pathology of the mother and the pathology of the placenta. It is possible to realize the influence of a certain effect through several intermediate factors in the genesis of pneumothorax that are currently unknown or not taken into consideration in studies. The indicators of blood gases, gas mixtures and other parameters of artificial ventilation of the lungs were not studied in this research, which was not the purpose of this work, but the only fact of artificial ventilation of the lungs before the progress of pneumothorax was analyzed. Therefore, those researchers who talk about the importance of the characteristics of artificial ventilation of the lungs on the day of development of pneumothorax could be right. Although it is possible that it has influence only in a certain part of cases. However, there are very few studies on this issue (according to literature data). According to the results of the study, many questions arose about the genesis of pneumothorax in newborns, which indicates the need to continue studying the influence of other endo- and exogenous factors, including indirect ones, affecting or leading to the occurrence of pneumothorax. In particular, the existing management schemes of such newborns and drug effects should be analyzed.

*Keywords:* newborns, pneumothorax, risk factors

## Введение

При отсутствии патологии давление между листками плевры, при вдохе, ниже, чем в легком. Под пневмотораксом (Пн) понимают наличие воздуха между листками плевры. Общепринятой классификации Пн нет. Выделяют несколько видов Пн по механизму развития: посттравматический (при травме грудной клетки); спонтанный, который делят на первичный (без предшествующей патологии легких) и вторичный (при наличии патологии легких); ятрогенный (после медицинских манипуляций); искусственный (например, при лечении туберкулеза). По стороне поражения Пн бывает: односторонний или двусторонний. По степени спадения (коллапса) ткани легкого различают Пн: частичный (до 1/3 объема легкого); субтотальный (до 2/3 объема легкого); тотальный (более 2/3 объема легкого). По отношению к сообщению с внешней средой: закрытый; открытый; клапанный, который в свою очередь бывает наружным или внутренним. Может быть также напряженный Пн с высоким давлением воздуха в плевральной полости, при котором прогрессирует не только спадение легкого, но и смещается средостение с возможным развитием подкожной эмфиземы. В детской хирургии Пн после лечения классифицируют [7] в зависимости от  $Sp O_2$  (показатель насыщения крови кислородом) на 3 типа: I тип – если сразу после лечения (хирургического вмешательства) увеличилась  $Sp O_2$ , II тип – после лечения  $Sp O_2$  не изменилась и III тип – после лечения снизилась  $Sp O_2$ . В отличие от взрослых у детей слабо развита клетчатка в средостении, а париетальная плевра рыхло соединена с грудной фасцией, что позволяет органам средостения значительно смещаться в противоположную от Пн сторону..

## Методика

Проведено сплошное не рандомизированное, сравнительное, ретроспективное исследование 584 протоколов вскрытий детей, умерших с 2012 по 2020 гг. в раннем и позднем неонатальных периодах. Исследование умерших производилось в отделении детской патологии ОГБУЗ "Смоленский областной институт патологии" г. Смоленск. Исходя из целей исследования все дети были разделены на 4 группы: 1-я группа – дети с пневмотораксом, родившиеся при сроке беременности от 22 до 36 недель 6 дней включительно; 2-я группа (контрольная для первой группы) – дети без пневмоторакса, родившиеся при сроке беременности от 22 до 36 недель 6 дней включительно; 3-я группа – дети с пневмотораксом, родившиеся при сроке беременности от 37 до 40 недель включительно; 4-я группа (контрольная для третьей группы) – дети без пневмоторакса, родившиеся при сроке беременности от 37 до 40 недель включительно. Контрольные группы формировались из той же популяции и в тот же период времени. При этом и случаи с пневмотораксом и контрольные группы отбирались независимо от подлежащего изучению воздействия.

Объем выборки соответствовал количественным статистическим критериям, необходимым для определения значимости показателей при исследовании. Полученные результаты анализировали при помощи программы StatSoft Statistica v 10. Оценивали нормальность распределения показателей в группах по критерию Шапиро-Уилка (при  $n < 50$ ). В случае, если во всех группах было «нормальное» распределение, то оценивали статистическую значимость различий показателей, сравнивая рассчитанное значение F-критерия Фишера и определяя уровень значимости «Р» с помощью статистической программы. Если сравнивали показатели, распределение которых отличалось от нормального, то применяли критерий Крускала-Уоллиса, так же, определяя уровень значимости «Р» с помощью указанной программы. Если обнаруживались различия по последнему критерию, то для попарного сравнения групп применяли критерий Манна-Уитни, который более точно выявляет имеющиеся зависимости.

## Результаты исследования и их обсуждение

Из изученных 584 протоколов вскрытий детей, Пн встретился в 34 случаях, что составляет 5,8%. По литературным данным он встречается от 0,14% до 9,2% [2,13]. В первой группе доля детей умерших в ранний неонатальный период составила - 50%, во-второй группе - 46,7%, в третьей группе – 45,5%, в четвертой группе – 49,5%. Это позволило сделать предположение, что нет четкой корреляции между сроком возникновения Пн и летальностью детей. Относительно пола

умерших детей: в первой группе было 23 ребенка (83% мальчиков и 17% девочки); во второй группе – 27 детей (67% мальчиков и 33% девочек); в третьей группе – 11 детей (36% мальчиков и 64% девочек); в четвертой группе – 12 детей (33% мальчиков и 67% девочек). Из общего количества детей с Пн у 7 детей он был двухсторонним, что составляет 20,5%; левосторонний Пн наблюдался в 41,17% случаев (14 детей); правосторонний Пн наблюдался в 38,33% случаев (13 детей). В табл. 1 представлены данные о локализации Пн у умерших детей в зависимости от их массы тела при рождении, которые свидетельствуют, что данный параметр не зависел от массы детей при рождении.

Таблица 1. Распределение умерших детей по массе тела при рождении и локализации пневмоторакса

Масса тела ребенка при рождении (грамм)	Левосторонний Пн (абс./%)	Правосторонний Пн (абс./%)	Двухсторонний Пн (абс./%)
менее 1000 гр	3 / 21,4	2 / 15,4	1 / 14,3
1001-1500 гр	2 / 14,3	4 / 30,7	1 / 14,3
1501-2000 гр	4 / 28,6	1 / 7,8	2 / 28,55
2001-2500 гр	1 / 7,1	2 / 15,4	
2501-4000	3 / 21,4	4 / 30,7	2 / 28,55
4001 и более	1 / 7,1		1 / 14,3

Примечание: абс. / % - абсолютные цифры/проценты

Отметим, что количество случаев Пн суммарно по всем локализациям при массе детей до 2500 гр. составило 67,6% (23 случая), т.е. чаще страдали маловесные дети. Возможно, это обусловлено тем, что помимо патологии, которая привела к столь малой массе тела при рождении, у них еще имелась и незрелость большинства органов и систем. Вероятно, имеет определенное значение и то, что эти новорожденные требуют наиболее пристального внимания в плане лечебно-диагностических мероприятий. По литературным данным [8, 12], авторы научных работ так же отмечают похожую тенденцию, связывая повышенную летальность детей с Пн с наличием у них первичного заболевания легких, недоношенностью, низкой массой тела при рождении, но добавляют в этот ряд еще и ИВЛ (искусственную вентиляцию лёгких). В табл. 2 отражены данные о сроке беременности, основном заболевании и возрасте ребенка к моменту смерти.

Таблица 2. Характеристика умерших детей по сроку беременности к моменту рождения, возрасту к моменту смерти, основному заболеванию

	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Срок беременности при родах (недель) $M \pm m$	28, 52 $\pm$ 1,39	28,01 $\pm$ 0,82	39,0 $\pm$ 1,38	38,02 $\pm$ 1,57
Возраст ребенка к моменту смерти (суток) $M \pm m$	11,4 $\pm$ 11,35	15,4 $\pm$ 12,35	12,09 $\pm$ 12,19	14,09 $\pm$ 13,22
Сепсис как основное заболевание абс./ %	12 / 52,2	4 / 14,8	3 / 27,3	1 / 8,3
Врожденные пороки развития как основное заболевание абс. / %	3 / 13,04	4 / 14,8	6 / 54,5	8 / 66,7
Прочие как основное заболевание абс./%	6/ 26,08	15 / 55,6	2 / 18,2	3 / 25,0
СДР как основное заболевание абс./%	2 / 8,7	4 / 14,8		
СДР как фоновая патология абс. / %	8 / 34,8	5 / 18,5		

Примечание: 1) M – среднее значение показателя, m – стандартное отклонение среднего значения показателя. 2) абс. / % - абсолютные цифры / проценты; 3) СДР - синдром дыхательных расстройств

По данным, представленным в табл. 2, в первой группе в качестве основного заболевания сепсис имел место в 52,2% случаев, синдром дыхательного расстройства у новорожденного в 8,7% случаев в виде основного заболевания и еще в 34,8% определялся как фоновая патология. Во второй группе сепсис наблюдался в 14,8% случаев, врожденные пороки развития органов и систем – в 14,8% случаев и в 55,6% – иные заболевания. В данной группе в 14,8% случаев как основное заболевание и еще в 18,5% как фоновая патология имел место и синдром дыхательного расстройства. В третьей группе сепсис был выявлен в 27,3% случаев, врожденные пороки развития органов и систем – в 54,5% случаев и в 18,2% – иная патология. В четвертой группе сепсис был обнаружен в 8,3% случаев, врожденные пороки развития органов и систем – в 66,7% случаев и в 25,0% – иная патология. Таким образом, в первой группе у детей с Пн наряду с сепсисом очень значительную роль играл синдром дыхательного расстройства. Но эти данные скорее относятся к вероятности летального исхода от вышеуказанной патологии, а вот четкой взаимосвязи их с Пн не обнаружено. Это подтверждается отсутствием статистически достоверных различий между разными группами, за исключением их наличия по сепсису между первой и второй группами (0,00667, т.е.  $p < 0,05$ ), что может свидетельствовать о его возможном участии в генезе Пн у недоношенных детей.

Относительно возраста ребенка, при котором был поставлен диагноз Пн, то в первой группе он составлял  $6,24 \pm 7,75$  суток, в третьей группе –  $8,27 \pm 14,19$  суток. Однако, эти различия в нашем исследовании, не являлись статистически значимыми ( $p=0,91$ ). Это не позволяет нам связать возникновение Пн со временем, прошедшим после момента родов. Время жизни ребенка после выявления Пн в первой группе составляло  $5,79 \pm 7,04$  суток, в третьей группе –  $8,81 \pm 9,74$  суток, но и эти различия так же не были статистически значимыми ( $p=0,611$ ). Вероятно, эти данные были связаны не столько с фактом наличия самого Пн, сколько с характером и степенью тяжести имевшейся у ребенка патологии, а может быть и разными видами Пн. Объем Пн обнаруженный при аутопсии в первой группе составлял  $17,7 \pm 19,87$  мл, в третьей группе –  $3,27 \pm 8,9$  мл. Мы это объясняем тем, что, характеристики патологических процессов у детей существенно отличались. Это же подтверждает и то, что временной промежуток от начала проведения врачебных мероприятий по поводу Пн и до момента смерти варьировал от минут до десятков суток.

Таблица 3. Морфологически подтвержденные осложнения у детей с Пн и без него

Осложнения	1 группа абс./%	2 группа абс./%	3 группа абс./%	4 группа абс./%
Серозно-десквамативная пневмония	3 / 13,04	10/37,03	3 /27,3	1 / 8,3
Интерстициальная пневмония	2 / 8,7	7/ 25,9	1 / 9,1	1 / 8,3
Гнойная пневмония	2 / 8,7	7/ 25,9	1 / 9,1	1 / 8,3
Острая эмфизема легких			2 /18,2	
Вторичная гипоплазия легких			2 /18,2	
Легочное кровотечение	2 / 8,7	1/ 3,7	1 / 9,1	
Желудочно-кишечное кровотечение	3 / 13,04	1/ 3,7		
Внутрижелудочковое кровоизлияние	9 / 39,1	7 / 25,9		
Субарахноидальное кровоизлияние	3 / 13,04	2 / 7,4		
ДВС-синдром	12 / 52,1	7 / 25,9	1 / 9,1	1 / 8,3
Гемоторакс		1/ 3,7	1 / 9,1	
Гидропневмоторакс	1 / 4,34			
Гидрогемоторакс	1 / 4,34	1/ 3,7		1 / 8,3

Примечания: 1) абс. / % - абсолютные цифры/проценты; 2) ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания

По данным табл. 3 видно, что во всех группах имеются преимущественно два вида осложнений. Первый был связан с дыхательной системой и представлен преимущественно осложнениями в виде пневмоний разного типа. При этом важно не забывать и о сепсисе, в структуру которого часто входила и пневмония. Вторая группа осложнений была связана с нарушениями гомеостаза в связи с дисбалансом свертывающей и противосвертывающей систем, а также состоянием сосудистой стенки. Патология этих систем наиболее ярко была представлена в первой и второй группах (табл. 3) подтверждаемая желудочно-кишечными и легочными кровотечениями, кровоизлияниями в желудочки мозга и под его оболочки, ДВС-синдромом, гемотораксом, гидротораксом. Скорее всего некоторые из этих процессов в определенной степени влияют и на формирование Пн, что значимо подтверждается статистически. Так, сравнение первой и второй групп по такой патологии как «Внутрижелудочковое кровоизлияние» выявляет статистически значимые различия (0,048, т.е. показатель  $P < 0,05$ ). И сравнение по рубрике «ДВС-синдром» первой и третьей групп так же показывает статистически значимые различия (0,004, т.е.  $P < 0,005$ ). Это может свидетельствовать о разном патогенезе происхождения Пн у глубоко недоношенных и доношенных детей возможно из-за несостоятельности свертывающей и противосвертывающей систем, но не только их. При этом надо учитывать, что ряд патологических процессов в виде осложнений в группе доношенных детей просто отсутствовали. Но по литературным данным [4] в вышеуказанных процессах имеет место и обратное влияние и это особенно важно учитывать при определении причинно-следственных взаимоотношений, т.к. точный срок давности ряда патологических процессов не всегда просто установить.

Таблица 4. Заболевания и патологические состояния матери

Патология матери	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
	абс. / %	абс. / %	абс. / %	абс. / %
Вагинит	7 / 30,4		4 / 36,4	
Цервицит	1 / 4,3			
Хронический пиелонефрит	5 / 21,7	6 / 22,2	3 / 27,2	1 / 8,3
Хронический сальпингоофорит	1 / 4,3			
ОРВИ в период беременности	12 / 52,1	7 / 25,9	2 / 18,2	1 / 8,3
Угроза прерывания беременности	11 / 47,8	8 / 29,6	6 / 54,5	2 / 16,6
Мочекаменная болезнь	2 / 8,7			
Артериальная гипертензия	4 / 17,4		1 / 9,1	
Гестационный сахарный диабет	1 / 4,3		1 / 9,1	
Ожирение 2-3 ст	1 / 4,3			
Самопроизвольный выкидыш	7 / 30,4		1 / 9,1	
Медаборты (2 и более)	9 / 39,1	6 / 22,2	3 / 27,2	2 / 16,7
Врожденный порок сердца	1 / 4,3			
Хронический бронхит	1 / 4,3			
Операция кесарева сечения	7 / 30,4	6 / 22,2	6 / 54,5	5 / 41,7

Из данных табл. 4 видно, что у матерей, дети которых имели Пн, в анамнезе более чем в 39% случаев были самопроизвольные выкидыши и медаборты. В период текущей беременности у женщин отмечена угроза её прерывания (в первой группе в 47,8%, в третьей группе в 54,5%). Это в два раза превышает показатели контрольных групп. Так же имела место и воспалительная патология мочеполовой системы, хотя статистически достоверных различий между разными группами выявлено не было. По данным литературы, считается, что после родоразрешения путем кесарева сечения частота Пн возрастает по сравнению с родами через естественные родовые пути [1]. Однако, в нашем исследовании подтверждения этих данных получено не было.

Таблица 5. Характер патологических процессов в плацентах у детей с Пн и без него.

Патология плаценты	1 группа абс./%	2 группа абс./%	3 группа абс./%	4 группа абс./%
Париеальный амниохориодецидуит	8 / 34,8	7 / 25,9	1 / 9,1	1 / 8,3
Париеальный хориоамнионит	3 / 13,04	4 / 14,8	2 / 18,2	1 / 8,3
Париеальный децидуит	2 / 8,7	2 / 7,4	3 / 27,3	1 / 8,3
Базальный децидуит	13 / 56,5	10 / 37,1	6 / 54,5	4 / 33,3
Интервиллезит	3 / 13,04	3 / 11,1	2 / 18,2	2 / 16,7
Виллузит	3 / 13,04	2 / 7,4	1 / 9,1	1 / 8,3
Фуникулит	1 / 4,3	1 / 3,7	1 / 9,1	2 / 16,7
Маловодие	2 / 8,7	2 / 7,4	3 / 27,3	1 / 8,3
Многоводие	5 / 21,7	4 / 14,8		1 / 8,3
Обвитие шеи пуповиной	4 / 17,4	3 / 11,1	3 / 27,3	2 / 16,7
Гипоплазия плаценты	1 / 4,3	1 / 3,7		1 / 8,3
Короткая пуповина	1 / 4,3	1 / 3,7		1 / 8,3
Частичное плотное приращение	1 / 4,3	1 / 3,7	1 / 9,1	
Полное плотное приращение	1 / 4,3		1 / 9,1	1 / 8,3
Хроническая плацентарная недостаточность	14 / 60,9	14 / 51,8	4 / 36,4	5 / 41,7

Патологические процессы в плацентах детей, имевших Пн, были представлены преимущественно двумя группами изменений (табл. 5). Первая группа – это воспаление разного характера и локализации, а вторые это аномалии развития, расположения и функционирования. Воспалительные изменения были представлены базальным децидуитом, мембранитом, интервиллезитом и другими локализациями воспалительного процесса. Вторая группа патологических процессов была более разнородна. При анализе данных (табл. 5) статистически значимых различий между всеми группами выявлено не было. Это, с одной стороны, говорит о возможном отсутствии влияния различных видов патологии плаценты на развитие Пн, но, с другой стороны, диагностика разных видов воспаления плаценты у детей с Пн была морфологически подтвержденной в первой группе в 97,4 % случаев, а в третьей группе – у 58,2% детей. Это дает основания для продолжения изучения влияния данной патологии как фактора непрямого воздействия, влияющего на возникновение Пн.

Отсутствие статистически значимых корреляций между возникновением Пн и рядом показателей, таких как локализация Пн, патологические процессы в плаценте, патология матери и т.д., может быть связано, с тем, что имеют место другие причины возникновения Пн. Выделение одной или даже нескольких причин генеза Пн эндогенного характера является достаточно условным. Звенья системы мать-плацента-плод очень тесно взаимосвязаны. Возможно, именно поэтому ряд исследователей обращают внимание на экзогенные причины. Так одни авторы связывают наличие Пн с введением сурфактанта в лечебных целях [6], другие говорят о влиянии ИВЛ. Причем в некоторых работах, ИВЛ придается ведущее значение в возникновении Пн [10]. Авторы этих исследований считают, что для возникновения Пн важны только факторы, действовавшие в день возникновения Пн, а риск его развития повышается при максимальном, пиковом давлении на вдохе, минимальной фракции кислорода во вдыхаемой газовой смеси ( $FiO_2$ ) и максимальном артериальном содержании  $CO_2$ . Исходя из этого, для профилактики Пн, авторы рекомендуют строгий контроль вентиляции легких с оптимальным положительным давлением в конце выдоха и минимально необходимым пиковым давлением на вдохе. А вот факторами, несущественными для развития Пн, они считают вес при рождении, пол и гестационный возраст ребенка. Другие исследователи [2] связывают развитие Пн не только с заболеванием лёгких у ребенка, но и с получаемой им долей кислорода в первые 12 часов жизни. Третьи авторы исследований [9], отрицая в развитии Пн роль массы тела при рождении, гестационного возраста, способа родоразрешения, максимальной фракционной концентрации  $O_2$  и высокого давления в аппарате ИВЛ говорят о ведущей роли патологии в развитии Пн, а именно идиопатического респираторного дистресс-синдрома. При респираторном дистресс-синдроме описано снижение частоты



возникновения Пн у новорожденных в случаях изменения параметров вентиляции легких [11]. В некоторых работах [3] отрицается связь между параметрами ИВЛ у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении, и более высоким риском развития у них Пн в первые 7 дней жизни. Это говорит о том, что в литературе, обсуждаемые связи развития Пн с ИВЛ, - достаточно противоречивы. В нашем исследовании показатели газов крови, газовых смесей и иные параметры работы аппаратов ИВЛ не изучались, зато анализировался сам факт проведения ИВЛ до развития Пн. Так по данным табл. 6 сразу после рождения ИВЛ проводилась в первой группе – 82,6% детей, в третьей группе – 54,5% детей, а многим и позднее (в первой группе – 52,1% детей, в третьей группе – 27,3% детей). В контрольных группах данные показатели проведения ИВЛ были на десять и более процентов ниже.

Таблица 6. Наличие искусственной вентиляции лёгких у детей с Пн и без него

Искусственная вентиляция лёгких	1 группа абс./%	2 группа абс./%	3 группа абс./%	4 группа абс./%
ИВЛ сразу после родов	19 / 82,6	17 / 62,9	6 / 54,5	3 / 25,0
ИВЛ через некоторое время после родов, но до возникновения пневмоторакса	12 / 52,1	11 / 40,7	3 / 27,3	2 / 16,7

Однако, в итоге по ИВЛ мы получили данные о том, что статистически значимых различий по сравнению с контрольными группами было не выявлено. Хотя в абсолютных цифрах количество детей между первой и третьей группами отличалось в три раза. Вероятно, в данном случае были более важны причины, связанные с необходимостью коррекции проведения ИВЛ у недоношенных детей в конкретный момент времени, а не сам факт наличия ИВЛ. Поэтому, может быть правы те исследователи, которые говорят о важности характеристик ИВЛ именно в день развития Пн. Хотя скорее всего это имеет место лишь в определенной части случаев. Однако исследовательских работ по данному вопросу очень мало. Кроме того, на данный момент времени крайне сложно сравнивать результаты, имеющие место в разных клиниках, а тем более разных странах, - с учетом постоянного совершенствования наркозной аппаратуры, препаратов, методик лечения, организации оказания помощи и т.д. Этот недостаток может быть устранен в случае применения цифровизации и глобализации научных исследований в разных регионах и странах.

## Заключение

Пн страдали преимущественно (67,6%) дети с массой тела менее 2500 гр., особенно при наличии у них сепсиса. Статистически значимых различий по сравнению с контрольными группами в генезе Пн по таким факторам, как характер основного заболевания (за исключением сепсиса), а также патология матери и плаценты, выявить не удалось. По результатам исследования статистически значимые зависимости между локализацией Пн (справа, слева или с двух сторон) и массой тела детей при рождении не установлена. Однако, у детей с Пн, родившихся при сроке беременности от 22 до 37 недель, диагноз разных видов воспаления плаценты морфологически был подтвержден в 97,4 % случаев, а у родившихся при сроке беременности от 37 до 40 недель – в 58,2% случаев, и это больше, чем в контрольных группах. Относительно материнской патологии, то показатели угрозы прерывания беременности в первой и третьей группах превышали показатели контрольных групп. В контрольных группах ИВЛ, до развития Пн, проводилась реже на десять процентов, но различия были статистически не значимы.

В генезе Пн возможно имеет место реализация влияния определенного воздействия через несколько промежуточных факторов, которые на данный момент времени не известны или не учитываются при исследованиях.

Таким образом, данное исследование намечает возможные пути дальнейшего изучения возникновения Пн у новорожденных. Бесспорна необходимость уточнения влияния эндо- и экзогенных факторов, в том числе и непрямого характера, на возникновение Пн.

## Литература (references)

1. Benterud T., Sandvik L., Lindemann R. Cesarean section is associated with more frequent pneumothorax and respiratory problems in the neonate // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2009. – N88. – P. 359-361.

2. Bhatia R., Davis P.G., Doyle L.W. et al. Identification of pneumothorax in very preterm infants // Journal of Pediatrics. – 2011. – N159. – P.115-120.
3. Brunherotti M.A., Freitas Vianna J.R., Silveira C.S. Decrease of the occurrence of pneumothorax in newborns with respiratory distress syndrome through reduction of ventilatory parameters // Journal de Pediatria. – 2003 – V.79, N1. – P.75-80.
4. Dunn M. S., Shennan A.T., Zayack D. Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks' gestation: a randomized controlled trial of prophylaxis versus treatment // Pediatrics. – 1991. – V.87, N3. – P. 377–386.
5. Esme H., Dogru O., Eren S. et al. The factors affecting persistent pneumothorax and mortality in neonatal pneumothorax // Turkish Journal of Pediatrics. – 2008. – N50. – P.242-246.
6. Garcia-Munoz R.F., Marti L.U., Henriquez G.G. et al. Perinatal risk factors for pneumothorax and morbidity and mortality in very low birth weight infants // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2017. – V.30, N22. – P. 2679-2685
7. Huseynov M., Hakalmaz A.E. Neonatal pneumothorax from the perspective of a pediatric surgeon: classification and management protocol: a preliminary algorithm // Turkish Journal of Medical Sciences. – 2021. – V.51, N3. – P.1201-1210
8. Пçe Z., Gündogdu G., Kara C. et al. Which patients are at risk? Evaluation of the morbidity and mortality in newborn pneumothorax // Indian Journal of Pediatrics. – 2003. – V.40, N4. – P.325-8.
9. Jones R.M., Rutter N., Cooper A.C. et al. Pneomothorax in the neonatal period // Anaesthesia. – 1983. – N38. – P.948-952.
10. Klinger G., Ish-Hurwitz S. Risk factors for pneumothorax in very low birth weight infants // Pediatric Critical Care Medicine. – 2008. – N9. – P.398-402.
11. Matsushita F.Y., Krebs V.L.J., Carvalho W.B. Association between ventilatory settings and pneumothorax in extremely preterm neonates // Clinics (Sao Paulo). – 2021. – N76. – P.2242.
12. Navaei F., Aliabadi B., Moghtaderi M. et al. Predisposing factors, incidence and mortality of pneumothorax in a neonatal intensive care unit in Isfahan // Iran Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2010. – V.12, N6. – P.417-20.
13. Vibede L., Vibede E., Bendtsen M. et al. Neonatal Pneumothorax: A Descriptive Regional Danish Study // Neonatology. – 2017. – V.111, N4. – P.303-308.

### Информация об авторах

*Дмитриев Игорь Владимирович* – кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией «Смоленский областной институт патологии» Департамента Смоленской области по здравоохранению. E-mail: igdm63@yandex.ru

*Игнатова Наталья Борисовна* – кандидат медицинских наук, доцент, директор ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: oguzsoip@yandex.ru

*Абросимов Сергей Юрьевич* – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет». E-mail: abrosimovsu@yandex.ru

*Моисеевкова Светлана Дмитриевна* – заслуженный врач РФ, заведующая отделением клинической патологии детского возраста врач-патологоанатом ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: soipfr40@mail.ru

*Голенкова Нина Васильевна* – врач-патологоанатом отделения клинической патологии детского возраста ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: soipfr40@mail.ru

*Фирсова Оксана Александровна* – врач-патологоанатом отделения клинической патологии детского возраста ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: foksanal 8@gmail.com

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.454

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.20

**СОВРЕМЕННЫЙ АССОРТИМЕНТ ТРАНСДЕРМАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РОССИИ****© Лосенкова С.О.<sup>1</sup>, Тюнина Е.Д.<sup>2</sup>, Павлюченкова Н.А.<sup>1</sup>, Лосенков П.В.<sup>1</sup>, Емельянов А.А.<sup>3</sup>, Махотина М.В.<sup>3</sup>**<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>ООО «Озон», 443110, Самарская область, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д.6<sup>3</sup>ООО «Олимп», 620075, г. Екатеринбург, проспект Ленина, 50Б, офис 502*Резюме*

**Цель.** Изучение номенклатуры трансдермальных лекарственных форм (трансдермальные гели, пластыри, трансдермальные терапевтические системы), зарегистрированных на фармацевтическом рынке РФ.

**Методика.** Проведен контент-анализ Государственного реестра ЛС России (по состоянию на 03.10.2021 г.) с последующей квантификацией полученных данных. Подсчитано число международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных препаратов (ЛП), для которых зарегистрированы трансдермальные ЛФ, число трансдермальных ЛФ и общее число ЛП в трансдермальной форме с учетом дозировок.

**Результаты.** Анализ Государственного реестра ЛС 2021 г. позволил выявить 24 торговых наименований лекарственных препаратов в различных трансдермальных формах и дозировках: гели (4,2%), трансдермальные пластыри (25%), трансдермальные терапевтические системы (70,8%). В сравнении с ассортиментом зарегистрированных трансдермальных ЛФ в 2013 г. не наблюдается изменения количества наименований, но в сравнении с 2012 г. количество наименований, зарегистрированных трансдермальных ЛФ увеличилось в 1,7 раза. Анализ регламентированных перечней показал, что 9 торговых наименований ЛП в форме ТДТС, а также 1 наименование ЛП в форме трансдермального пластыря, содержат в составе вещества списка II перечня наркотических средств, психотропных веществ, подлежащих контролю на территории РФ (фентанил, бупренорфин). Фентанил и ривастигмин в форме ТДТС входят в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС. При этом в Перечне минимального ассортимента ЛС ЛП, необходимых для оказания медицинской помощи, ЛП в трансдермальных ЛФ не представлены.

**Заключение.** Трансдермальная доставка ЛС имеет большие перспективы как альтернатива перорального, внутримышечного и внутривенного способов введения ЛС особенно в период пандемии в условиях ограниченной доступности медицинской помощи населению. Трансдермальный способ доставки позволяет снизить кратность применения ЛС и повысить комплаентность пациентов к проводимой терапии.

**Ключевые слова:** трансдермальные лекарственные формы, номенклатура, ТДТС, трансдермальные пластыри, российский фармацевтический рынок

**MODERN RANGE OF TRANSDERMAL DOSAGE FORMS IN THE PHARMACEUTICAL MARKET OF RUSSIA****Losenkova S.O.<sup>1</sup>, Tunina E.D.<sup>2</sup>, Pavluchenkova N.A.<sup>1</sup>, Losenkov P.V.<sup>1</sup>, Emelyanov A.A.<sup>3</sup>, Machotina M.V.<sup>3</sup>**<sup>1</sup>FGBOU VO «Smolensk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 214019, Smolensk, Krupskaya str., 28

<sup>2</sup> LLC «Ozone», 443110, Samara region, Zhigulevsk, Gidrostroiteley str., 6

<sup>3</sup> LLC «Olimp» 620075, Ekaterinburg, Lenin avenue, 50B, of. 502

### Abstract

**Objective.** Study of the nomenclature of transdermal dosage forms (transdermal gels, patches, transdermal therapeutic systems) registered on the pharmaceutical Russian market.

**Methods.** A content analysis of the State Register of Drugs of Russia (as of 03.10.2021) was carried out with the subsequent quantification of the data obtained. The number of international non-proprietary names (INN) of drugs (MP) for which transdermal MF is registered, the number of transdermal MF and the total number of drugs in transdermal form, taking into account dosages, were calculated.

**Results.** The analysis of the State Register of Drugs in 2021 revealed 24 trade names of drugs in various transdermal forms and dosages: gels (4.2%), transdermal patches (25%), transdermal therapeutic systems (70.8%). In comparison with the range of registered transdermal MF in 2013, there is no change in the number of names, but in comparison with 2012, the number of names of registered transdermal MF increased by 1.7 times. Analysis of the regulated lists showed that 9 trade names of drugs in the form of TDTS, as well as 1 name of drugs in the form of a transdermal patch, contain in the composition of the substance of list II of the list of narcotic drugs, psychotropic substances subject to control in the territory of the Russian Federation (fentanyl, buprenorphine). Fentanyl and rivastigmine in the form of TDTS are included in the list of vital and essential drugs. At the same time, in the List of the minimum range of drugs necessary for the provision of medical care, MP in transdermal MF are not represented.

**Conclusion.** Transdermal delivery of drugs has great prospects as an alternative to oral, intramuscular and intravenous methods of administration of drugs, especially during the pandemic in conditions of limited availability of medical care to the population. The transdermal method of delivery allows to reduce the frequency of drug usage and increase the compliance of patients to the therapy.

**Keywords:** transdermal dosage forms, nomenclature, TDTS, transdermal patches, Russian pharmaceutical market

### Введение

Одной из задач современной фармацевтической технологии является разработка инновационных лекарственных препаратов (ЛП), обладающих медицинскими, фармацевтическими и потребительскими преимуществами перед традиционными ЛП (удобство применения за счет снижения кратности введения лекарственных средств (ЛС), безопасность и хорошая переносимость, технологические приемы, обеспечивающие пролонгированное высвобождение ЛС, современный дизайн ЛП и др.).

Системы доставки (трансдермальные терапевтические системы (ТДТС), полимерные наночастицы, полимерные мицеллы, наночастицы на основе хитозана, липосомы, эритроциты как системы доставки) относятся к третьему поколению лекарственных форм (ЛФ). ТДТС относятся к формам с контролируемым высвобождением, обеспечивающим высвобождением ЛС с запрограммированной скоростью через определенные промежутки времени в течение длительного периода [2]. Трансдермальные пластыри отличаются особенностями конструкции от ТДТС, а также длительностью периода высвобождения ЛС. При этом герметизация кожных покровов при применении ТДТС и трансдермальных пластырей способствует утолщению рогового слоя эпидермиса, гипертрофии сальных и потовых желез [6], что обеспечивает чрескожный перенос ЛС в большей концентрации, чем при использовании трансдермальных гелей [8].

Полимерные наночастицы, мицеллы, наночастицы на основе хитозана, твердые липидные частицы, липосомы, эритроциты, дендримеры, циклодекстрины, углеродные трубки, фуллерены, магнитные частицы, кремниевые частицы, альбумины относятся к системам направленной доставки (целевая доставка) ЛС к клетке-мишени, непрерывно и длительно высвобождающим ЛС с регулируемой скоростью [11].

За последнее десятилетие появились новейшие аппликационные лекарственные препараты, представляющие собой трансдермальные (накожные) терапевтические системы доставки, позволяющие регулировать скорость и количество вводимых через кожу в общий кровоток ЛС, т.е. степень выраженности и длительность терапевтического эффекта ЛП, снижающие степень проявления побочного действия ЛС [4]. Активность таких систем определяется регулируемой способностью длительного высвобождения ЛС путём диффузии через мембрану из резервуара в адгезивный слой, а затем через кожу в общий кровоток. Особенностью ТДТС является поддержание концентрации ЛС на определённом уровне в течение длительного времени путём высвобождения определённых доз, которые зависят от консистенции и фармакокинетики ЛС. Количество поступившего в организм ЛС легко регулируется площадью наклеиваемой ТДТС. Трансдермальная терапевтическая система предназначена для наружного применения в форме пластырей или пленок, высвобождающая ЛС в течение определенного времени. Существуют различные виды классификаций ТДТС. В зависимости от способа инкорпорирования действующего вещества ТДТС классифицируют на несколько основных типов: резервуарный, адгезивный, матричный и микрорезервуарный [3]. ТДТС и пластыри трансдермальные (Общая фармакопейная статья «Пластыри трансдермальные» ОФС.1.4.1.0016.15 ГФ 14) с успехом применяются в настоящее время в различных областях медицины для лечения преимущественно хронических заболеваний.

К трансдермальным ЛФ относятся также трансдермальные гели, предназначенные для нанесения на кожу с целью оказания системного действия за счет проникновения действующих веществ в кровоток через кожный барьер. ОФС «Растворы» ГФ 14 издания (ОФС.1.4.1.0011.18), а также Номенклатура ЛФ, утвержденная Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.12.2015 г. №172, раскрывают понятия «трансдермальные растворы» и «трансдермальные спреи». Трансдермальные растворы – это растворы, предназначенные для контролируемой доставки действующего вещества в системный кровоток путем пассивной диффузии через неповрежденную кожу. Трансдермальный спрей – спрей, предназначенный для контролируемой доставки действующего вещества в системный кровоток путем пассивной диффузии через неповрежденную кожу [10]. «Ланзетто» (МНН: эстрадиол, Румыния) - спрей трансдермальный в стеклянном флаконе с содержанием в растворе 1,53 мг эстрадиола на одну дозу (8,1 мл), объем рассчитан на 56 доз. Спрей трансдермальный для накожного применения предназначен для системной заместительной терапии эстрогенами.

Пластыри трансдермальные, как и ТДТС, по определению обеспечивают контролируемую доставку ЛС так же, как и трансдермальные растворы, через неповрежденные кожные покровы [10]. При этом технологический прием введения микроигл в состав трансдермальной ЛФ обуславливает необходимость исследования целостности кожных покровов при ее применении.

Одним из многочисленных преимуществ трансдермальных ЛФ помимо контролируемой доставки ЛС в системный кровоток, является возможность их самостоятельного использования без участия медицинского персонала с целью профилактики и длительного лечения хронических заболеваний («сухие капельницы»), что на сегодняшний день в период пандемии приобретает особую значимость и актуальность. При этом в случае проявления побочного действия трансдермальный пластырь, ТДТС можно удалить с поверхности «интактной» кожи, предотвращая развитие аллергической реакции.

Таким образом, целью исследования явилось изучение номенклатуры трансдермальных лекарственных ЛФ, зарегистрированных на фармацевтическом рынке РФ.

## Методика

Авторами проведен контент-анализ Государственного реестра ЛС по состоянию на 03.10.2021 г. с последующей квантификацией полученных данных. Подсчитано число международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных препаратов (ЛП), для которых зарегистрированы трансдермальные ЛФ, число торговых наименований (ТН) ЛП в трансдермальных ЛФ и общее число ЛП в трансдермальной форме с учетом дозировок.

## Результаты исследования и их обсуждение

Многочисленные литературные данные свидетельствуют о перспективности отечественных научных разработок в области создания трансдермальных ЛФ. Современные идеи технологического характера сформулированы в работах Мизиной П.Г., Быкова В.А. (2004 г.). Исследуя вопросы создания ТДТС с фенилпропаноидами Мизина П.Г., Быков В.А. предлагают критерии для их стандартизации и подробно описывают методики для их воспроизведения. Степанова Э.Ф. и Андреева И.Н. в своих работах дают общую характеристику трансдермальных ЛФ в целом, как системам чрескожного транспорта, указывая на их преимущества. Кривошеев С.А. совместно с Ивановым К.А. (2001, 2005 гг.) рассматривают вопросы производства и стандартизации аппликационных лекарственных форм (пластырей). Равикумар С., Максименко О.О., Васильев А.Е., Краснюк И.И. (2001 г.) занимались разработкой технологии и исследованием стабильности ТДТС с индометацином, напроксеном. Работы Васильева А.Е., Краснюка И.И., Тохмахчи В.И. (2008 г.) посвящены созданию ТДТС на основе полимерной гидрофильной матрицы с целью трансдермальной доставки клонидина, цитизина, диклофенака, феназепамы, диазепамы, а также вопросам их стандартизации. Предлагаемая авторами гидрофильная матрица используется в технологии трансдермальных терапевтических систем с разнообразными ЛС. Особенности технологии ТДТС с дипромонием (2008 г.) и флаволигнанами расторопши пятнистой (2010 г.) раскрывают в своих работах Степанова Э.Ф., Морозов Ю.А., Морина Е.А. Существует немало работ В.Л. Багировой, А.П. Арзамасцева (2005 г.), в которых рассматриваются вспомогательные вещества, используемые, в том числе, в технологии трансдермальных ЛФ. Фармакокинетическим, токсикологическим и фармакодинамическим исследованиям ТДТС посвящены многочисленные работы Сариева А.К., Литвина А.А., Жердева В.П. Особенности технологии производства трансдермальных пластырей с этилметилгидроксипиридина сукцинатом (мексидолом) и пластырей с натрия полидигидроксифенилентиосульфенатом (гипоксеном) представлены в работах Лосенковой С.О., Степановой Э.Ф. [5, 6, 8].

В 2012 г. в Государственном реестре РФ было представлено 14 торговых наименований ТДТС. В 2013 г. в РФ уже был зарегистрировано 25 ТН трансдермальных пластырей и ТДТС. Это трансдермальный пластырь «Никоретте®» 10, 15, 25 мг/16 ч, ТДТС «Никоретте®» 5, 10, 15 мг / 16ч, ТДТС, содержащие фентанил («Долфорин®», «Дюрогезик®», «Дюрогезик® Матрикс», «Фендивия™», «Фентадол Матрикс», «Фентадол Резервуар»), «Евра», «Ньюпро®», «Экселон®». В виде пластыря-ТДТС в реестре были представлены «Дерместрил®», «Вольтарен®», «Версатис», «Депонит 10», «Диетпласт® гомеопатический пластырь для похудения», «Климара®», «Никотинелл», «Никотинелл ТДТС 10, 20, 30», «Нитродиск», «Никвитин», «Нитро-дур», «Нитроперкутен ТТС», «Транстек», «Эмла». В 2014 г. в Государственном реестре РФ было представлено 27 наименований ТДТС, из которых в 93% случаев терапевтические системы зарубежного производства [7].

Анализ номенклатуры Государственного реестра ЛС по состоянию на 03.10.2021 г. позволил определить следующую номенклатуру трансдермальных ЛФ. Среди гелей трансдермальных зарегистрирован только «Эстрожель®» (действующее вещество – эстрадиол) 600мкг/г в пластиковых флаконах с дозирующим устройством, по 0,6мг/г в тубах (Бельгия), а также гель в дозировке 0,6 мг/г в алюминиевых тубах (Франция). Гели произведены на основе карбопола 980, активированного триэтанололамином. Применяется гель при лечении симптомов менопаузы у женщин, при этом эффект от применения трансдермального геля сопоставим с эффектом перорального приема эстрогенов.

«Депонит® 10» (МНН: нитроглицерин) – ТДТС, высвобождающая периферический вазодилататор нитроглицерин из системы матриксного типа. ТДТС «Депонит 10» содержит 37,4 мг нитроглицерина, высвобождает около 10 мг ЛС за 24 часа (Германия (10 пакетов в упаковке)).

Эффективная помощь при прекращении курения – замещение никотина, требующее использования медицинских препаратов, содержащих никотин. Жевательные резинки обеспечивают неравномерную доставку никотина и ассоциируются с окрашиванием зубов, неприятным вкусом, зубной болью, стоматологическими проблемами и желудочно-кишечными расстройствами. Трансдермальная доставка никотина обходит эти потенциальные проблемы и обеспечивает легкость применения. Длительность высвобождения действующего вещества из ТДТС «Никоретте 10мг/16ч» (Швеция (7саше в упаковке)), содержащей никотин составляет 16

часов. Из ТДТС «Никотинелл 14мг/сут» (Германия (в упаковке 7 саше или 2 пакета в упаковке) высвобождается ЛС на протяжении 24 часов, из ТДТС «Никвитин 14мг/сут» никотин также высвобождается на протяжении 24 часов (Греция, Великобритания (по 7 пакетов в упаковке)). Также никотин зарегистрирован в РФ в форме пластыря трансдермального под торговым названием «Никоретте 10мг/16ч» (Германия (14 саше в упаковке) и Швеция (7 саше в упаковке),

Возможности лечения хронического болевого синдрома также расширились благодаря разработке трансдермальных способов введения препаратов. «Дюрогезик®» – ТДТС, обеспечивающая постоянное системное высвобождение фентанила, сильнодействующего синтетического наркотического анальгетика, в течение 72 часов. Анальгезирующее наркотическое средство фентанил в октябре 2021 г. было зарегистрировано под 8 различными торговыми наименованиями: «Фентанил ТДТС® 12,5мкг/ч» (Россия), «Дюрогезик® 50мкг/ч» (Бельгия), «Дюрогезик Матрикс® ТДТС 0,1мг/ч» (Россия), «Фендивия® ТДТС 100мкг/ч» (Дания), «Фентадол резервуар® ТДТС 25мкг/ч», 75мкг/ч, 100мкг/ч (Германия), «Фентадол Матрикс® 75мкг/ч», 100мкг/ч (Германия), «Дюрогезик® ТДТС 100мкг/ч» (Бельгия), «Дюрогезик® ТДТС 0,1мг/ч» (Бельгия), «Долфорин® ТДТС 100мкг/ч» (Венгрия). В каждой упаковке по 5 пакетов с ТДТС. Системы площадью 10, 20, 30 и 40 кв. см разработаны для высвобождения в системный кровоток 25, 50, 75 и 100 мкг фентанила в час, что составляет приблизительно 0,6, 1,2, 1,8 и 2,4 мг в сутки. Трансдермальная биодоступность фентанила в составе «Дюрогезика» составляет 92%. Фентанил превосходит другие опиоидные анальгетики по качеству и продолжительности анальгезии, удобству и универсальности ЛФ.

В Государственном реестре ЛС по состоянию на 03.10.2021 г. представлен бупренорфин под торговым наименованием «Транстек®» в форме ТДТС (по 3 саше в упаковке, Германия) и в форме пластыря трансдермального 35мкг/ч. Биодоступность трансдермального бупренорфина составляет примерно 50%, что сравнимо с биодоступностью бупренорфина при сублингвальном введении (50-60%). Степень связывания бупренорфина с белками плазмы составляет 96%. Аппликацию пластыря следует осуществлять на 72 часа. Чрескожные формы фентанила («Дюрогезик») и бупренорфина («Транстек») дают наиболее пролонгированный эффект среди наркотических анальгетиков (до 72 часов). Аппликацию пластырей проводят на участки кожи, где не растут волосы, кожа не должна быть раздражённой.

Трансдермальная доставка ЛС используется также с целью контрацепции у женщин. «Евра®» (Германия) – ТДТС, высвобождающая в течение суток 203 мкг норэргестромина и 33,9мкг этинилэстрадиола. Также в реестре представлен трансдермальный пластырь контрацептивного средства комбинированного состава с дозировкой, аналогичной ТДТС (Бельгия, Германия). По дозировкам поступающих в кровь гормонов система соответствует микродозированным оральным контрацептивам. При этом одна ТДТС содержит в качестве активных ингредиентов 6 мг норэргестромина и 600 мкг этинилэстрадиола. В упаковке находятся три пластыря, каждый из которых наклеивается 1 раз в неделю. Ни при каких обстоятельствах перерыв в аппликации ТДТС не должен быть больше 7 дней, в противном случае повышается риск наступления беременности.

«Climaga®» (МНН: эстрадиол, Германия) представляет собой ТДТС 3,9 мг / 12,5 кв. см, а также ТДТС 7,8 мг / 25кв.см, высвобождающие 50мкг и 100 мкг эстрадиола в сутки.

Ньюпро® (МНН: ротиготин, Германия и Ирландия) – агонист дофаминовых рецепторов, противопаркинсоническое ЛС, зарегистрированное в реестре в октябре 2021 года в форме пластыря трансдермального 2мг/сут по 7 или по 28 пакетов в упаковке). При использовании пластыря ЛС быстро всасывается через кожу и оказывает общее системное действие. Проникает через гематоэнцефалический барьер, накапливается в тканях мозга.

Нестероидное противовоспалительное средство диклофенак натрия под торговым наименованием «Вольтарен®» зарегистрировано в форме пластырей трансдермальных 15мг/сут и 30мг/сут (Греция). «Вольтарен» 15 мг/сут или 30 мг/сут (по 2 или по 5 пластырей в упаковке) представляет собой пластырь, включающий основу из полиэстера с равномерно нанесённым адгезивным слоем, который в качестве ЛС содержит натрия диклофенака 15 мг в пластыре площадью 70 см<sup>2</sup> или 30 мг в пластыре площадью 140 см<sup>2</sup>. ЛС устраняет болевой синдром и уменьшает отечность, возникающую в связи с воспалительным процессом в тканях.

Местноанестезирующее средство лидокаина гидрохлорид зарегистрировано под торговым наименованием «Версатис® 700 мг» (Германия) и в реестре представлено в форме ТДТС и

трансдермального пластыря. Применяют с целью устранения болевого синдрома при вертеброгенных поражениях, миозитах, постгерпетических невралгиях.

Селективный ингибитор ацетилхолинэстеразы головного мозга ривастигмин зарегистрирован под торговым наименованием «Экселон®» в форме ТДТС 4,6мг/сут, 9,5мг/сут и 13,3мг/сут по 3 или по 7 пакетов в упаковке (Швейцария). Применяется трансдермальный ривастигмин в качестве средства для лечения деменции, оказывая положительное действие при снижении когнитивных функций, связанных с дефицитом ацетилхолина.

Таким образом, в Государственном реестре ЛС на 03.10.2021 г. представлены 24 ТН трансдермальных ЛФ, из них 1 наименование трансдермального геля (4,2%), 6 наименований трансдермальных пластырей (25%) и 17 наименований ТДТС (70,8%) в различных дозировках. Отечественные производители трансдермальных ЛФ – это ФГУП «Московский эндокринный завод» и Российский онкологический центр имени Н.Н.Блохина. В 92% случаев трансдермальные ЛФ под торговыми наименованиями являются зарубежными.

Трансдермальная доставка лекарственных веществ является актуальной альтернативой другим способам введения для оказания системного действия в силу целого ряда неоспоримых преимуществ, включая высокую комплаентность за счет неинвазивного, безболезненного и простого применения, снижения дозы вводимого лекарственного вещества, как следствие – снижение побочных эффектов. Однако большинство кандидатов лекарственных субстанций сталкиваются с проблемой низкой лекарственной проницаемости через кожный барьер [1]. Одним из самых простых способов увеличения проницаемости кожи является введение в состав лекарственных препаратов усилителей проницаемости (пенетраторов, энхансеров проницаемости). Эффективность транскутанного действия химических энхансеров зависит не только от структуры и концентрации, но и от физико-химических характеристик пенетрируемых ЛП [12]. Ярким примером использования чрескожного проводника является технология трансдермальных гелей на основе Тизоль-геля® (ООО «Олимп» г. Екатеринбург). Тизоль – эффективный нетоксичный трансдермальный проводник (гидрогель на основе глицеросольватов титана состава  $Ti(C_3H_7O_3)_4 \cdot 10C_3H_8O_3 \cdot 4H_2O$ ). Установлена высокая трансдермальная проницаемость Тизоля для калия иодида, салициловой и аскорбиновой кислот. Интерес представляет включение Тизоля не только в состав трансдермальных гелей, но и в качестве компонента ТДТС с целью усиления проницаемости кожных покровов для ЛС (способ усовершенствования химических составляющих ТДТС).

Анализ регламентированных перечней ЛС показал, что 2 наименования ЛП в форме ТДТС содержат в составе наркотические средства списка II перечня наркотических средств, психотропных веществ, подлежащих контролю на территории РФ согласно Постановлению Правительства РФ № 681 от 30.06.1998 г. Кроме того, фентанил и ривастигмин в форме ТДТС входят в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС по Распоряжению Правительства РФ № 2406-р от 12.10.2019 г. При этом в Перечне минимального ассортимента ЛП, необходимых для оказания медицинской помощи (Распоряжение Правительства РФ № 2406-р от 12.10.2019 г.), ЛП в трансдермальных ЛФ отсутствуют.

Таким образом, номенклатура трансдермальных ЛФ Государственного реестра ЛС 2021 г. представлена препаратами разных фармакологических групп: наркотическими анальгетиками, нестероидными противовоспалительными средствами, гормональными препаратами, противопаркинсоническим ЛП, ингибитором ацетилхолинэстеразы, ЛС из группы местных анестетиков, антиангинальным ЛС, препаратами никотина. Обращает на себя внимание факт того, что большинство зарегистрированных в 2021 г. трансдермальные ЛФ являются формами зарубежного производства. При этом литературные данные свидетельствуют о проводимых полномасштабных исследованиях отечественных ученых в области разработки и создания трансдермальных ЛФ.

ТДТС, трансдермальные пластыри с ноотропами и нейропротекторами не зарегистрированы, в литературе представлены сведения об отечественной разработке трансдермального пластыря с этилметилгидроксипиридина сукцинатом (мексидолом), относящимся к группе антигипоксантов и антиоксидантов, проявляющий церебропротекторный эффект в эксперименте на животных [5]. При этом практически все представленные трансдермальные ЛФ (кроме «Евра®») являются однокомпонентными, то есть содержащими только одно действующее вещество.



В связи с этим, актуальным и своевременным является проведение в едином комплексе научных исследований по разработке и созданию трансдермальных лекарственных форм (ТДТС резервуарного типа) комбинированного состава с ЛС, обеспечивающими нейропротекторный эффект в сочетании с кардиопротекторным, а также исследование возможности включения чрескожного проводника Тизоля в состав трансдермальной матрицы.

## Заключение

Трансдермальная доставка ЛС имеет большие перспективы как альтернатива перорального, внутримышечного и внутривенного способов введения ЛС особенно в период пандемии в условиях ограниченной доступности медицинской помощи населению. Применение трансдермальных ЛФ позволяет уменьшить кратность применения ЛС, обеспечивает удобство применения у пожилых людей и детей. При этом необходимо учитывать возможность изменения скорости трансдермальной подачи у такой категории пациентов, исходя из особенностей структуры кожных покровов. Таким образом, необходимо в данной области исследований достичь такого уровня, чтобы используемые технологии создания трансдермальных ЛФ обеспечивали предсказуемую и контролируруемую проницаемость ЛС через кожные покровы.

## Литература (references)

1. Анурова М.Н., Демина Н.Б., Бахрушина Е.О. Усилители проницаемости в технологии трансдермальных лекарственных форм (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т.54, №11. – С.45-52. [Anurova M.N., Demina N.B., Bahruchina E.O. *Chimiko-farmaceuticheskij zhurnal*. Journal of Chemistry and Pharmacy. – 2020. – T.54, N.11. – P.45-52. (in Russian)]
2. Береговых В.В., Пятигорская Н.В., Прудкевич Ю.А. и др. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных средств // Вестник МИТХТ. – 2012. – Т.7, №5. – С.17-22. [Beregovyh V.V., Pijatigorskaj N.V., Prudkevich Yu.A. [i dr.] *Vestnik MITHT*. Vestnik MITHT. – 2012. – T.7, N5. – P.17-22. (in Russian)]
3. Гильдеева Н.Г., Юрков В.И. Микроэмульсии как перспективная основа для создания современных трансдермальных терапевтических систем // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т.52, №6. – С.49-52. [Gildeeva N.G., Yurkov V.I. *Chimiko-farmaceuticheskij zhurnal*. Journal of Chemistry and Pharmacy. – 2018. – T.52, N.6. – P.49-52. (in Russian)]
4. Лосенкова С.О. Трансдермальные терапевтические системы (обзор) // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – Т.71, №6. – С.54-57. [Losenkova S.O. *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja farmakologija*. Experimental and clinical pharmacology. – 2008. – T.71, №6. – P.54-57 (in Russian)]
5. Лосенкова С.О. Исследование перспективности отечественных научных разработок в области фармацевтической технологии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №4. – С.134-146. [Losenkova S.O. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. - 2020. – T.19, №4. – P.134-146 (in Russian)]
6. Лосенкова С.О., Баженов С.М., Федоров Г.Н. Морфологические особенности кожи морских свинок при применении трансдермального пластыря с мексидолом // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, №4. – С.160-162. [Losenkova S.O., Bazhenov S.M., Fedorov G.N. *Vestnik novych medicinskih tehnologij*. Bulletin of new medical technologies. – 2012, T.XIX. - N4. - P.160-162 (in Russian)]
7. Лосенкова С.О., Крюкова Н.О., Кисилева А.Н. Анализ номенклатуры трансдермальных терапевтических систем в аптечной сети ОАО «Смоленск-Фармация» // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – Т.9, №3 (электронный журнал), публикация 4-2. [Losenkova S.O., Kruykova N.O., Kisileva A.N. *Vestnik novych medicinskih tehnologij*. Bulletin of new medical technologies. – 2015, T.9. – N3. (electronic journal), publication 4-2 (in Russian)]
8. Лосенкова С.О., Степанова Э.Ф., Новиков В.Е. Биофармацевтические исследования матричных трансдермальных композиций с мексидолом // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2010. – №1. – С.117-122. [Losenkova S.O., Stepanova E.F., Novicov V.E. *Kurskij nauchno-practicheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. Kursk scientifically-practical bulletin «the Person and its health». – 2010. - №1. – P.117-122 (in Russian)].
9. Морозов Ю.А. Конструирование и биофармацевтические исследования трансдермального пластыря гиполипидемического действия с дипромонием // Фундаментальные исследования. – 2006. – №10. – С.88-90. [Morozov U.A. *Fundamental'nye issledovanija*. Basic researches – 2006. - №10. – P.88-90 (in Russian)]
10. Решение Евразийской экономической комиссии от 22.12.2015 №172 «Об утверждении Номенклатуры лекарственных форм», г.Москва. [Rechenie Evrazijskoj ekonomicheskoi komissii. Decision of the Eurasian

Economic Commission dated 22.12.2015 N172 "On Approval of the Nomenclature of Dosage Forms", Moscow city (in Russian)]

11. Скоробогатова А.И., Терентьева О.А., Вайнштейн В.А. и др. Направленный транспорт как перспективный метод доставки лекарственных веществ в центральную нервную систему // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т.53, №9. – С.33-39. [Scorobogatova A.I., Terent'eva O.A., Vajjnchteijn V.A. [i dr.] *Chimiko-farmaceuticheskij zhurnal*. Journal of Chemistry and Pharmacy. – 2019. – Т.53, N.9. – P.33-39. (in Russian)]
12. Струсовская О.Г., Поройский С.В., Струсовская А.Г. Химические транскутанные энхансеры. Транскутол // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т.52, №11. – С.3-8. [Strusovskaj O.G., Porojskij S.V., Strusovskaj A.G. *Chimiko-farmaceuticheskij zhurnal*. Journal of Chemistry and Pharmacy. – 2018. – Т.52, N.11. – P.3-8. (in Russian)]

### Информация об авторах

*Лосенкова Светлана Олеговна* – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: losenkova-so@mail.ru

*Тюнина Елизавета Диментьевна* – главный технолог стерильного производства ООО «Озон», преподаватель кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ted.90@mail.ru

*Павлюченкова Надежда Александровна* – доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: paramonovanadezhda@gmail.com

*Лосенков Павел Владимирович* – лаборант кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: losenkov67@mail.ru

*Емельянов Александр Андреевич* – генеральный директор ООО «Олимп» (г. Екатеринбург). E-mail: losenkova-so@mail.ru

*Махотина Мария Вячеславовна* – кандидат фармацевтических наук, заместитель технического директора ООО «Олимп» (г.Екатеринбург). E-mail: losenkova-so@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК [54.062+543.422.3-76]:577.182.99 3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.21

## РАЗРАБОТКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА АНАЛИЗА МЕРОПЕНЕМА

© Кукурека А.В., Сипливая Л.Е., Шорманов В.К., Бесходарная М.И.

Курский государственный медицинский университет, Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3

### Резюме

**Цель.** Разработка спектрофотометрических методик анализа меропенема в субстанции и инъекционной лекарственной форме.

**Методика.** Для спектрофотометрии готовили растворы с концентрациями от 0,00001% до 0,005% меропенема при использовании универсальной буферной смеси и 0,2 М раствора натрия гидроксида со значениями pH в интервале от 2 до 12, боратный буферный раствор с pH 8,0, а также дистиллированную воду в качестве растворителя. Измерение значений оптической плотности растворов анализируемого вещества в растворителе проводили с использованием регистрирующего спектрофотометра СФ-2000, для измерения применяли кварцевые кюветы с толщиной рабочего слоя 10 мм. Основываясь на результатах измерения оптических плотностей в точках максимумов поглощения, строили калибровочный график для расчета концентрации исследуемого раствора. В оптимальных условиях выполняли количественное определение в субстанции и лекарственной форме меропенема, проводили статистическую обработку полученных результатов.

**Результаты.** Обоснованы оптимальные условия спектрофотометрического количественного определения: использование боратного буфера с pH 8,0, аналитическая длина волны 301 нм. В результате расчётов получено значение молярного показателя поглощения 10510,9 и удельного – 274,1. Проведена валидация методик. Предел обнаружения меропенема равен 1,8 мкг/мл, открываемый минимум – 45 мкг. Относительная ошибка определения в субстанции не превышает 0,78%, в лекарственной форме – 1,13%.

**Заключение.** Разработанные методики спектрофотометрического анализа меропенема могут быть рекомендованы для использования в практике фармацевтического анализа.

**Ключевые слова:** спектрофотометрический метод, меропенем, количественное определение

## DEVELOPMENT OF A SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE ANALYSIS OF MEROPENEM

Kukureka A.V., Siplivaya L.E., Shormanov V.K., Beskhodarnaja M.I.

Kursk State Medical University, 3, K. Marksa St., 305041, Kursk, Russia

### Abstract

**Objective.** Development of spectrophotometric methods for the analysis of meropenem in substance and injectable dosage form.

**Methods.** For spectrophotometry, solutions were prepared with concentrations from 0.00001% to 0.005% meropenem using a universal buffer mixture and 0.2 M sodium hydroxide solution with pH values in the range from 2 to 12, borate buffer solution with pH 8.0, as well as distilled water as a solvent. The optical density values of solutions of the analyte in the solvent were measured using an SF-2000 recording spectrophotometer; quartz cells with a working layer thickness of 10 mm were used for measurements. Based on the results of measuring optical densities at the points of absorption maxima, a calibration graph was constructed to calculate the concentration of the test solution. Under optimal conditions, a quantitative determination was performed in the substance and dosage form of meropenem, and statistical processing of the results was carried out.

**Results.** The optimal conditions for spectrophotometric quantitative determination have been substantiated: the use of a borate buffer with pH 8.0, analytical wavelength of 301 nm. As a result of

calculations, the value of the molar absorption index is 10510.9 and the specific one - 274.1. The methods were validated. The detection limit for meropenem is 1.8  $\mu\text{g}$  / ml, the minimum opening is 45  $\mu\text{g}$ . The relative error of determination in the substance does not exceed 0.78%, in the dosage form - 1.13%.

**Conclusions.** The developed methods of spectrophotometric analysis of meropenem can be recommended for use in the practice of pharmaceutical analysis.

*Keywords:* spectrophotometric method, meropenem, quantitative determination

## Введение

С появлением в медицинской практике антибиотиков произошли кардинальные изменения в жизни людей – появилась возможность радикального излечения от многих инфекционных заболеваний, ранее считавшихся фатальными. Хотя эпоха антибиотиков относительно невелика, за этот период было создано множество препаратов разных классов. Применение карбапенемов в медицине началось в середине 1980-х годов, когда был внедрен в клинику первый препарат этой группы – имипенем. Спустя несколько лет был разработан новый препарат – меропенем. Это антибиотик сверхширокого спектра антимикробного действия, активен в отношении анаэробных и аэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [1, 8]. Особенности антимикробного действия карбапенемов определяются их химическим строением. Данные вещества имеют малый размер молекул и находятся в растворе в виде цвиттер-ионов, поэтому очень хорошо проникают в периплазматическое пространство микробной клетки. Меропенем действует бактерицидно, в том числе против штаммов, продуцирующих бета-лактамазы [1, 5].

Анализ нормативной документации показывает, что для количественного определения субстанции и инъекционной лекарственной формы меропенема зарубежные фармакопеи рекомендуют использование высокоэффективной жидкостной хроматографии [5, 7]. Данный метод даёт надёжные результаты, но является дорогостоящим, требует применения токсичных растворителей, стандартных образцов, является длительным и трудоёмким. Поэтому разработка альтернативного метода анализа является актуальной. Спектрофотометрический метод является одним из основных способов количественного определения фармацевтических субстанций [6]. При этом он имеет ряд преимуществ – отличается простотой методик, доступен, является достаточно экспрессным, не требует токсичных реактивов [2].

Цель работы – разработка спектрофотометрических методик анализа меропенема в субстанции и инъекционной лекарственной форме.

## Методика

Для спектрофотометрии готовили растворы с концентрациями от 0,00004% до 0,007% при использовании универсальной буферной смеси и 0,2 М раствора NaOH со значением pH в интервале от 2 до 12, боратный буферный раствор со значением pH 8,0, а также дистиллированную воду в качестве растворителя. Контроль pH осуществляли с помощью pH-метра-иономера Мультитест ИПЛ-101 («НПП СЕМИКО», г. Новосибирск). Измерение значений оптической плотности растворов анализируемого вещества в растворителе проводили с использованием регистрирующего спектрофотометра СФ-2000 («ОКБ Спектр», г. Санкт-Петербург), для измерения применяли кварцевые кюветы с толщиной рабочего слоя 10 мм. Основываясь на результатах измерения оптических плотностей в точках максимумов поглощения, строили калибровочный график для расчета концентрации исследуемого раствора. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Microsoft Excel (из пакета программ Microsoft Office 2010) на операционной системе Windows 7, используя t-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при доверительной вероятности  $p < 0,05$  [3].

Приготовление универсальной буферной смеси (УБС): для получения буферного раствора желаемого значения pH к 20 мл универсальной буферной смеси кислот (фосфорной, уксусной, борной) приливали рассчитанный объем 0,2 М раствора натрия гидроксида [4].

Состав боратного буферного раствора: 55,85 мл раствора натрия тетрабората (12,367 г борной кислоты, 100 мл 1 М раствора натрия гидроксида, воды дистиллированной до 1000 мл) доводили до метки 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты в мерной колбе емкостью 100 мл [4].

Приготовление раствора концентрации 0,002% меропенема безводного с использованием универсальной буферной смеси: 0,1141 г (точная навеска) меропенема тригидрата переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 20 мл воды дистиллированной, перемешивали до полного растворения препарата, доводили объем водой, дистиллированной до метки, перемешивали (раствор А). 10 мл раствора А переносили в мерную колбу емкостью 100 мл, доводили объем водой, дистиллированной до метки, перемешивали (раствор Б). В одну мерную колбу емкостью 25 мл переносили 5 мл раствора Б, добавляли 2,5 мл УБС с рН равным 2 и доводили объем раствора водой, дистиллированной до метки, перемешивали (раствор В). В другую – 2,5 мл УБС и доводили объем раствора водой, дистиллированной до метки (раствор сравнения). Аналогично поступали при приготовлении растворов препарата и растворов сравнения с использованием УБС с рН от 3 до 12. Измеряли оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре в интервале длин волн от 200 до 400 нм. Параллельно измеряли рН каждого раствора В.

Методика количественного определения меропенема методом спектрофотометрии: около 100 мг (точная навеска) субстанции или порошка для приготовления раствора для внутривенного введения переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 20 мл воды дистиллированной, перемешивали до полного растворения препарата, доводили объем водой, дистиллированной до метки, перемешивали (раствор А). 10 мл раствора А переносили в мерную колбу емкостью 100 мл, доводили объем водой, дистиллированной до метки, перемешивали (раствор Б). В одну мерную колбу емкостью 25 мл переносили 5 мл раствора Б, добавляли 2,5 мл боратного буферного раствора со значением рН 8,0 и доводили объем раствора водой, дистиллированной до метки, перемешивали. В другую – 2,5 мл боратного буферного раствора и доводили объем раствора водой, дистиллированной до метки. Измеряли оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 301 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, приготовленный во второй колбе.

### Результаты исследования и их обсуждение

После приготовления растворов с концентрацией 0,002% меропенема безводного с использованием универсальной буферной смеси с шагом в единицу значения рН от 2 до 12, их фотометрировали и установили, что максимум светопоглощения находится в интервале от 297 до 304 нм. На основании полученных данных строили графическую зависимость оптической плотности в максимуме светопоглощения раствора от рН среды (рис. 1).

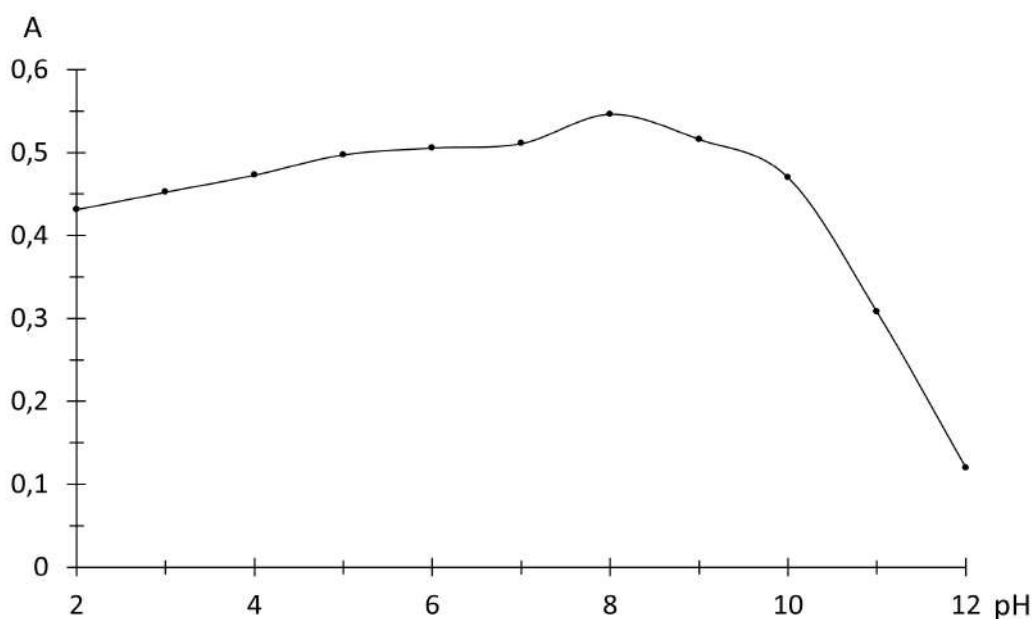


Рис. 1. Зависимость оптической плотности от рН среды

Для уточнения выбора оптимального значения рН готовили растворы с использованием универсальной буферной смеси со значением рН от 7 до 9 с разностью 0,2. Растворы фотометрировали, определяли длину волны максимума светопоглощения и оптическую плотность в нём (табл. 1). Для дальнейшего исследования выбрали рН со значением 8,0 и аналитическую длину волны 301 нм.

Таблица 1. Результаты измерения оптической плотности раствора меропенема при значении рН 7 – 9

рН	$\lambda_{\text{max}}$ , нм	Оптическая плотность при $\lambda_{\text{max}}$
7,01	299,3	0,5111
7,19	299,3	0,5122
7,40	299,3	0,5134
7,59	300,1	0,5161
7,81	300,7	0,5276
8,00	300,9	0,5463
8,22	301,0	0,5382
8,41	301,3	0,5354
8,61	300,9	0,5288
8,81	301,3	0,5214
8,99	300,9	0,5159

Выбор состава буферного раствора: готовили 0,002% растворы меропенема с использованием универсального и боратного буферных растворов по приведенной выше методике. Измеряли оптическую плотность при длине волны 301 нм (она в обоих случаях соответствовала максимуму светопоглощения). Для УБС она была равна 0,5463, для боратного буферного раствора – 0,5491. Для дальнейшего исследования было выбрано рН 8,0 с использованием боратного буферного раствора, так как его состав более прост, а оптическая плотность изменяется незначительно. Важным требованием оптимальности условий количественного определения спектрофотометрическим методом является стабильность исследуемого раствора [4]. Было установлено, что оптическая плотность в выбранных условиях остаётся стабильной в течение суток при температуре 25 °С в тёмном месте.

Для выявления прямолинейного участка зависимости оптической плотности от концентрации измеряли оптические плотности растворов в подобранных оптимальных условиях в интервале концентраций меропенема безводного от 0,00001 до 0,005%. Установили, что интервал линейной зависимости находится в диапазоне концентраций от 0,0002 до 0,004%. Для построения калибровочного графика проводили независимые испытания различных концентраций меропенема. Находили оптическую плотность для каждой концентрации и строили график зависимости оптической плотности от концентрации антибиотика (рис. 2).

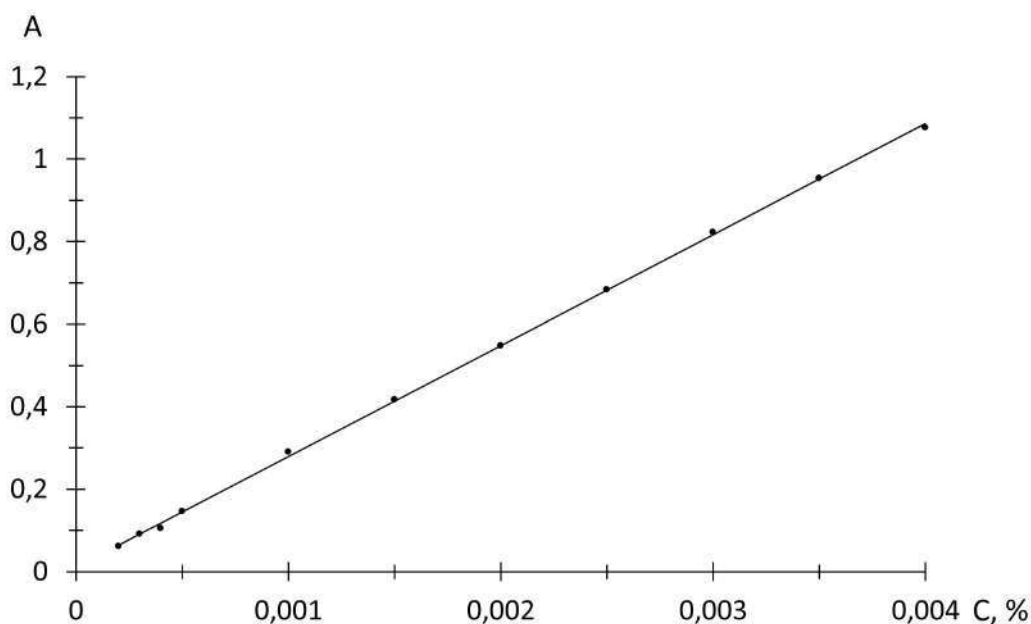


Рис. 2. Калибровочный график.

А – оптическая плотность, С – концентрация меропенема в %, — – теоретические значения, • – практические значения

Коэффициент корреляции составил 0,9998. Уравнение калибровочного графика имеет вид:  $A = 268,85 \cdot C + 0,0105$ . Коэффициенты рассчитывали методом наименьших квадратов в соответствии с [3]. Значения молярного и удельного показателей поглощения составили 10510,9 и 274,1 соответственно. В соответствии с [4] рассчитали предел обнаружения меропенема 1,8 мкг/мл и открываемый минимум 45 мкг.

Для количественного определения меропенема методом спектрофотометрии были разработаны методики анализа в субстанции и порошке для приготовления раствора для внутривенного введения. Содержание меропенема в субстанции в процентах (X %) вычисляли по формуле:

$$X \% = \frac{C_{\text{граф.}} \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot 1000 \cdot 100 \cdot 100}{a \cdot V_2 \cdot V_4 \cdot (100 - W)} = \frac{C_{\text{граф.}} \cdot 100 \cdot 25 \cdot 1000 \cdot 100 \cdot 100}{a \cdot 10 \cdot 5 \cdot (100 - W)},$$

где  $C_{\text{граф.}}$  – концентрация меропенема, найденная по калибровочному графику, %; а – навеска исследуемой субстанции, мг;  $V_1, V_2, V_3, V_4$  – объемы разведения, мл; W – содержание воды в субстанции, %.

Содержание меропенема в порошке для приготовления раствора для внутривенного введения в процентах от заявленного количества (X %) вычисляли по формуле:

$$X \% = \frac{C_{\text{граф.}} \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot 1000 \cdot 100 \cdot G}{a \cdot V_2 \cdot V_4 \cdot L} = \frac{C_{\text{граф.}} \cdot 100 \cdot 25 \cdot 1000 \cdot 100 \cdot G}{a \cdot 10 \cdot 5 \cdot L},$$

где  $C_{\text{граф.}}$  – концентрация меропенема, найденная по калибровочному графику, %; а – навеска исследуемой лекарственной формы, мг;  $V_1, V_2, V_3, V_4$  – объемы разведения, мл; G – средняя масса содержимого одного флакона, мг; L – заявленное количество меропенема в одном флаконе, мг.

Для определения метрологических характеристик [3] разработанных методик выполняли количественное определение по 10 модельных образцов субстанции и лекарственной формы меропенема, P = 95% (табл. 2). Результаты не отягощены систематической погрешностью.

Таблица 2. Результаты количественного определения меропенема

Образец	$\bar{x}$	$s^2$	s	$S_{\bar{x}}$	$\Delta\bar{x}$	$\varepsilon$
Субстанция	99,46	1,1912	1,0914	0,3451	0,78	0,78
Лекарственная форма	98,93	2,4560	1,5672	0,4956	1,12	1,13

Для проверки, что разработанные методики гарантируют достоверные и точные результаты, была проведена валидация [3]. Результаты приведены в табл. 3 и свидетельствуют о пригодности методик для целей анализа.

Таблица 3. Валидация методик спектрофотометрического определения меропенема

Параметр	Критерий валидности	Результаты испытания меропенема	
		в субстанции	в лекарственной форме
Специфичность	стандартный образец меропенема	специфична	специфична
Аналитическая область	от 80 до 120% от номинального значения	от 15% до 225%	от 16% до 265%
Линейность	$r \geq 0,99$	$b = 268,85$ ; $a = 0,0105$ ; $r = 0,9998$	$b = 268,85$ ; $a = 0,0105$ ; $r = 0,9998$
Правильность	$t_{\text{табл}} \geq t_{\text{выч}}$	$t_{\text{табл}} = 2,26$ ; $t_{\text{выч}} = 1,56$	$t_{\text{табл}} = 2,26$ ; $t_{\text{выч}} = 2,16$
Прецизионность: повторяемость (сходимость)	$s < 2\%$	$s = 1,09$	$s = 1,57$

## Заключение

Разработанные методики спектрофотометрического анализа меропенема в субстанции и инъекционной лекарственной форме могут быть рекомендованы для использования в практике фармацевтического анализа. Они не требуют для выполнения токсичных и дорогостоящих реактивов, не трудоёмки, используют доступное оборудование. Было установлено, что разработанные методики позволяют получать достаточно воспроизводимые и надежные результаты для их области применения.

## Литература (references)

1. Березняков И.Г. Клиническое применение карбапенемов: когда, какой, как долго? // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2006. – Т.8, №4. – С. 325-349. [Bereznyakov I.G. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2006. – V.8, N4. – P. 325-349. (in Russian)]
2. Булатов М.И., Калинин И.П. Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. – Л.: Химия, 1986. – 432 с. [Bulatov M.I., Kalinkin I.P. *Prakticheskoe rukovodstvo po fotometricheskim metodam analiza*. A practical guide to photometric methods of analysis. – Leningrad: Chemistry, 1986. – 432 p. (in Russian)]
3. Государственная фармакопея РФ. 14 издание. Т.1. – М., 2018. [*Gosudarstvennaya farmakopeya RF. 14 izdanie*. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th edition. V.1. – Moscow, 2018. (in Russian)]
4. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии. – М.: Химия, 1971. – 454 с. [Lur'e Yu.Yu. *Spravochnik po analiticheskoi khimii*. Analytical Chemistry Handbook. – Moscow: Chemistry, 1971. – 454 p. (in Russian)]
5. Никулин А.А., Цюман Ю.П., Мартинович А.А. и др. Об адекватности замены генериками внутривенных форм оригинальных препаратов: нужны ли сравнительные исследования? // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2010. – Т.12, №1. – С. 31-40. [Nikulina A.A., Tsyuman



- Yu.P., Martinovich A.A. i dr. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2010. – V.12, N1. – P. 31-40. (in Russian)]
6. Сакарян Е.И., Шемеринкина Т.Б., Бармин А.В. и др. Фармацевтические субстанции. Требования Государственной фармакопеи к их стандартизации // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – Т.62, №5-6. – С. 63-67. [Sakaryan E.I., Shemerinkina T.B., Barmin A.V. i dr. *Antibiotiki i himioterapiya*. Antibiotics and chemotherapy. – 2017. – V.62, N5-6. – P. 63-67. (in Russian)]
  7. Фармакопея США: USP 29; Национальный формуляр: NF24: в 2 т. [пер. с англ.]. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – Т.1. – 1720 с. [*Farmakopeya SShA: USP 29; Natsional'nyi formulyar: NF24: v 2 t. [per. s angl.]*. United State Pharmacopoeia 29; National Formulary 24: in two volumes [translated from English]. – Moscow: GEOTAR – Media, 2009. – V.1. – 1720 p. (in Russian)]
  8. Sweetman S.C. (Ed.) Martindale: The Complete Drug Reference, 34th ed. – London: Pharmaceutical Press, 2005. – P. 229

### Информация об авторах

*Кукурека Александр Владимирович* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kukurekaav@kursksmu.net

*Сипливая Любовь Евгеньевна* – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmchim@rambler.ru

*Шорманов Владимир Камбулатович* – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: r-wladimir@yandex.ru

*Бесходарная Марина Игоревна* – аспирант кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: marina\_kursk\_med@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.91

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.22

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ КЛОБАЗАМА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ В МОЧЕ ПРИ СУДЕБНО-ХИМИЧЕСКОМ И ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ****© Волкова А.А.<sup>1</sup>, Калёкин Р.А.<sup>1,2</sup>, Орлова А.М.<sup>1</sup>, Москалева Н.Е.<sup>1,3</sup>, Маркин П.А.<sup>1,3</sup>  
Асташкина О.Г.<sup>1,4</sup>**<sup>1</sup>Российский центр судебно-медицинской экспертизы, Россия, 125284, г. Москва, ул. Поликарпова, д.12/13<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6<sup>3</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2<sup>4</sup>Бюро судебно-медицинской экспертизы, Москва, Россия, 115516, г. Москва, Тарный проезд, д.3*Резюме*

**Цель.** Разработка новой методики обнаружения клобазам и его метаболитов в моче при судебно-химическом и химико-токсикологическом исследовании методом ВЭЖХ-ТМС с ВР с использованием технологии Orbitrap

**Методика.** В качестве метода изолирования был выбран метод жидкость-жидкостной экстракции после солянокислого гидролиза. В ходе эксперимента было изучено в оптимальных условиях хроматографирования времена удерживания метаболитов – гидроксиклобазам, десметилклобазам и клобазам после перорального приема и определены характерные ионы при исследовании масс-спектров данных соединений.

**Результаты.**

Подобранная развертка градиента, температурный режим и условия хроматографирования, которые позволили уменьшить количество коэлюирующихся соединений из мочи и обеспечить получение качественных результатов. Идентифицированы клобазам и его метаболиты – гидроксиклобазам и десметилклобазам. Идентификация проводилась по временам удерживания и после анализа характерных ионов по масс-спектрам данных соединений. Полученные полные спектры исследованных веществ с диссоциацией масс-спектров ионов характерных фрагментов молекулы в различных функциональных группах позволили выделить по 8 характерных ионов.

**Заключение.** Разработана методика идентификации клобазам в извлечениях из мочи методом ВЭЖХ-ТМС с ВР с использованием технологии Orbitrap в качестве подтверждающего метода при проведении судебно-химического и химико-токсикологического исследования. Валидационная оценка разработанных методик свидетельствует о их пригодности для судебно-химического и химико-токсикологического анализа.

*Ключевые слова:* клобазам, гидроксиклобазам, десметилклобазам, высокоэффективная жидкостная хроматография, судебно-химическое исследование, химико-токсикологический анализ, моча

**DETERMINATION OF KLOBAZAM AND ITS METABOLITES IN URINE DURING FORENSIC CHEMICAL AND CHEMICAL-TOXICOLOGICAL EXAMINATION****Volkova A.A.<sup>1</sup>, Kalekin R.A.<sup>1,2</sup>, Orlova A.M.<sup>1</sup>, Moskaleva N.E.<sup>1,3</sup>, Markin P.A.<sup>1,3</sup>, Astashkina O.G.<sup>1,4</sup>**<sup>1</sup>Russian Center of Forensic Medical Examination, 12/13 Polikarpova str., Moscow, 125284, Russia;<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6;<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russia, 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, p. 2<sup>4</sup>Bureau of Forensic Medical Examination, Moscow, Russia, 115516, Moscow, Tarny proezd, 3

### Abstract

**Purpose.** Development of a new technique for detecting clobazam and its metabolites in urine during forensic chemical and chemical-toxicological examination by HPLC-TMS with BP using Orbitrap technology

**Methodology.** The method of liquid-liquid extraction after hydrochloric acid hydrolysis was chosen as the method of isolation. During the experiment, the retention times of metabolites – hydroxyclobazam, desmethylclobazam and clobazam after oral administration were studied under optimal chromatography conditions and characteristic ions were determined when studying the mass spectra of these compounds.

**Results.** The selected gradient sweep, temperature regime and chromatography conditions, which made it possible to reduce the number of coeluting compounds from urine and ensure high-quality results. Clobazam and its metabolites, hydroxyclobazam and desmethylclobazam, have been identified. Identification was carried out by retention times and after analysis of characteristic ions by mass spectra of these compounds. The obtained full spectra of the studied substances with dissociation of the ion mass spectra characteristic of the fragments of the molecule in various functional groups allowed us to isolate 8 characteristic ions.

**Conclusion.** A method for identifying clobazam in urine extracts by HPLC-TMS with BP using Orbitrap technology as a confirmatory method during forensic chemical and chemical-toxicological studies has been developed. The validation evaluation of the developed methods indicates their suitability for forensic chemical and chemical-toxicological analysis.

**Keywords:** clobazam, hydroxyclobazam, desmethylclobazam, high-performance liquid chromatography, forensic chemical examination, chemical-toxicological analysis, urine.

### Введение

Производные бензодиазепинов являются психоактивными веществами, модуляторами рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), проявляющими снотворное, седативное, анксиолитическое и противосудорожное действие. В основном, бензодиазепины применяются для лечения беспокойства и бессонницы, однако немедицинское использование бензодиазепинов связано с их употреблением и злоупотребления для снятия психического напряжения, тревоги или ослабления побочных эффектов, связанных с чрезмерной стимуляцией центральной нервной системы (ЦНС) наркотическими веществами [1]. Чаще всего бензодиазепины при немедицинском использовании применяются в комбинации с опиатами или алкоголем с целью увеличения угнетающего эффекта на ЦНС, однако нередко случаи применения только бензодиазепинов, исходом которых являются тяжелые отравления, вплоть до летального исхода [2, 3].

Клобазам – противосудорожное, анксиолитическое средство, производное 1,5-бензодиазепина. Химическая формула 7-хлор-1-метил-5-фенил-1Н-1,5-бензодиазепин-2,4(3Н,5Н)-дион; молекулярная формула  $C_{16}H_{13}ClN_2O_2$ ; торговое название на территории РФ «Фризиум». Лекарственная форма – таблетки по 10 мг [3]. Клобазам входит в перечень лекарственных средств для медицинского применения, подлежащих предметно-количественному учету [4], и в список психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен и в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля в соответствии с законодательством РФ и международными договорами РФ (список III) [5].

В связи с потребностью клобазам в российской практической медицине, 26 сентября 2019 года Правительством РФ (Заседание Правительства 2019 года, №32) было принято распоряжение, в соответствии с которым клобазам (в форме «Фризиума») и ряд других запрещенных в РФ препаратов могут быть закуплены для нужд медицины.

Поскольку немедицинское применение и наличие побочных эффектов могут привести к наступлению острого и летального отравления клобазамом, то разработка методики современными методами в биологических объектах до настоящего времени остается актуальной задачей судебно-химического и химико-токсикологического исследования. А обнаружение метаболитов позволяет достоверно утверждать о применении клобазам потерпевшим и отсутствие подлога в виде добавления его в биологический объект.

В последние годы высокоэффективная жидкостная хроматография-танDEMная масс-спектрометрия (ВЭЖХ-ТМС) успешно применяется в качестве надежного, селективного и чувствительного метода для скрининга, идентификации и количественной оценки малых молекул [6,7].

Цель исследования – разработка методики обнаружения клобазама и его метаболитов методом ВЭЖХ-ТМС с ВР с использованием технологии Orbitrap для целей и задач судебно-медицинской экспертизы.

### Методика

Моча отбиралась утром у пациентов (n=6), которые принимали терапевтические концентрации клобазама по назначению врача. Средний возраст пациентов 32±7 лет. Забор пробы производился добровольно и на анонимных условиях.

Исследовали действующее вещество клобазам лекарственного препарата «Фризиум» (ЛП-006422-240820) после очистки от вспомогательных веществ. Полученные рабочие образцы (РО) – спиртовой раствор с содержанием 1 мг/мл исследуемого вещества.

Для исследования использовалась ВЭЖХ-ТМС с высоким разрешением с использованием технологии Orbitrap на приборе.

Изолирование клобазама проводили после солянокислого гидролиза методом жидкость-жидкостной экстракции: к 5 мл утренней мочи добавляли 5 мл концентрированной соляной кислотой и нагревали в закрытой пробирке на кипящей водяной бане в течение часа (кислотный гидролиз). Далее нейтрализовали подщелачивали 60% гидроксидом натрия (3-6 мл) до pH 10. Экстрагировали дважды хлороформом по 10 мл в делительной воронке при умеренном ручном встряхивании в течение 3-х минут. После отстаивания обе фазы (хлороформ) сливали в выпарительную чашку и упаривали досуха на водяной бане, сухой остаток растворяли в 0,5 мл ацетонитрила и отправляли на исследование

Условия хроматографирования ВЭЖХ-ТМС ВР. Программное обеспечение – Termo Scientific Xcalibur 4.4; колонка TF Accucore PhenylHexyl column (100 × 2,1 мм, 2,6 мм), температура колонки 30 °С.

Поскольку на повышение экспрессности анализа, а также уменьшение ширины хроматографических пиков влияет градиент по составу подвижной фазы и изменение скорости её подачи, то использовалась комбинированная. Подвижная фаза представлена в градиентном режиме: подвижная фаза А – 2мМ раствор аммония формиата 0,1% муравьиной кислоты (pH 3,0) в воде и подвижная фаза В – 2мМ раствор аммония формиата 0,1% муравьиной кислоты в смеси ацетонитрил-метанол (1:1). Скорость потока 0,5 мл/мин. Градиентный режим представлен в табл. 1.

Таблица 1. Градиент подвижной фазы

Время, мин	Скорость потока подвижной фазы, мл/мин	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза В, %
0	0,5	99,0	1,0
1,0	0,5	99,0	1,0
10,0	0,5	1,0	99,0
11,5	0,5	1,0	99,0
12,0	0,5	99,0	1,0
13,5	0,5	99,0	1,0

Детектирование проводили в режиме информационно зависимой фрагментации. Режим полного сканирования с обнаружением ddMS2: диапазон сканирования – 100–1000 m/z; RF Lens 50%, сбора данных с высоким разрешением Orbitrap 120000 FWHM. Режим диапазона сканирования автоматический. Автоопределение времени инъекции ионов в ловушку. Порог интенсивности для фрагментации 2.0e3. Обнаружение вершины 30%, изолирующее окно 1 m/z, режим энергии столкновения – ступенчатый, тип энергии столкновения – абсолютный. Энергия диссоциации (HCD) 15%, 30%, 45%. Разрешение для фрагментов 30000. Для оптимизации условий

качественного и количественного анализа уточнение окон обнаружения проводили рутинным для лаборатории методом. Режим исключения ионов осуществлялся после получения одного спектра за 3 секунды. Применение данного режима сканирования позволяет добиться максимальной чувствительности (ввиду отсутствия потерь в процессе соударительной ионизации), что важно при оценке временных окон обнаружения, так как при оптимизации метода на быстрое разделение могло привести к возникновению ложноотрицательных результатов из-за низкой скорости сканирования, в то время как её существенное повышение могло привести к значительному падению интенсивности сигналов, что очень важно при определении метаболитов при низких (терапевтических) концентрациях в моче.

Использовали систему, оснащенную источником ионизации с параметрами: тип ионного источника H-ESI; напряжение электроспрея положительная ионизация 3500 V; напряжение электроспрея отрицательная ионизация 2500 V. Распыляющий газ азот 50 отн. ед., вспомогательный газ азот 13 отн. ед. Температура капилляра 280°C; температура испарителя 350°C. Встроенная подстройка массы – EASY-IC™ (флуорантрен).

Для идентификации по результатам анализа использовали следующее программное обеспечение и библиотеки масс-спектрометрической информации: TRACEFINDER 5.1 SP1; TOXFINDER 1.0; EFS\_HRAM\_Compound\_Database; Toxicology\_HRAM\_Compound\_Database; Thermo Scientific™ mzVault HRAM MS/MS spectral library; COMPOUND DISCOVERER 3.1; MzCloud.

Полученные результаты статистически обрабатывались с применением программы Windows Excel и с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при доверительной вероятности  $p < 0,05$  [8].

## Результаты исследования

Подобранная развертка градиента, температурный режим и условия хроматографирования позволило уменьшить количество коэлюирующихся соединений из мочи и обеспечить получение качественных результатов, представленных на рисунке 1.

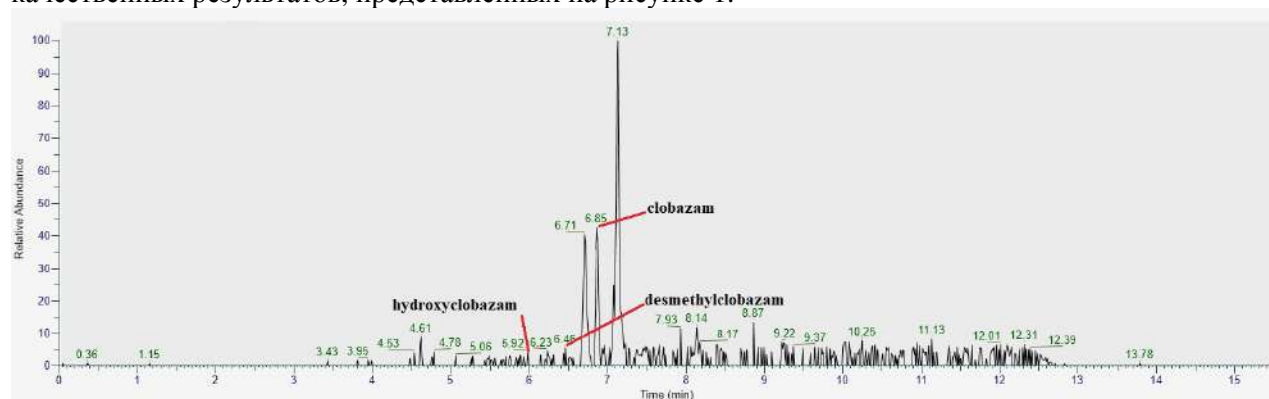


Рисунок 1. Хроматограмма мочи, после приема клобазам

На представленной хроматограмме идентифицирован клобазам и его метаболиты – гидроксиклобазам и десметилклобазам. Идентификация проводилась по временам удерживания и после анализа характерных ионов масс-спектров данных соединений. Статистическая обработка времен удерживания приведена в таблице 2.

Таблица 2. Результаты хроматографирования с применением ВЭЖХ-ТМС ВР

Вещество	Элементарная композиция	Наблюдаемая масса протонированного иона, m/z	Время удерживания (a), мин	Статистические параметры времени удерживания*
Гидроксиклобазам	$C_{16}H_{13}ClN_2O_3$	317,0686	5,92	$\sigma^2 = 0,00148$ ; $\sigma = 0,03847$ ; $V = 0,65\%$ ; $A/m_a = 0,61084$ ; $E/m_c = -2,01497$ ; $\bar{a} = 0,03$

Десметилклобазам	$C_{15}H_{11}ClN_2O_2$	287,0582	6,46	$\sigma^2= 0,00212$ ; $\sigma= 0,04604$ ; $V= 0,71\%$ ; $A/m_a= -0,3563$ ; $E/m_e= -2,33971$ ; $\bar{a}= 0,03667$
Клобазам	$C_{16}H_{13}ClN_2O_2$	301,0738	6,85	$\sigma^2= 0,00184$ ; $\sigma= 0,0429$ ; $V= 0,63\%$ ; $A/m_a= -0,77114$ ; $E/m_e= -1,88181$ ; $\bar{a}= 0,03333$

\* Дисперсия ( $\sigma^2$ ), среднеквадратическое отклонение ( $\sigma$ ), коэффициент вариации ( $V$ ), отношение показателя асимметрии к его ошибке ( $A/m_a$ ), отношение показателя эксцесса к его ошибке ( $E/m_e$ ), среднее линейное отклонение ( $\bar{a}$ ).

Визуально достаточно сложно разделить пики на хроматограмме клобазам и метаболитов, поэтому значимым фактором являются спектральные характеристики исследуемых веществ, которые представлены на рис 2-4.

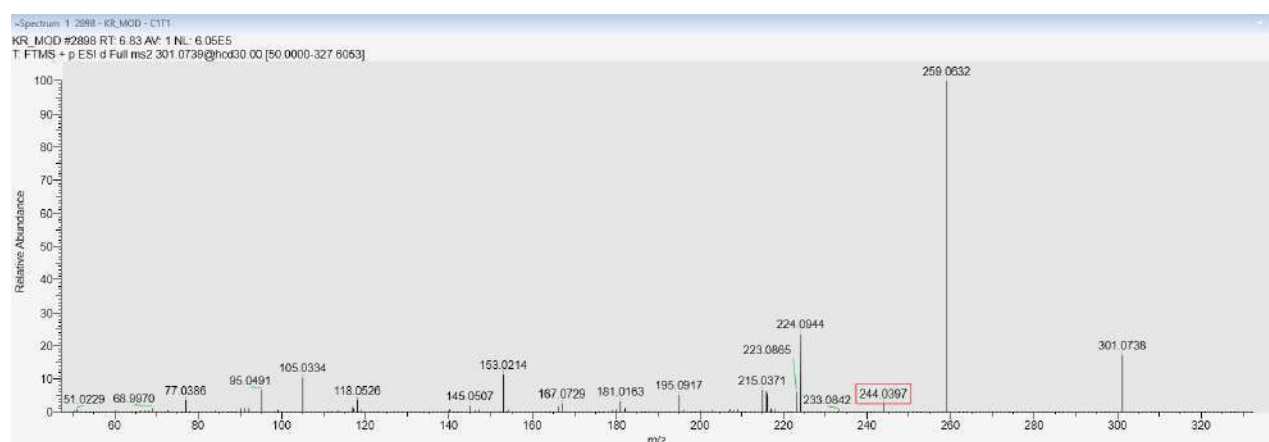


Рисунок 2. Масс-спектр клобазам

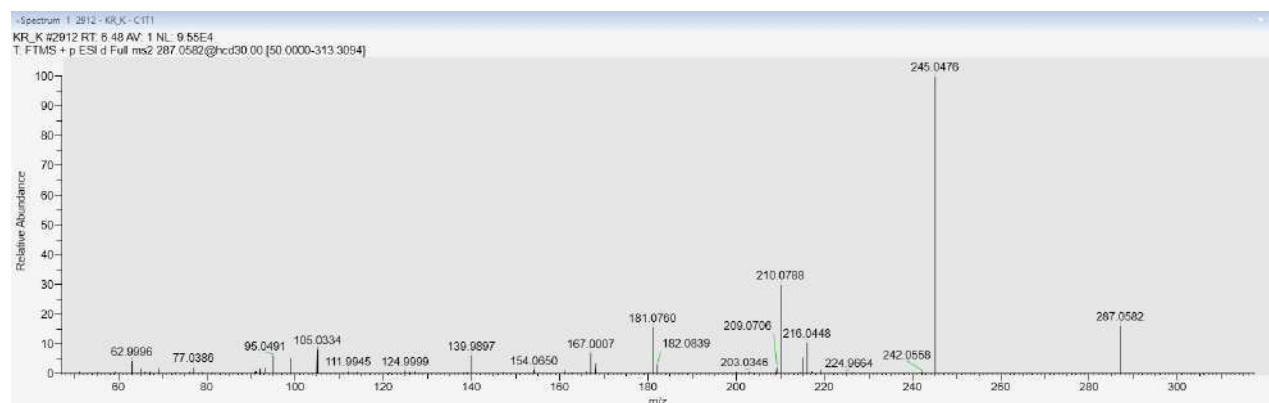


Рисунок 3. Масс-спектр десметилклобазам

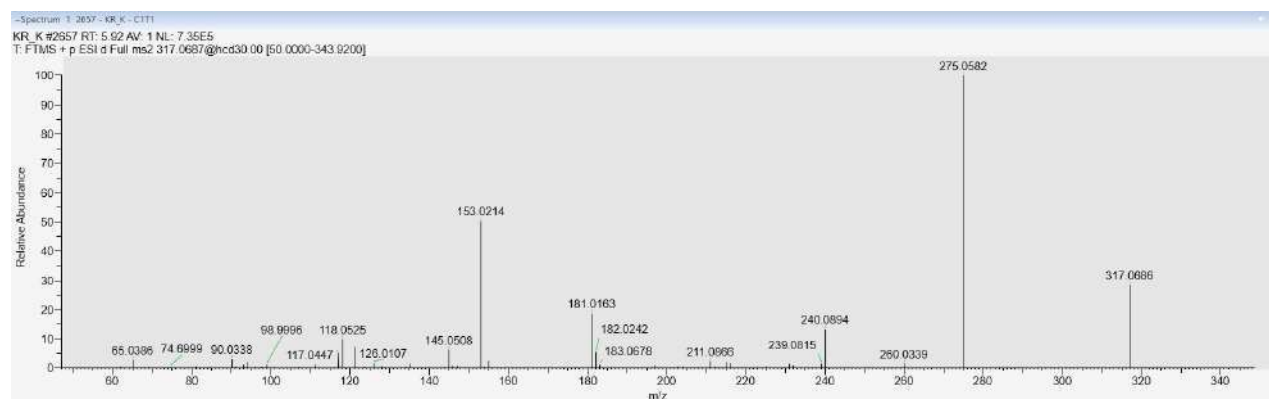


Рисунок 4. Масс-спектр гидроксиклобазама

Полученные полные спектры исследованных веществ с диссоциацией масс-спектров ионов характерных фрагментам молекулы в различных функциональных группах позволяют выделить по 8 характерных ионов, представленных в таблице 3.

Таблица 3. Характерные ионы масс-спектров метаболитов клобазама

Метаболит	Характерные ионы, m/z
Клобазам (Clobazam)	105, 153, 195, 215, 224, 244, <b>259</b> , 301
Десметилклобазам (Desmethyloclobazam)	105, 139, 167, 181, 210, 216, <b>245</b> , 287
Гидроксиклобазам (Hydroxyclobazam)	99, 118, 145, 153, 181, 240, <b>275</b> , 317

Согласно данным, представленным в таблице 3, можно выделить для каждого исследуемого соединения характерный ион, однако идентификацию необходимо проводить не менее чем по 5-ти и желательно по данным  $\geq 150$  а.е.м. Данную идентификацию можно произвести по представленным данным.

По результатам исследования разработанной методики провели статистическую обработку полученных данных и валидационную оценку [8] по параметрам «правильность», «прецизионность», «сходимость» методом постколоночного введения аналита – параметр «подавление/повышение ионизации».

## Выводы

1. Разработана методика идентификации клобазама в извлечениях из мочи методом ВЭЖХ-ТМС с ВР с использованием технологии Orbitrap в качестве подтверждающего метода при проведении судебно-химического и химико-токсикологического исследования.
2. Обнаружены и установлены времена удерживания метаболитов – гидроксиклобазама, десметилклобазама и клобазама после перорального приема и определены характерные ионы при исследовании масс-спектров данных соединений.
3. Проведена валидационная оценка разработанной методики, которая свидетельствует о пригодности предложенной методики для судебно-химического и химико-токсикологического анализа. Относительное стандартное отклонение (RSD,%) при оценке сходимости и внутрилабораторной воспроизводимости не превышала 4% для биологического объекта – моча.

## Литература (references)

1. Барсегян С.С., Саломатин Е.М., Плетенева Т.В., Максимова Т.В., Долинкин А.О. Методические рекомендации по валидации аналитических методик, используемых в судебно-химическом и химико-токсикологическом анализе биологического материала. Методические рекомендации. Под ред. Калёкина Р.А. Москва: ПЦСМЭ; 2014 [Barsegyan S.S., Salomatin E.M., Pleteneva T.V., Maksimova T.V., Dolinkin A.O. Metodicheskie rekomendatsii po validatsii analiticheskikh metodik, ispol'zuemykh v sudebno-khimicheskom i khimiko-toksikologicheskom analize biologicheskogo materiala. Metodicheskie rekomendacii. Pod red. Kalekina R.A. Moskva: RCSME; 2014. (in Russian)]
2. Волкова А.А., Орлова А.М., Калёкин Р.А., Невмятова С.Р. Анализ возможности проведения судебно-химического исследования при отравлении клобазамом // Судебно-медицинская экспертиза. – 2022. – Т. 65, №1. – С. 35-40. doi.org/10.17116/sudmed20226501135 [Volkova A.A., Orlova A.M., Kalekin R.A., Nevmyatova S.R. *Sudebno-medicinskaya ekspertiza*. Sudebno-medicinskaya ekspertiza. – 2022. – V. 65(1). – P. 35-40. (in Russian)]
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Фризиум» ЛП-006422-240820. ([https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3985b339-75c0-4aed-a38a-ed5d1ea7b019&t=dostup na 03.06.2021](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3985b339-75c0-4aed-a38a-ed5d1ea7b019&t=dostup%20na%2003.06.2021)) [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata «Frizium» LP-006422-240820 [[https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3985b339-75c0-4aed-a38a-ed5d1ea7b019&t=dostup na 03.06.2021](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3985b339-75c0-4aed-a38a-ed5d1ea7b019&t=dostup%20na%2003.06.2021))] (in Russian)]
4. Калёкин Р.А., Саломатин Е.М., Калёкина В.А., Волкова А.А. Лабораторная диагностика отравлений нейрорептиками производными бензамида в наркологии: возможности и проблемы // Наркология. – 2008. – Т.7, №4(76). – С. 33-37. [Kalekin R.A., Salomatin E.M., Kalekina V.A., Volkova A.A. *Narkologiya*. Narkologiya. –2008. –T.7, N4(76). – P. 33-37. (in Russian)]
5. Маркин П.А., Москалева Н.Е., Апполонова С.А., Волкова А.А., Орлова А.М., Калёкин Р.А., Невмятова С.Р. Разработка метода тонкослойной хроматографии для одновременного определения клобазамы и залеплона в смеси / В сборнике: Актуальные вопросы судебной медицины и права. Сборник научно-практических статей. Казань, 2021. – С. 158-161. [Markin P.A., Moskaleva N.E., Appolonova S.A., Volkova A.A., Orlova A.M., Kalekin R.A., Nevmyatova S.R. *Razrabotka metoda tonkoslojnoj hromatografii dlya odnovremennogo opredeleniya clobazama i zaleplona v smesi* // V sbornike: Aktual'nye voprosy sudebnoj mediciny i prava. Sbornik nauchno-prakticheskikh statej. Kazan', 2021. – P. 158-161. (in Russian)]
6. Орлова А.М., Калёкин Р.А., Волкова А.А., Невмятова С.Р., Полушкина Н.В. Обнаружение клобазамы в моче методом тонкослойной хроматографии / ВЕСТНИК ВГУ, СЕРИЯ: ХИМИЯ. БИОЛОГИЯ. ФАРМАЦИЯ, 2021, 3. – С. 106-113. [Orlova A.M., Kalekin R.A., Volkova A.A., Nevmyatova S.R., Polushkina N.V. *Obnaruzhenie clobazama v moche metodom tonkoslojnoj hromatografii* / VESTNIK VGU, SERIYA: HIMIYA. BIOLOGIYA. FARMACIYA, 2021, 3. – P. 106-113. (in Russian)]
7. Павлова А.З., Калёкин Р.А., Орлова А.М., Ларев З.В. Возможности лабораторной диагностики отравлений для судебно-медицинских и клинических целей // В сборнике: Трезвость как социальный фактор развития общества. Сборник статей Всероссийской научно-практической конференции. Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова. 2018. – С. 168-175. [Pavlova A.Z., Kalekin R.A., Orlova A.M., Larev Z.V. *Vozmozhnosti laboratornoj diagnostiki otravlenij dlya sudebno-medicinskih i klinicheskikh celej* // V sbornike: Trezvost' kak social'nyj faktor razvitiya obshchestva. sbornik statej Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Chuvashskij gosudarstvennyj universitet imeni I.N. Ul'yanova. 2018. – P. 168-175. (in Russian)]
8. Порсева Н.Ю., Дворская О.Н. Правовые аспекты оборота снотворных препаратов, способных вызывать лекарственную зависимость. *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – Т.3. – С. 242. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20191> (дата обращения: 03.06.2021). [Porseva N.Y., Dvorskaya O.N. *Pravovye aspekty oborota snotvornyh preparatov, sposobnyh vyzuvat' lekarstvennyuyu zavisimost'*. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015. – 3:242. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20191> (data obrashheniya: 03.06.2021) (in Russian)].
9. Постановление от 30 июня 1998 г. №681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации». [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 30.06.1998 №681 (red. ot 29.07.2020) «Ob utverzhenii perechnya narkoticheskikh sredstv, psikhotropnykh veshchestv i ikh prekursorov, podlezhashchikh kontrolyu v Rossijskoj Federatsii» (In Russian).]
10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 апреля 2014 г. №183н. [Priказ Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii ot 22 aprelya 2014 g. №183n (in Russian)]
11. Салтыкова О.В., Калёкин Р.А., Орлова А.М., Родионова Г.М. Изучение хроматографической подвижности некоторых психотропных лекарственных средств для целей и задач химико-токсикологического исследования // Судебная медицина. – 2019. –Т.5., №S1. – С. 119-120. [Saltykova O.V., Kalekin R.A., Orlova A.M., Rodionova G.M. *Sudebnaya medicina*. Sudebnaya medicina. – 2019. – Т.5, NS1. – P. 119-120. (in Russian)]



12. Andreas G.H., Julian A.M., Armin A.W. et al. Liquid chromatography-high resolution-tandem mass spectrometry using Orbitrap technology for comprehensive screening to detect drugs and their metabolites in blood plasma // *Analytica Chimica Acta*. – 2017. – V. 965. – P. 83-95. doi.org/10.1016/j.aca.2017.03.002
13. Helfer A.G., Michely J.A., Weber A.A. Orbitrap technology for comprehensive metabolite-based liquid chromatographic-high resolution-tandem mass spectrometric urine drug screening - exemplified for cardiovascular drugs // *Analytica Chimica Acta*. – 2015. – V. 891. – P. 221-233.

### **Информация об авторах**

*Волкова Алла Андреевна* – кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории судебно-химических и химико-токсикологических исследований отдела судебно-химических и химико-токсикологических экспертиз ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России; E-mail: himija@rc-sme.ru

*Калёкин Роман Анатольевич* – доктор фармацевтических наук, заведующий лабораторией судебно-химических и химико-токсикологических исследований отдела судебно-химических и химико-токсикологических экспертиз ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России; E-mail: himija@rc-sme.ru

*Орлова Алевтина Михайловна* – кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории судебно-химических и химико-токсикологических исследований отдела судебно-химических и химико-токсикологических экспертиз ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России; E-mail: himija@rc-sme.ru

*Маркин Павел Александрович* – младший научный сотрудник лаборатории судебно-химических и химико-токсикологических исследований отдела судебно-химических и химико-токсикологических экспертиз ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России; E-mail: himija@rc-sme.ru

*Москалева Наталья Евгеньевна* – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории судебно-химических и химико-токсикологических исследований отдела судебно-химических и химико-токсикологических экспертиз ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России; E-mail: himija@rc-sme.ru

*Асташкина Ольга Генриховна* – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории судебно-химических и химико-токсикологических исследований отдела судебно-химических и химико-токсикологических экспертиз ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России; E-mail: himija@rc-sme.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.322

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.23

**ИЗУЧЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА КОРНЕЙ ЛОПУХА ОБЫКНОВЕННОГО**

© Дьякова Н.А.

*Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1**Резюме***Цель.** Изучить макро- и микроэлементного состава корней лопуха обыкновенного.**Методика.** Заготовку лекарственного растительного сырья осуществляли осенью в Воронежском государственном природном биосферном заповеднике. Микроэлементный состав лекарственного растительного сырья определяли методом масс-спектропии с индуктивно связанной плазмой на приборе «ELAN-DRC».**Результаты.** Выявлено, что содержание микроэлементного комплекса составляет 4,8% в пересчете на абсолютно сухое сырье, определено 59 элементов. Макроэлементы составляют 94,67% всего элементного состава корней лопуха обыкновенного. Основу макроэлементов составляет калий (около 32 мг/г), а также кальций (более 6 мг/г). Эссенциальные микроэлементы составляют 2,67% общего минерального комплекса корней лопуха обыкновенного. Среди них наибольшее содержание отмечено для кремния (более 0,6 мг/г), железа (более 0,5 мг/г). Содержание нормируемых тяжелых металлов и мышьяка в корнях лопуха обыкновенного соответствует требованиям нормативной документации. Доля токсичных и малоизученных элементов в общем минеральном комплексе корней лопуха обыкновенного составляет 2,67%. Наибольшее содержание отмечено для алюминия (1036,8 мкг/г), стронция (157,9 мкг/г), бария (38,36 мкг/г), титана (36,75 мкг/г), рубидия (7,36 мкг/г), олова (2,86 мкг/г).**Заключение.** Результаты исследования показали богатый макро- и микроэлементный состав корней лопуха обыкновенного, что может быть использовано в медицинской и фармацевтической практике создания лекарственных препаратов и биологически активных добавок для коррекции физиологических норм содержания элементов в организме человека.*Ключевые слова:* корни лопуха обыкновенного, микроэлементы, макроэлементы.

## STUDY OF MINERAL COMPLEX OF ROOTS OF COMMON ROOP

Dyakova N.A.

*Voronezh State University, 1, University Square, 394006, Voronezh, Russia**Abstract***Objective.** To study the macro- and microelement composition of the roots of the common bladder.**Methods.** The preparation of medicinal plant raw materials was carried out in the fall in the Voronezh State Natural Biosphere Reserve. The microelement composition of the vegetable drug was determined by inductively coupled plasma mass spectroscopy on an ELAN-DRC device.**Results.** It was revealed that the content of the microelement complex is 4.8% in terms of absolutely dry raw materials, 59 elements were determined. Macroelements make up 94.67% of the total elemental composition of the roots of the common bladder. The macronutrients are based on potassium (about 32 mg/g), as well as calcium (more than 6 mg/g). Essential trace elements make up 2.67% of the total mineral complex of the roots of the common bladder. Among them, the highest content was noted for silicon (more than 0.6 mg/g), iron (more than 0.5 mg/g). The content of regulated heavy metals and arsenic in the roots of the bladder complies with the requirements of regulatory documentation. The share of toxic and little-studied elements in the total mineral complex of the roots of the common bladder is 2.67%. The highest content was observed for aluminum (1036.8 µg/g), strontium (157.9 µg/g), barium (38.36 µg/g), titanium (36.75 µg/g), rubidium (7.36 µg/g), tin (2.86 µg/g).

**Conclusion.** The results of the study showed a rich macro- and microelement composition of the roots of ordinary burdock, which can be used in the medical and pharmaceutical practice of creating drugs and biologically active additives for correcting physiological norms of the content of elements in the human body.

*Keywords:* roots of common burdock, trace elements, macroelements.

## Введение

В настоящее время накоплен большой фактический материал о высокой биологической активности отдельных химических элементов, их тесной связи с высокомолекулярными биологически активными веществами, а также об участии элементов в активизации фармакологического действия лекарственных препаратов в биосинтезе вторичных метаболитов лекарственных растений. Элементы, находящиеся в растениях, чаще всего связаны с биологически активными веществами органической природы и поэтому лучше усваиваются человеческим организмом, чем различные неорганические препараты химических элементов. В связи с этим при изучении элементного состава лекарственных растений особый интерес представляют те виды, которые используются в виде суммарных препаратов, так как лечебное действие содержащихся в них фармакологически активных веществ сочетается с действием элементов [5, 7].

Известно, что лекарственные растения содержат не только эссенциальные элементы, но и различные соединения антропогенного происхождения, среди которых наиболее распространенными являются тяжелые металлы [2, 8].

Анализ имеющихся данных литературы показал, что лекарственные растения Центрального Черноземья практически не исследованы на содержание элементов. Имеющиеся сведения о содержании элементов в лекарственных растениях региона показали, что эти исследования проводятся в основном по нескольким элементам, что не позволяет определить полный химический состав лекарственных растений и описать специфику накопления в них различных элементов, как отдельно существующей геосфере [2, 3, 9, 10]. Эти данные литературы диктуют необходимость исследования содержания элементов в лекарственных растениях, поэтому задачей нашей работы было изучение элементного состава корней лопуха обыкновенного.

Цель исследования – изучение макро- и микроэлементного состава корней лопуха обыкновенного.

## Методика

Заготовку лекарственного растительного сырья осуществляли по фармакопейным правилам [6] в экологически чистом месте в естественной заросли, вдали от крупных городов, транспортных магистралей и промышленных предприятий, в октябре 2020 года в Воронежском государственном природном биосферном заповеднике имени В. М. Пескова в Рамонском районе г. Воронежа. Корни лопуха обыкновенного выкапывали, очищали от земли, разрезали, сушили теневым способом.

Из измельченного сырья отбирались образцы для анализа, которые подвергались кислотному разложению смесью кислот с использованием систем микроволновой пробоподготовки. Навеску образца помещали во фторопластовый вкладыш и добавляли 5 мл смеси азотной и плавиковой кислоты. Автоклав с пробой во вкладыше помещали в микроволновую печь и разлагали пробу, используя программу разложения, рекомендованную производителем печи. Растворенную пробу количественно переносили в пробирку объемом 15 мл, трехкратно встряхивая вкладыш с крышкой с 1 мл деионизированной воды и перенося каждый смыв в пробирку, довели объем до 10 мл деионизированной водой, закрывали и перемешивали [9, 10]. Автоматическим дозатором со сменным наконечником отбирали аликвотную часть 1 мл и довели до 10 мл 0,5%-ной азотной кислотой, закрывали защитной лабораторной пленкой. Микроэлементный состав лекарственного растительного сырья определяли методом масс-спектропии с индуктивно связанной плазмой на приборе «ELAN-DRC». Для контроля правильности определения использовался метод добавок. Рабочие стандартные растворы для этого готовили путем смешивания нескольких опорных многоэлементных стандартных растворов для масс-спектрометрии («Perkin-Elmer»), содержащие разные группы элементов [3].

## Результаты исследования и их обсуждение

Результаты, полученные при изучении элементного состава корней лопуха обыкновенного приведены в табл. 1, 2 и на рис. 1,2,3.

Таблица 1. Содержание макроэлементов и эссенциальных микроэлементов в корнях лопуха обыкновенного

Элемент	Содержание элемента, мкг/г
Макроэлементы	
Калий	31978,9
Кальций	6605,4
Натрий	3041,8
Магний	1896,4
Фосфор	1976,5
Всего	45499
Эссенциальные микроэлементы	
Ванадий	3,18
Железо	508,6
Кобальт	3,73
Кремний	686,4
Литий	0,929
Никель	2,29
Марганец	28,79
Медь	8,46
Молибден	0,754
Селен	0,32
Хром	3,07
Цинк	32,43
Всего	1278,95

Таблица 2. Содержание токсичных и малоизученных микроэлементов в корнях лопуха обыкновенного

Элемент	Содержание элемента, мкг/г
Нормируемые токсичные микроэлементы	
Кадмий	0,053
Мышьяк	0,281
Ртуть	0,0051
Свинец	0,61
Всего	0,95
Другие токсичные и малоизученные элементы	
Алюминий	1036,8
Барий	38,36
Бериллий	0,028
Вольфрам	0,023
Висмут	0,011
Гадолиний	0,069
Галлий	0,21
Гафний	0,018
Германий	0,021
Гольмий	0,01
Диспрозий	0,052
Европий	0,015
Золото	0,0021
Иттербий	0,024

Продолжение таблицы 2

Элемент	Содержание элемента, мкг/г
Иттрий	0,251
Лантан	0,346
Лютеций	0,004
Неодим	0,327
Ниобий	0,082
Олово	2,86
Празеодим	0,078
Рубидий	7,36
Самарий	0,069
Серебро	0,018
Скандий	0,62
Стронций	157,9
Сурьма	0,021
Таллий	0,015
Тантал	0,004
Теллур	0,033
Тербий	0,01
Титан	36,75
Торий	0,105
Тулий	0,004
Уран	0,073
Цезий	0,075
Церий	0,661
Цирконий	0,779
Эрбий	0,026
Всего	1284,11

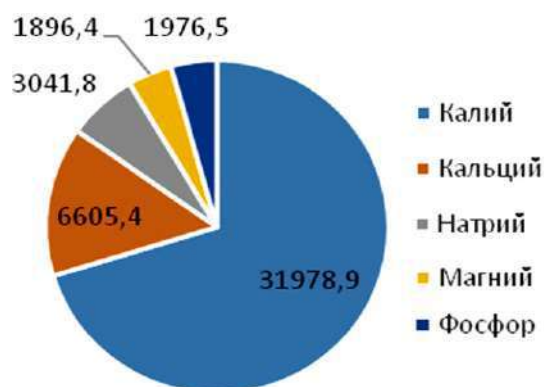


Рис. 1. Содержание макроэлементов в корнях лопуха обыкновенного, мкг/г

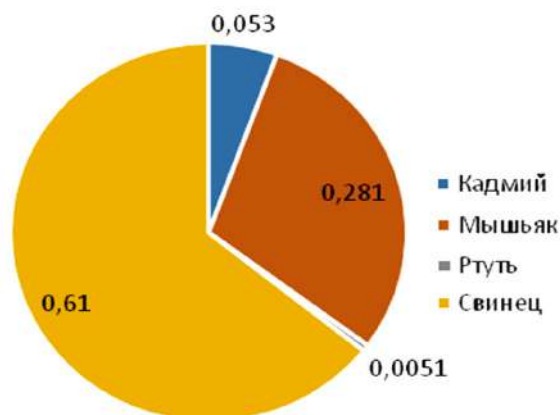


Рис. 2. Содержание нормируемых микроэлементов в корнях лопуха обыкновенного, мкг/г

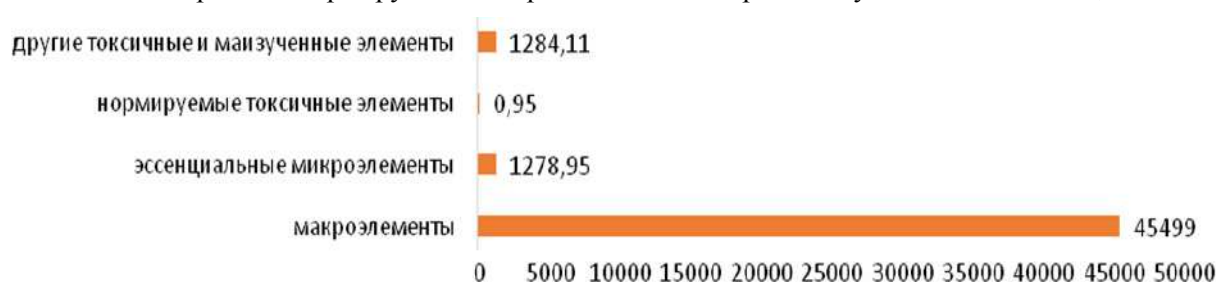


Рис. 3. Содержание основных групп биологически значимых элементов в корнях лопуха обыкновенного, мкг/г

Из табл. 1, 2 видно, что содержание микроэлементного комплекса составляет 4,8% в пересчете на абсолютно сухое сырье. Масс-спектроскопически определено 59 элементов, условно разделенных на макроэлементы, содержащиеся в значительных количествах (более 0,1% массы тела); микроэлементы, содержание которых варьирует в пределах от 0,001 до 0,00001%. Среди микроэлементов особую группу составляют эссенциальные микроэлементы, которые постоянно присутствуют в организме и для которых установлена их исключительная роль в обеспечении жизнедеятельности. Токсичные и малоизученные микроэлементы не входят в число эссенциальных микроэлементов. К ним относится большая группа элементов, которые в микроколичествах постоянно присутствуют в организме, но их биологическая роль изучена ещё недостаточно, многие из этих элементов обладают относительно высокой токсичностью [5, 8].

Макроэлементы составляют 94,67% всего элементного состава корней лопуха обыкновенного (рис. 3). Основу макроэлементов составляет калий (около 32 мг/г), а также кальций (более 6 мг/г) (рис. 1). В целом, по содержанию макроэлементов можно выстроить следующий ряд убывания: калий > кальций > натрий > фосфор > магний.

Эссенциальные микроэлементы составляют 2,67% общего минерального комплекса корней лопуха обыкновенного. Среди них наибольшее содержание отмечено для кремния (более 0,6 мг/г), железа (более 0,5 мг/г). Ряд убывания содержания эссенциальных микроэлементов в сырье выглядит следующим образом: кремний > железо > цинк > марганец > медь > кобальт > ванадий > хром > никель > литий > селен > молибден.

Содержание нормируемых тяжелых металлов и мышьяка в корнях лопуха обыкновенного соответствует требованиям нормативной документации (рис. 2) [1]. На долю свинца, ртути, кадмия и мышьяка приходится 0,001% общего минерального комплекса сырья.

Доля токсичных и малоизученных микроэлементов в общем минеральном комплексе корней лопуха обыкновенного составляет 2,67%. Наибольшее содержание отмечено для алюминия (1036,8 мкг/г), стронция (157,9 мкг/г), бария (38,36 мкг/г), титана (36,75 мкг/г), рубидия (7,36 мкг/г), олова (2,86 мкг/г).

## Заключение

Результаты исследования показали богатый макро- и микроэлементный состав корней лопуха обыкновенного, заготовленных в Воронежской области. Полученные данные представляют интерес и могут служить основой для проведения дальнейших исследований с целью использования их результатов в медицинской и фармацевтической практике для создания лекарственных препаратов и биологически активных добавок для коррекции физиологических норм содержания элементов в организме человека. Выявлено, что содержание безусловно токсичных тяжелых металлов и мышьяка не превышает нормативов, установленных для оценки качества лекарственного растительного сырья. В целом, по содержанию макроэлементов можно выстроить следующий ряд убывания: калий > кальций > натрий > фосфор > магний. Ряд убывания содержания эссенциальных микроэлементов в сырье выглядит следующим образом: кремний > железо > цинк > марганец > медь > кобальт > ванадий > хром > никель > литий > селен > молибден. Отмечено относительно высокое содержание таких микроэлементов, как алюминий и стронций.

## 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. Гравель И.В., Иващенко Н.В., Самылина И.А. Микроэлементный состав спазмолитического сбора и его компонентов // Фармация. – 2011. – №1. – С. 9-11. [Gravel' I.V., Ivashchenko N.V., Samylina I.A. *Farmaciya. Pharmacy. – 2011. – N1. – P. 9-11. (in Russian)*]
3. Гудкова А.А., Чистякова А.С., Сливкин А.И., Сорокина А.А. Сравнительное изучение минерального комплекса травы горца почечуйного (*Polygonum persicaria* L.) и горца войлочного (*Persicaria tomentosa* (Schrank) E.P. Bicknell) // Микроэлементы в медицине. – 2019. – № 1. – С. 35-42. [Gudkova A.A., CHistyakova A.S., Slivkin A.I., Sorokina A.A. *Mikroelementy v medicine. Trace elements in medicine. – 2019. – N1. – P. 35-42. (in Russian)*]
4. Куркин В.А. Фармакогнозия / А.В. Куркин. – Самара: Офорт, 2004. – 1179. [Kurkin V.A. *Farmakognosiya. Pharmakognosiya. Samara: Ofort, 2004. – 1179 p. (in Russian)*]
5. Медицинская элементология / А.В. Скальный, М.Г. Скальная, А.А. Киричук, А.А. Тиньков. – Москва: Наука, 2021. – 199 с. [Skal'nyj A.V., Skal'naya M.G., Kirichuk A.A., Tin'kov A.A. *Medicinskaya elementologiya. Medical elementology. – Moscow: Nauka, 2021. – 199 p. (in Russian)*]
6. Пецуха В.С., Чебыкин Е.П., Федосеева Г.М. Изучение элементного состава крапивы коноплевой // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – №6. – С. 88-90. [Pecuha V.S., CHEbykin E.P., Fedoseeva G.M. *Sibirskij medicinskij zhurnal. Siberian Medical Journal. – 2008. – N6. – P. 88-90. (in Russian)*]
7. Скальный А.В. Микроэлементы: бодрость, здоровье, долголетие. – Москва: Перо, 2019. – 294 с. [Skal'nyj A.V. *Mikroelementy: bodrost', zdorov'e, dolgoletie. Trace elements: vigor, health, longevity. – Moscow: Pero, 2019. – 294 p. (in Russian)*]
8. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементология – новый термин или новое научное направление? // Вестник ОГУ. – 2005. – №2. – С. 4-8. [Skal'nyj A.V., Rudakov I.A. *Vestnik OGU. Vestnik OSU – 2005. – N2. – P. 4-8. (in Russian)*]
9. Тринеева О.В., Сливкин А.И. Исследование микроэлементного состава листьев крапивы двудомной // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. – №22. – С. 169-174 [Trineeva O.V., Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Medicina. Farmaciya. Scientific statements of BelSU. Series: Medicine. Pharmacy. – 2015. – N22. – P. 169-174. (in Russian)]
10. Тринеева О.В., Сливкин А.И., Дортгулыев Б. Исследование микроэлементного состава плодов облепихи крушиновидной // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2015. – №2. – С. 124-128. [Trineeva O.V., Slivkin A.I., Dortgulyev B. *Vestnik VGU. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya. Bulletin of VSU. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. – 2015. – N2. – P. 124-128. (in Russian)*]

## Информация об авторе

Дьякова Нина Алексеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: Ninochka\_V89@mail.ru

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.322+615.254.1

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.24

**ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПОДЗЕМНЫХ ОРГАНОВ МАЛИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ**  
**© Гуляев Д.К.<sup>1</sup>, Бояршинов В.Д.<sup>1</sup>, Белоногова В.Д.<sup>1</sup>, Юшкова Т.А.<sup>1</sup>, Боков Д.О.<sup>2,3</sup>, Бессонов В.В.<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8<sup>3</sup>ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи, 109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, 2/14*Резюме*

**Введение.** В научной медицине у малины обыкновенной используются плоды в качестве потогонного средства. Малина обыкновенная широко распространена в подлеске, где не плодоносит, но может быть источником подземных органов, широко используемых в народной медицине.

**Цель.** Исследование состава и диуретической активности сухого экстракта корневищ с корнями малины обыкновенной.

**Материалы и методы.** Сырьем являлись корневища с корнями малины обыкновенной, заготовленные в сентябре в Ильинском районе Пермского края. Содержание фенольных соединений и сапонинов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Исследования диуретической активности полученного экстракта проводили на белых крысах-самцах. Высчитывали увеличение диуреза у опытных животных по отношению к контрольным. Концентрацию элементов в моче определяли рентген-флуоресцентным методом.

**Результаты и обсуждение.** В результате исследования в экстракте корневищ с корнями малины обыкновенной идентифицировано 9 веществ фенольной природы. Содержание суммы сапонинов в экстракте корневищ с корнями малины составило  $1,52 \pm 0,03\%$ . Установлено, что сухой экстракт корневищ с корнями малины обыкновенной в дозировке 50 мг/кг обладает диуретической активностью, увеличивая диурез в сравнении с контролем. В дозе 150 мг/кг диурез снижался на 29% в сравнении с контролем, что свидетельствует о его антидиуретическом эффекте. Введение экстракта подземных органов малины обыкновенной в дозах 50 и 150 мг/кг привело к снижению концентрации натрия и увеличению концентрации калия в моче.

**Заключение.** Сухой экстракт корневищ с корнями малины обыкновенной содержит вещества фенольной природы и сапонины. В дозировке 50 мг/кг экстракт обладает потенциально высокой диуретической активностью, достоверно увеличивая диурез в сравнении с водным контролем. В дозе 150 мг/кг наблюдается антидиуретический эффект, снижение концентрации натрия и увеличение концентрации калия в моче.

**Ключевые слова:** малина обыкновенная, корневища с корнями, ВЭЖХ-УФ, фенольные соединения, сапонины, диуретическая активность

## DIURETIC ACTIVITY OF RED RASPBERRY SUBTERRANEAN ORGANS

Gulyaev D.K.<sup>1</sup>, Boyarshinov V.D.<sup>1</sup>, Belonogova V.D.<sup>1</sup>, Yushkova T.A.<sup>1</sup>, Bokov D.O.<sup>2,3</sup>, Bessonov V.V.<sup>3</sup><sup>1</sup>Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, 614990, Russia, Perm, Polevaya st., 2<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya st., 8<sup>3</sup>Federal Research Center of nutrition and biotechnology, 109240, Russia, Moscow, Ustinsky passage, 2/14



### Abstract

**Introduction.** Raspberry's fruits are used as a diaphoretic in scientific medicine. Red raspberry is widespread in the undergrowth, where it does not bear, but can be a source of subterraneous organs widely used in traditional medicine.

**Objective.** The aim of the study is to investigate the composition and diuretic activity of dry extract of red raspberry roots and rootstocks. The object of this paper is to explore the composition and diuretic activity of a dry aqueous extract of red raspberry roots and rootstocks. The raw materials were the red raspberry's roots and rootstocks, collected on the territory of the Ilyinsky district of the Perm region in September. The content of phenolic compounds and saponins was determined by high performance liquid chromatography. The study of the diuretic activity of the obtained extract was made on male white rats. The increase of diuresis was calculated by comparison between the laboratory and control animals. The concentration of elements in the urine was determined by the X-ray fluorescence method.

**Results.** As a result, 9 substances of the phenolic nature were identified in the extract of red raspberry roots and rootstocks. The saponins content in the extract of raspberry roots and rootstocks was  $1.52 \pm 0.03\%$ . It was found that the dry extract of raspberry roots and rootstocks at a dosage of 50 mg / kg has diuretic activity, increasing diuresis in comparison with the control. At a dose of 150 mg / kg, diuresis decreased by 29% in comparison with the control, which indicates its antidiuretic effect. The administration of the extract of red raspberry subterraneous organs at doses of 50 and 150 mg / kg led to a decrease of sodium concentration and an increase of potassium concentration in the urine.

**Conclusion.** Dry extract of red raspberry roots and rootstocks contains phenolic substances and saponins. The extract at a dosage of 50 mg/kg has a potentially high diuretic activity, significantly increasing diuresis in comparison with the water control. The extract at a dosage of 150 mg/kg, has an antidiuretic effect: a decrease of sodium concentration and an increase of potassium concentration in the urine.

**Keywords:** red raspberry, roots and rootstocks, HPLC-UV, phenolic compounds, saponins, diuretic activity

### Введение

Малина обыкновенная *Rubus idaeus* L. семейства *Rosaceae* является растением лесной зоны, встречается преимущественно на богатых влажных почвах. Обычно произрастает на лесных опушках, на вырубках, гарях, по берегам рек, оврагам, в осветленных лесах, и данные заросли служат сырьевой базой заготовки плодов на территории большинства районов Пермского края [1]. Кроме того, малина обыкновенная широко распространена в подлеске, где она не плодоносит, но может быть сырьевым источником подземных органов, которые широко используются в народной медицине [2] и представляют интерес для медицинского применения.

Малины обыкновенной плоды *Rubi idaei fructus* являются официальным лекарственным растительным сырьем, используемым в качестве потогонного средства при лечении простудных заболеваний. В народной медицине, кроме плодов, широко применяются, побеги, листья, цветки и подземные органы. Корни малины применяют при бронхиальной астме, гнойном отите, воспалении лимфатических узлов. Побеги применяют при простудных заболеваниях, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, кожных высыпаниях, ревматоидном артрите, в качестве мочегонного средства и др. [2].

Подземные органы растений рода *Rubus* активно изучаются учеными разных стран. В корнях растения *Rubus innominatus* S. Moore., были идентифицированы 19 $\alpha$ -гидрокси-2-оксо-нор-А-урс-12-ен-28-ой кислота, 1 $\beta$ ,19 $\alpha$ -дигидрокси-2-оксо-нор-А-урс-12-ен-28-ой кислоты, 1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,19 $\alpha$ -тетрагидроксиурс-12-ен-23-формил-28-ой кислоты, 1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,19 $\alpha$ ,23-пентагидроксиурс-11-ен-28-ой кислоты, 1-оксосирезиноловой кислоты, 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -дигидроксиолеан-11,13-диен-19 $\beta$ ,28-олида, 1 $\beta$ ,2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -тригидрокси-19-оксо-18,19-секо-урс-11,13-диен-28-ой кислоты и 2-О-бензоил-альфитоловой кислоты. Для тритерпеноидов корней *Rubus innominatus* S. Moore установлена противовоспалительная активность [3].

Из корней *Rubus ellipticus* var. были выделены рубузибы А, В, С, D, F, G, H, I, J, которые продемонстрировали ингибирующую активность в отношении альфа-глюкозидазы [4].

Корни *Rubus chingii* Hu широко использовались в традиционной китайской медицине для лечения заболеваний почек, нарушений мочеиспускания, импотенции. Согласно имеющимся данным,

*Rubus chingii* Hu содержит множество химических компонентов, основными из которых являются тритерпеноиды. Китайские ученые выделили из корней *Rubus chingii* Hu урсоловую кислоту, эускафиновую кислоту, 11 $\alpha$ -гидроксиэускафиновую кислоту [5].

Представляет интерес исследовать диуретическую активность экстракта сухого корневищ с корнями малины обыкновенной, а также исследовать влияние экстракта на экскрецию Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>, поскольку побеги малины обыкновенной и листья используются в народной медицине как мочегонное средство [2]. Так же, в литературе встречаются сведения о мочегонном действии экстрактов листьев других представителей рода *Rubus*. Водные и метанольные экстракты листьев *Rubus rosaefolius* Sm. в дозе 100 и 30 мг/кг соответственно вызывали мочегонное, натрийуретическое и калиуретическое действие. Дихлорметановая и гексановая фракции в дозе 10 мг/кг также увеличивали объем мочи и экскрецию Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup>. Выделенные индивидуальные вещества 2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,19 $\alpha$ -тригидрокси-урс-12-ен-28-ой кислоты и 5-гидрокси-3,6,7,8,4'-пентаметоксифлавоны в дозах 1 и 3 мг/кг, показали усиленный диуретический и натрийуретический индекс. Соединения повышают уровень креатинина в моче, но не мочевины [6].

Целью работы является исследование состава и диуретической активности сухого водного экстракта корневищ с корнями малины обыкновенной.

## Методика

В качестве сырья для получения сухого экстракта использовали корневища с корнями малины обыкновенной. Сырье было заготовлено в сентябре 2019 года в Ильинском районе Пермского края. Сбор проводили в ельнике травяном, в зарослях малины обыкновенной под пологом леса. Корневища с корнями выкапывали и очищали от земли, мыли и высушивали при комнатной температуре до остаточной влажности не более 10%.

Экстракт сухой водный корневищ с корнями малины (ЭККМ) обыкновенной получали по следующей методике: навеску воздушно-сухого сырья помещали в колбу, заливали водой, очищенной в соотношении 1:20 и экстрагировали в течение 1,5 часов при температуре 80°C и постоянном перемешивании. По окончании экстракции, остаток сырья отделяли фильтрованием. Водное извлечение оставляли на сутки при комнатной температуре для осаждения балластных веществ. Извлечение фильтровали и упаривали на ротационном испарителе. Упаренный остаток переносили в выпарительные чашки и высушивали в сушильном шкафу при температуре 55°C, измельчали и герметично упаковывали.

Состав и содержание фенольных соединений определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Использовали жидкостной хроматограф Agilent 1100 Series HPLC в комплекте с системой подачи и дегазации на два растворителя, диодно-матричным детектором, термостатом колонок, устройством для автоматического ввода образцов (автосэмплер). Колонка - Atlantis dc18, 100Å, 5 мкм, 4,6 мм × 250 мм. Подвижная фаза состояла из 0,1 % раствор муравьиной кислоты; Метанол: ацетонитрил (25:75). Температура колонки 35°C, скорость потока подвижной фазы 0,8 мл/мин, объем вводимой пробы 20 мкл.

Идентификацию соединений проводили на основе соответствия временам удерживания стандартных образцов.

Для определения содержания сапонинов предварительно проводили гидролиз экстракта сухого водного корневищ с корнями малины обыкновенной. 0,4 г (точная навеска) экстракта растворяли в 10 мл смеси для гидролиза (ледяная уксусная кислота – хлористоводородная кислота – вода 3,5: 5,5), помещали в стеклянный флакон с винтовой крышкой объемом 20 мл, плотно закупоривали и нагревали на водяной бане в течение 3 ч. После кипячения полученный гидролизат разбавляли водой в 2 раза, выпавший осадок отделяли фильтрованием. Осадок на фильтре промывали водой, растворяли в 50 мл метанола. Затем растворитель упаривали досуха на вакуумном ротационном испарителе, полученной сухой остаток растворяли в 2 мл метанола. 1,5 мл полученного раствора помещали в центрифужные пробирки и центрифугировали в течение 10 мин со скоростью 4500 об/мин. Надосадочную жидкость помещали в вials для хроматографирования.

Исследования диуретической активности полученного экстракта проводили на белых беспородных крысах-самцах массой 200-220 г. Животные содержались в условиях вивария на обычном рационе при свободном доступе к воде. Каждая опытная группа состояла из пяти животных. Крысам контрольной группы в желудок с помощью зонда вводили дистиллированную

воду в количестве 5% от массы тела. Животным опытной группы вводили вместе с водой растворенный непосредственно перед введением экстракт сухой водный корневищ с корнями малины обыкновенной дозах 50 и 150 мг/кг. Крыс помещали в специальные клетки для сбора мочи. Измерения проводили через 1, 3 и 5 часов [7]. Вычисляли увеличение диуреза у опытных животных по отношению к контрольным в процентах.

В качестве препарата сравнения использовали настой земляники лесной в дозе 20 мг/кг. Настой готовили в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания [8].

В ходе исследования регистрировали концентрацию химических элементов в моче рентген-флуоресцентным методом, на энергодисперсионном рентгенофлуоресцентном спектрометре марки QUANT'X компании Thermo Scientific.

Для каждой группы рассчитывали среднее значение и стандартную ошибку, достоверность различий между группами определяли с использованием t-теста.

### Результаты исследования и их обсуждение

Интерес представляет исследование состава фенольных соединений экстракта корневищ с корнями малины обыкновенной, поскольку фенольные соединения могут отвечать за проявление диуретического действия. Результаты анализа фенольных соединений представлены в таблице 1.

Таблица 1. Фенольные соединения сухого водного экстракта корневищ с корнями малины обыкновенной

Название вещества	Время удерживания, мин	Содержание вещества, %
Ванилиновая кислота	25,0	0,362
Эллаговая кислота	30,0	0,198
Бензойная кислота	36,3	0,424
Галловая кислота	13,3	0,016
Ванилин	30,0	0,007
Хлорогеновая кислота	23,1	-
Кофейная кислота	25,8	0,020
<i>n</i> -кумаровая кислота	30,8	0,022
Феруловая кислота	32,6	0,028
Салициловая кислота	38,1	0,006
Рутин	30,9	-
Гиперозид	31,4	-
Кверцетин	43,8	-
Кемпферол	48,5	-

В результате исследования идентифицировано 9 веществ фенольной природы (табл. 1). Из них, в наибольшем количестве в экстракте сухом корневищ с корнями малины обыкновенной содержатся бензойная, ванилиновая и эллаговая кислоты. Флавоноиды не были идентифицированы, что так же подтверждено отрицательными реакциями: пробой Синода и реакцией с алюминия хлоридом 2%. Из гидроксикоричных кислот идентифицированы кофейная, *n*-кумаровая и феруловая кислота. Диуретическое действие фенолкарбоновых кислот объясняется осмотическим эффектом: при попадании в просвет почечных канальцев они создают высокое осмотическое давление (обратному всасыванию эти вещества не подвергаются); при этом значительно снижается реабсорбция воды и ионов натрия [9].

С помощью качественных реакций в экстракте корневищ с корнями малины обыкновенной было доказано наличие сапонинов, поэтому следующим этапом работы являлось определить их содержание.

ВЭЖХ-УФ хроматограмма водного экстракта корневищ с корнями малины обыкновенной представлена на рисунке 1.

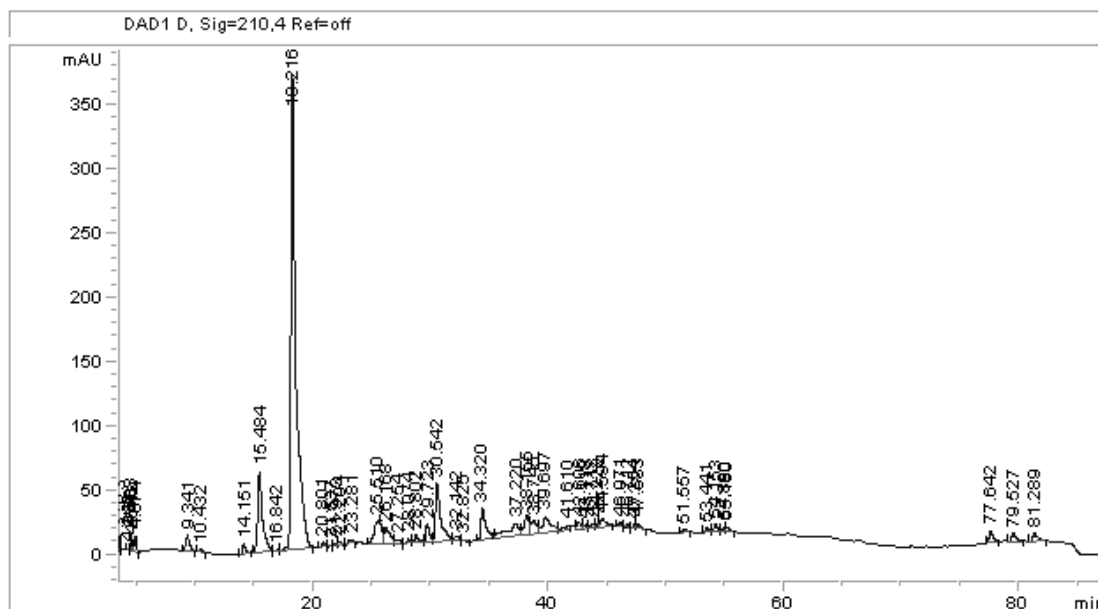


Рисунок 1. ВЭЖХ-УФ хроматограмма экстракта корневищ с корнями малины обыкновенной после гидролиза при 210 нм

Установлено, что основным агликоном сапонинов в экстракте корневищ с корнями малины обыкновенной является олеаноловая кислота. На ВЭЖХ-УФ хроматограмме экстракта корневищ с корнями малины после гидролиза при 210 нм наблюдается максимум 18,2 мин, что совпадает со временем удерживания стандартного образца олеаноловой кислоты. Содержание суммы сапонинов в пересчете на олеаноловую кислоту в экстракте корневищ с корнями малины составило  $1,52 \pm 0,03\%$ .

Следующим этапом работы являлось исследование диуретической активности экстракта сухого водного корневищ с корнями малины обыкновенной.

Таблица 2. Диуретическая активность сухого водного экстракта корневищ с корнями малины обыкновенной

Группа животных	Доза	Объём мочи, мл				Диуретический индекс
		1 час	3 часа	5 часов	Сумма	
Контроль	-	0,7±0,4	1,2±0,6	0,1±0,1	2,0±0,2	-
ЭКМ	50 мг/кг	1,1±0,8	2,1±0,5 *1	1±0,4 *1	4,2±0,4 *1 *2	2,1
ЭКМ	150 мг/кг	0,1±0,1 *1 *2	0,4±0,2 *1 *2	0,9±0,1 *1 *2	1,4±0,2 *1 *2	0,7
Настой земляники лесной листьев	20 мг/кг	1,6±0,6 *1	2,5±0,6 *1	1,2±0,4 *1	5,2±0,6 *1	2,6

Примечание:  $p < 0,05$  \*<sup>1</sup> – по сравнению с контрольной группой; \*<sup>2</sup> – по сравнению с препаратом сравнения

При изучении диуретической активности установлено, что внутривенное введение сухого экстракта корневищ с корнями малины обыкновенной в дозе 50 мг/кг через 3 и 5 часов привело к достоверному увеличению показателей выделительной функции почек по сравнению с водным контролем (табл. 2). Диуретический индекс через 5 ч исследования равен 2,1, однако он достоверно меньше показателя настоя земляники в дозе 20 мг/кг (ДИ = 2,6). При введении экстракта в дозе 150 мг/кг выявлено снижение показателей диуреза через 1, 3 и 5 часов, что свидетельствует о его антидиуретическом эффекте (ДИ = 0,7).

Таблица 3. Влияние сухого экстракта корневищ с корнями малины на экскрецию натрия и калия

Группа животных	Доза, мг/кг	Концентрация элементов, ммоль/л за 5ч.		Салуретический индекс		Соотношение Na/K
		Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	
Контроль	-	182±14	247±10	1	1	0,74
ЭКМ	50	137±16 *1	281±11 *1	0,75	1,14	0,49
ЭКМ	150	51±4 *1	354±3 *1	0,28	1,43	0,14
Настой земляники лесной листьев	20	81±12 *1	251±16	0,44	1,01	0,32

Примечание: \*  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой

При исследовании электролитного состава мочи установлено, что введение экстракта корней малины в дозах 50 и 150 мг/кг привело к снижению концентрации натрия и увеличению калия в моче (табл. 3), при этом наблюдаемый эффект дозозависим. При введении настоя земляники лесной зафиксировано снижение концентрации натрия в моче.

В результате проведенного исследования в экстракте корневищ с корнями малины обыкновенной идентифицированы фенолкарбоновые кислоты и сапонины. Известно, что фенолкарбоновые кислоты обладают осмотическим эффектом и при попадании в просвет почечных канальцев создают высокое осмотическое давление, при этом значительно снижается реабсорбция воды, ионов натрия и калия. Сапонины же способны взаимодействовать с минералокортикоидными рецепторами и приводить как к быстрым, так и геномным эффектам альдостерона, в том числе усиливать реабсорбцию натрия и воды [10].

Выраженную диуретическую активность экстракта корневищ с корнями малины в дозе 50 мг/кг можно объяснить, увеличением объема мочи за счёт фенолкарбоновых кислот, а задержку натрия и выведение калия наличием сапонинов. Тогда как антидиуретическая активность экстракта корневищ с корнями малины в дозе 150 мг/кг возможно связана с дозозависимым увеличением альдостероноподобного действия, которое превосходит осмотический эффект фенолкарбоновых кислот.

## Выводы

При исследовании с помощью ВЭЖХ-УФ состава фенольных соединений было идентифицировано 9 веществ фенольной природы. Идентифицированные вещества относятся преимущественно к фенолкарбоновым кислотам, основными являлись ванилиновая, бензойная и

эллаговая кислоты. Проведено определение содержания сапонинов, в ходе которого установлено, что основным агликоном сапонинов экстракта корневищ с корнями малины обыкновенной является олеаноловая кислота. Содержание суммы сапонинов в пересчете на олеаноловую кислоту в экстракте корневищ с корнями малины составило  $1,52 \pm 0,03\%$ .

Проведенное исследование показало, что сухой экстракт корневищ с корнями малины обыкновенной в дозировке 50 мг/кг обладает потенциально высокой диуретической активностью, достоверно увеличивая диурез в сравнении с водным контролем. В дозе 150 мг/кг наблюдается антидиуретический эффект, снижение концентрации натрия и увеличение концентрации калия в моче, при этом наблюдаемый эффект является дозозависимым.

## Литература (references)

1. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Григорян В.А. и др. Возможности применения Канефрона® Н для лечения и профилактики мочекаменной болезни // Российский медицинский журнал. – 2007. – №12. – С. 10-23. [Aljaev Ju.G., Amosov A.V., Grigorjan V.A. i dr. Vozmozhnosti primeneniya Kanefrona® N dlja lechenija i profilaktiki mochekamennoj bolezni // Russian Medical Journal. – 2007. – N.12. – P. 10-23. (in Russian)]
2. Белоногова В.Д., Курицын А.В., Турышев А.Ю. Запасы, рациональное использование и охрана дикорастущих лекарственных растений Пермского края / Под ред. Г.И. Олешко. – Пермь: ГОУ ВПО «ПГФА Росздрава», 2008. – 235 с. [Belonogova V.D., Kuritsyn A.V., Turyshev A.Yu. Zapasy, ratsional'noye ispol'zovaniye i okhrana dikorastushchikh lekarstvennykh rasteniy Permskogo kraja: / Pod red. G.I. Oleshko. - Perm: GOU VPO "PGFA Roszdrav", 2008. – 235 p. (in Russian)]
3. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Жариков А.Ю. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных // Нефрология. – 2009. – Т.13. – №.3. – С. 52-62. [Brjuhanov V.M., Zverev Ja.F., Lampatov V.V., Zharikov A.Ju. Metodicheskie podhody k izucheniju funkcii pochek v jeksperimente na zhiivotnyh // Nephrology. – 2009. – V.13. – N.3. – P. 52-62. (in Russian)]
4. Завражнов В.И., Китаева Р.И., Хмелев К.Ф. Лекарственные растения. Лечебное и профилактическое использование / Под ред. . – Издательство Воронежского университета: Воронеж, 1993. – 480 с. [Zavrazhnov V.I., Kitayeva R.I., Khmelev K.F. Lekarstvennyye rasteniya. Lechebnoye i profilakticheskoye ispol'zovaniye / Pod red. . - Voronezh University Publishing House: Voronezh, 1993. – 480 p. (in Russian)]
5. ОФС 1.4.1.0018.15. «Настои и отвары» // Государственная фармакопея Российской Федерации. – 14 издание. Том 2. – URL: [http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14\\_2/HTML/569/index.html](http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/569/index.html). [OFS 1.4.1.0018.15. «Nastoi i otvary» // The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. - 14th edition. – V2. – URL: [http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14\\_2/HTML/569/index.html](http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/569/index.html). (in Russian)]
6. Chen Z., Tong L., Feng Y., Wu J., Zhao X., Ruan H., Pi H., Zhang P. Ursane-type nortriterpenes with a five-membered A-ring from *Rubus innominatus* // Phytochemistry. – 2015. – V.116. – P. 329-336. DOI: 10.1016/j.phytochem.2015.04.006.
7. De Souza P., Boeing T., Somensi L.B. et al. Diuretic effect of extracts, fractions and two compounds 2 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,19 $\alpha$ -trihydroxy-urs-12-en-28-oic acid and 5-hydroxy-3,6,7,8,4-pentamethoxyflavone from *Rubus rosaefolius* Sm. (*Rosaceae*) leaves in rats // Naunyn Schmiedeberg's Archives Pharmacology. – 2017. – V.390. – N4. – P. 351-360. DOI: 10.1007/s00210-016-1333-4.
8. Li W., Fu H., Bai H., Sasaki T., Kato H., Koike K. Triterpenoid saponins from *Rubus ellipticus* var. *obcordatus* // Journal of natural product. – 2009. – V.72. – N10. – P. 1755-1760. DOI: 10.1021/np900237a.
9. Shibata S. A drug over the millennia: pharmacognosy, chemistry, and pharmacology of licorice // Journal of the pharmaceutical society of Japan. – 2000. – V.10. – P. 849-862. DOI: 10.1248/yakushi1947.120.10\_849.
10. Xie Y.H., Zhou L.J., Luo J. L., Gong J.H., Huang L.P. Isolation and identification of the structure of chemical components *Rubus chingii* Hu // Lishizhen Medicine And Materia Medica Research. – 2013. – V. 24. – P. 786-787. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-0805. 2013. 04. 008.

## Информация об авторах

Гуляев Дмитрий Константинович – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: [dkg2014@mail.ru](mailto:dkg2014@mail.ru)

Бояришинов Виталий Дмитриевич – ассистент кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: [vitaly.boyarschinov@yandex.ru](mailto:vitaly.boyarschinov@yandex.ru)

*Белогова Валентина Дмитриевна* – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакогнозии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: belonogovavd@yandex.ru

*Юшкова Татьяна Александровна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: yushkovata@yandex.ru

*Боков Дмитрий Олегович* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтического естествознания, доцент кафедры аналитической, физической и коллоидной химии, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). E-mail: fmmsu@mail.ru

*Бессонов Владимир Владимирович* – доктор биологических наук, заведующий лабораторией химии пищевых продуктов ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи». E-mail: bessonov@ion.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 582.683.2:581

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.25

**THE MICROSCOPIC ANALYSIS HERB OF CARDAMINE QUINQUEFOLIA (M.BIEB.) SCHMALH  
© Fedotova V.V.***Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a Branch of Volgograd State Medical University, 11,  
Kalinina Pr., 357532, Pyatigorsk, Russia**Abstract*

**Objective.** Implement microscopic analysis herb of *Cardamine quinquefolia* (M.Bieb.) Schmalh. The genus *Cardamine* has only 4 species in the flora of the Caucasus: *C. quinquefolia*, *C. microphylla*, *C. bipinnata* and *C. bulbifera*. Starting the study of the *Cardamine* genus in the North Caucasus (Russia), we selected as the first object *Cardamine quinquefolia* (M.Bieb.) Schmalh. (syn. *Dentaria quinquefolia* M. Bieb.) since its anatomical description has already begun and some data are available on its chemical composition, it includes alkaloids, organic acids, ascorbic acid.

**Methods.** The herb of *C. quinquefolia* was harvested during flowering in Pyatigorsk, Stavropol region. As research methods, macro- and microscopic analysis were used.

**Results.** The whorled arrangement of leaves under the inflorescence is the main distinguishing macroscopic sign of the herb of *C. quinquefolia*. The main microscopic signs of *C. quinquefolia* are: heavily sinuous walls of cells of the upper and lower epidermis, stomata anisocytic type, unicellular trichomes with thick walls. On the cross section of the leaf are visible epidermis, mesophyll palisade and spongy, collenchyma, parenchyma, collateral vascular bundle. The cross-section of the stem is characterized by collateral, open vascular bundles arranged in a circle. The lignified parenchyma takes place between the vascular bundles. The sclerenchyma is located near the phloem. The diagnostic signs of a flower are polygonal cells of the sepal and petal epidermis, stomata of anisocytic type of sepal outgrowths on the edge of the petal.

**Conclusions.** Introduction to the pharmaceutical practice of new plants is a promising direction in expanding the methods of herbal medicine.

**Keywords:** *Cardamine quinquefolia*, collenchyma, cross-section, mesophyll, stomatal anisocytic type, trichomes, vascular bundle

**МИКРОСКОПИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ CARDAMINE QUINQUEFOLIA (M.BIEB.) SCHMALH  
Федотова В.В.***Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,  
Россия, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, 11**Резюме*

**Цель.** Провести микроскопический анализ травы *Cardamine quinquefolia* (M.Bieb.) Schmalh. Род *Cardamine* во флоре Кавказа насчитывает всего 4 вида: *C. quinquefolia*, *C. microphylla*, *C. bipinnata* и *C. bulbifera*. Начиная изучение рода *Cardamine* на Северном Кавказе (Россия), мы выбрали в качестве первого объекта *Cardamine quinquefolia* (M.Bieb.) Schmalh. (син. *Dentaria quinquefolia* M. Bieb.), поскольку его анатомическое описание уже начато и имеются некоторые данные о его химическом составе, он включает алкалоиды, органические кислоты, аскорбиновую кислоту.

**Методика.** Траву *C. quinquefolia* собирали в период цветения в г. Пятигорске Ставропольского края. В качестве методов исследования использовали макро- и микроскопический анализ.

**Результаты.** Основным макроскопическим признаком травы *C. quinquefolia* является мутовчатое расположение листьев под соцветием. Принципиальные микроскопические признаки *C. quinquefolia* представлены сильно извилистыми стенками клеток верхнего и нижнего эпидермиса, устьицами анизокитного типа, одноклеточными волосками с толстыми стенками. На поперечном срезе листа видны эпидермис, мезофилл палисадный и губчатый, колленхима, паренхима,



коллатеральный проводящий пучок. На поперечном срезе стебель характеризуется коллатеральными открытыми проводящими пучками, расположенными по кругу. Между проводящими пучками располагается одревесневшая паренхима. Склеренхима располагается вблизи флоэмы. Диагностическими признаками цветка являются полигональные клетки эпидермиса чашелистиков и лепестков, устьица анизоцитного типа, выросты по краю лепестка.

**Заключение.** Внедрение в фармацевтическую практику новых растений является перспективным направлением расширения методов фитотерапии.

**Ключевые слова:** *Cardamine quinquefolia*, колленхима, поперечный срез, мезофилл, устьица анизоцитного типа, волоски, проводящий пучок

## Introduction

*Cardamine L.* (family *Brassicaceae*) - a European sub-oceanic genus distributed in deciduous forests of the European part of Russia [4, 6], the Mediterranean countries [7, 10, 11], Caucasus, Turkey, Iran [8]. A large number of species are represented by nemoral plants, some of which play a prominent role in the grassy layer of deciduous forests. The northern boundary of the distribution of the genus is limited by the northern limits of the natural growth of broad-leaved species such as *Tilia cordata*, *Ulmus glabra*, *Quercus robur* and *Acer platanoides* [1, 3].

The genus *Cardamine* has only 4 species in the flora of the Caucasus: *C. quinquefolia*, *C. microphylla*, *C. bipinnata* and *C. bulbifera*. All presented species are found both north of the Greater Caucasus Mountain Range and south. *C. bipinnata* is endemic to the Greater Caucasus. According to a number of morphological characters, *Cardamine* is well divided into three sections: *Verticillatae* V.I. Dorof. *sect. nov.* (*C. quinquefolia*), *Cardamine sect. nov.* (*C. microphylla*, *C. bipinnata*) and monotypic *Bulbiferae sect. nov.* (*C. bulbifera*) [3].

Starting the study of the *Cardamine* genus in the North Caucasus, we selected as the first object *Cardamine quinquefolia* (M.Bieb.) Schmalh. (syn. *Dentaria quinquefolia* M. Bieb.) Since its anatomical description has already begun and some data are available on its chemical composition, it includes alkaloids, organic acids (4.09 %), ascorbic acid (0,05 %) [5].

The aim of the work was to search for the main diagnostic signs characterizing *C. quinquefolia* as a raw material for establishing its authenticity.

## Methods

For analysis, *C. quinquefolia* herb was used (fig. 1). It was harvested during flowering (April, 2020); herb harvesting place: Russia, Stavropol region, Pyatigorsk.



Fig. 1. *Cardamine quinquefolia* (M.Bieb.) Schmalh.

Two types of micropreparations were used: from fresh and dried herbs of *C. quinquefolia*. Dry raw materials were fixed before use in the system ethyl alcohol 95%-glycerol-water in the ratio 1:1:1. The micropreparations were stained with phloroglucin and concentrated sulfuric acid. The microscope "Biomed", lenses  $\times 4$ ,  $\times 10$ , eyepiece  $10\times$  was used in the work. Microphotographs were made on a digital camera «3.0mp cmos microscope eyepiece new». Microscopic signs of *C. quinquefolia* have been studied according to the requirements of the State Pharmacopoeia XIV [2].

## Results

Morphological study. Stem of *C. quinquefolia* 20-35 cm, no branching, no pubescence. There is no leaf below the stem, 3 leaves at the top. The main diagnostic feature that distinguishes *C. quinquefolia* from other representatives of the Caucasian flora is a whorled arrangement of leaves under an inflorescence.

The leaves are simple, sect, there are petioles, lanceolate leaflets. The margin of the leaf is dentate. Venation is pinnate. The upper side of the leaves is green, the lower one is lighter. Inflorescence raceme, consists of 6-15 flowers. 4 sepals, oblong shape, length up to 5 mm. 4 petals, color violet, rarely rose, length up to 15 mm. The odor is specific.

Microscopic study of the leaf. Upper epidermis of the leaf, in frontal view has polygonal cells, walls of cells heavily sinuous. Stomata are rare, anisocytic type (cells around stomata 3, one of them is small). The lower epidermis differs from the upper epidermis by a large number of stomata and more sinuous cell walls (fig. 2A). Unicellular trichomes with thick walls are located on the entire surface of the leaf and along the edge of the leaf (fig. 2B).

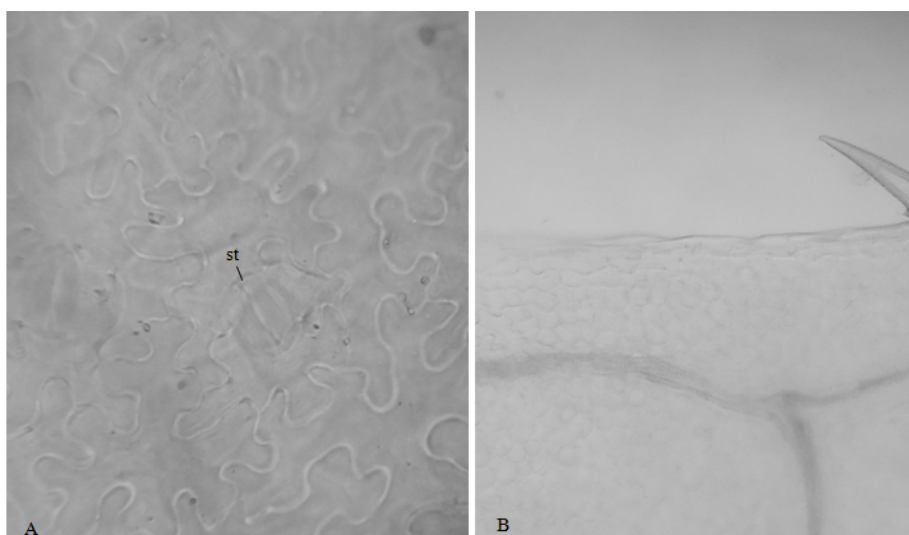


Fig. 2. Leaf of *C. quinquefolia*: A – lower epidermis (400 $\times$ ); B – edge of the leaf (100 $\times$ ): st – stomata

Cross-sections of the leaf (fig. 3A). The cells of the upper and lower epidermis near the vein are round and rectangular, in the rest of the leaf are rectangular, the cells are densely arranged in one layer (fig. 3D). On the epidermis there are stomata and trichomes.

Under the upper epidermis are 2 layers of rectangular cells with thin walls and a large number of chloroplasts. This is the mesophyll palisade. Between the mesophyll palisade and the lower epidermis there are round or oval-shaped cells with the same number of chloroplasts as in the cells of the palisade mesophyll. This is the mesophyll spongy (fig. 3C).

On the cross section of the leaf is visible collenchyma. Its first small area is located under the upper epidermis and several layers of cells are located under the lower epidermis. Parenchyma cells are rounded or multifaceted.

The central part of the vein is a large vascular bundle. Vascular bundle of ovoid shape, collateral type, there is cambium (fig. 3B).

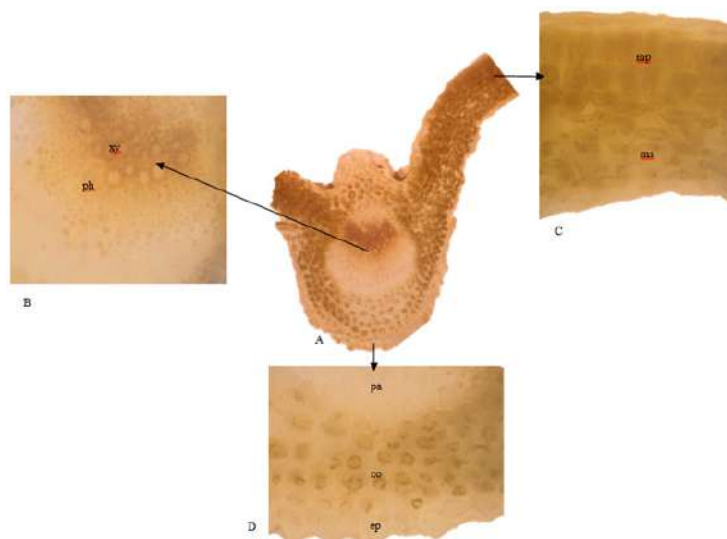


Fig. 3. Cross-sections of the leaf of *C. quinquefolia* (A –  $\times 40$ ; B, C, D –  $\times 400$ ): ep – epidermis, co – collenchyma, xy – xylem, ph – phloem, pa – parenchyma, mp - mesophyll palisade, ms - mesophyll spongy

Cross-sections of the petiole (fig. 4A). On the cross section of the petiole is visible epidermis, its cells are square in shape, are located in one layer, there is the cuticle (fig. 4D). On the epidermis, trichomes are rarely found. Under the epidermis is the collenchyma, consisting of 2-3 rows of oval cells with chloroplasts (fig. 4B). Vascular bundles open, collateral. The phloem is represented by small sieve elements. Vessels of various diameters form xylem (fig. 4C).

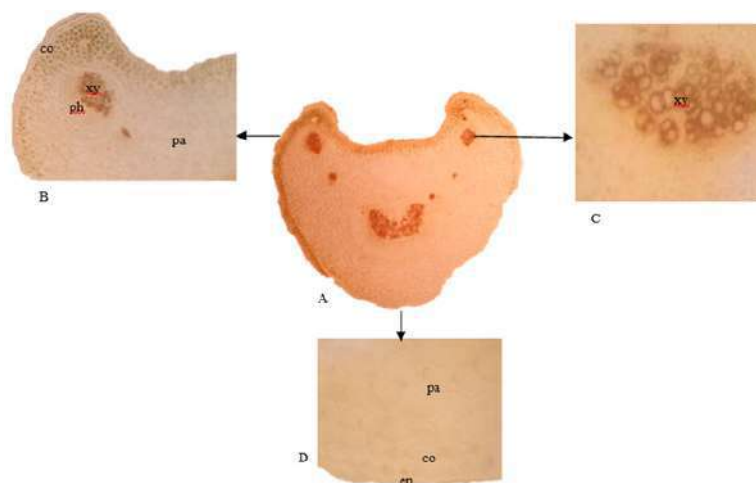


Fig. 4. Cross-sections of the petiole of *C. quinquefolia* (A –  $\times 100$ ; B, C, D –  $\times 400$ ): ep – epidermis, co – collenchyma, xy – xylem, ph – phloem, pa – parenchyma

Cross-sections of the stem (fig. 5A). The integumentary tissue is the epidermis. Epidermal cells are located in one layer close to each other. The shape of the cells is square, covered with cuticles (fig. 5B).

After the epidermis, the collenchyma is located. It consists of 2-3 layers, many cells of the collenchyma contain chloroplasts (fig. 5B).

Vascular bundles 24-25, they are arranged in a circle (fig. 5A), the shape is ovoid, the vascular bundles are collateral, there is a cambium (fig. 5C). Near the phloem is sclerenchyma. The lignified parenchyma takes place between the vascular bundles (fig. 5D). Cells of different sizes oval and round in shape, which are located in the center, this is the parenchyma.

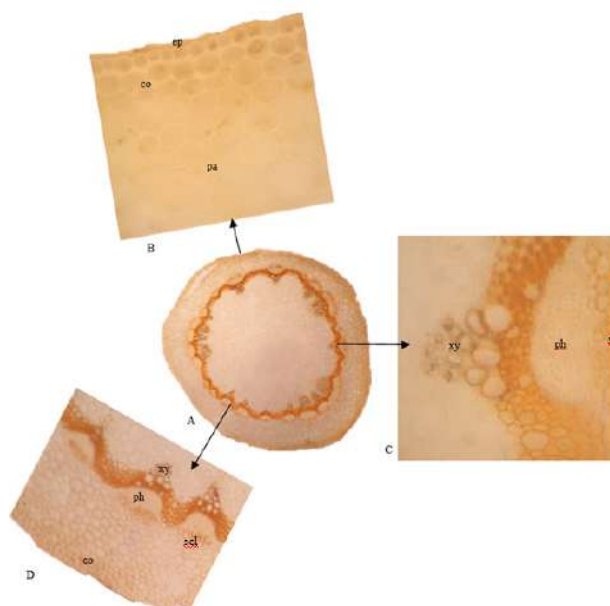


Fig. 5. Cross-sections of the stem of *C. quinquefolia* (A –  $\times 40$ ; B, C, D –  $\times 400$ ): ep – epidermis, co – collenchyma, xy – xylem, ph – phloem, pa – parenchyma, scl – sclerenchyma

Anatomical structure of the flower. Sepal epidermal cells are polygonal, more elongated at the periphery (fig. 4A), there are stomata of anisocytic type (fig. 4B). Petal epidermal cells are also polygonal, there are outgrowths on the edge of the petal (fig. 4C). Pollen round (fig. 4D).

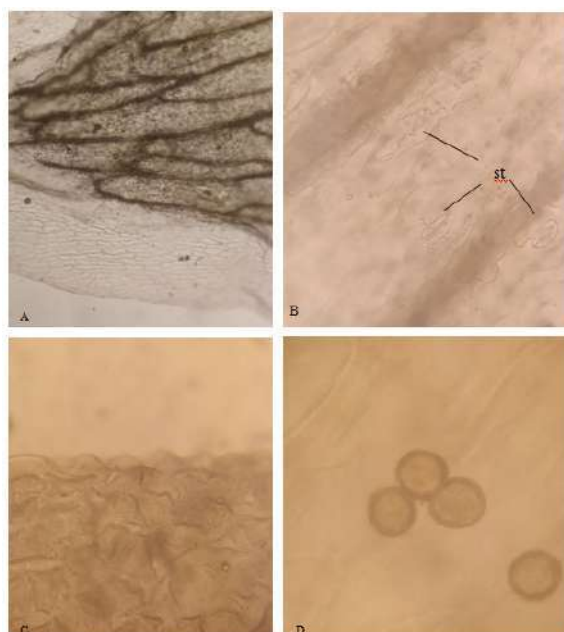


Fig. 4. Flower of *C. quinquefolia*: A – epidermis of sepal (A –  $100\times$ ; B –  $400\times$ ); C – epidermis of petal ( $\times 400$ ) D – pollen grains ( $\times 400$ ): st – stomata

## Discussion

The main diagnostic sign that distinguishes *C. quinquefolia* from other representatives of the Caucasian flora is a whorled arrangement of leaves under an inflorescence. Microscopic examination of the stem revealed that the integumentary tissue is the epidermis covered with cuticles. Next is the collenchyma,

many cells of the collenchyma contain chloroplasts Vascular bundles are ovoid, collateral, open. Near the phloem is sclerenchyma. The lignified parenchyma takes place between the vascular bundles. There are heavily sinuous walls of cells of the upper and lower epidermis of the leaf, stomata anisocytic type, unicellular trichomes with thick walls. On the cross section of the leaf are visible epidermis (near the vein are round and rectangular, in the rest of the leaf are rectangular), mesophyll palisade and spongy, collenchyma (its first small area is located under the upper epidermis and several layers of cells are located under the lower epidermis), parenchyma, collateral vascular bundle. The cross section of the petiole consists of epidermis, collenchyma, parenchyma and vascular bundles. The diagnostic signs of a flower are polygonal cells of the sepal and petal epidermis, stomata of anisocytic type of sepal outgrowths on the edge of the petal.

## Conclusion

Modern medicine cannot be imagined without pharmacotherapy using synthetic medicament, but one cannot do without phytotherapy. Plant raw materials in its composition contain a complex of active substances, which simultaneously affects several organs and systems of the body. Phytotherapy not only retains its relevance, but also expands opportunities through the active introduction of new medicinal plants into pharmaceutical practice and the relationship with pharmacotherapy. *Cardamine quinquefolia* (M.Bieb.) Schmalh. is a promising plant in this area, to which the interest of researchers is currently increasing. Species of this genus grow in many regions of the world, including Russia. To standardize and establish the authenticity of raw materials, it is necessary to study the basic macro and microscopic signs. This will allow the identification of raw materials for further research with the aim of introducing into the pharmacy.

## References

1. Берхманн А.А. Оценка состояния ценопопуляции зубянки сибирской (*Dentaria sibirica*) в окрестностях города Абаза // Экология Южной Сибири и сопредельных территорий / Под. ред. В.В. Анюшина. – Абакан, 2015. – С. 109-110. [Berhmann A.A *Jekologija Juzhnoj Sibiri i sopredel'nyh territorij* / Pod. red. V.V. Anjushina. Ecology of Southern Siberia and adjacent territories / Ed. V.V. Anjushin – Abakan, 2015. – P. 109-110. (in Russian)]
2. Государственная Фармакопея Российской Федерации. 14 изд. – Министерство Здравоохранения РФ, 2018. [*Gosudarstvennaja Farmakopeja Rossijskoj Federacii. 14 izd.* State Pharmacopoeia of the Russian Federation 14<sup>th</sup> ed. – Ministry of Health RF, 2018. (in Russian)]
3. Дорофеев В.И. Род *Dentaria* (*Brassicaceae*) во флоре Кавказа // *Turczaninowia*. – 2000. – Т.3, № 3. – С. 14-17. [Dorofeev V.I. *Turczaninowia*. – 2000. – V.3, N 3. – P. 14-17. (in Russian)]
4. Семенищенков Ю.А., Шапурко А.В. Особенности биологии и фитоценоотические связи редкого вида *Dentaria bulbifera* L. (*Cruciferae*) у северной границы ареала в Брянской и Смоленской областях // Бюллетень Брянского отделения Русского ботанического общества. – 2017. – № 2 (10). – С. 35-44. [Semenishhenkov Ju.A., Shapurko A.V. *Bjulleten' Brjanskogo otdelenija Russkogo botanicheskogo obshhestva*. Bulletin of the Bryansk branch of the Russian Botanical Society. – 2017. – N 2(10). – P. 35-44. (in Russian)]
5. Серебряная Ф.К., Хартюнова Е.И. Морфолого-анатомическое и фитохимическое исследование надземных органов зубянки пятилистной (*Dentaria quinquefolia* Bieb.) семейства *Brassicaceae* // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2. – С. 528. [Serebrjanaja F.K., Hartjunova E.I. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. Modern problems of science and education. – 2015. – N.2. – P. 528. (in Russian)]
6. Чистякова А.А. Распространение и популяционная организация зубянки пятилистной (*Dentaria quinquefolia* Bieb.) в Пензенской области // Известия Пензенского государственного педагогического университета им. В.Г. Белинского. – 2007. – №9. – С. 29-32. [Chistjakova A.A. *Izvestija Penzenskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta im. V.G. Belinskogo*. News of Penza State Pedagogical University named after V.G. Belinsky. – 2007. – N9. – P. 29-32. (in Russian)]
7. Gustafsson C.D. Plant population dynamics and biotic interactions in two forest herbs (*Sanicula europaea*, *Dentaria bulbifera*): Candidate Thesis. – Sweden, 2003.
8. Karaismailoğlu M.C. New Chromosome numbers in five *Cardamine* taxa from Turkey // *Cytologia*. – 2021. – V.86, N1. – P. 11-13. Doi:10.1508/cytologia.86.11
9. Marhold K. Lectotypification of names of the European representatives of *Cardamine* subgen. *Dentaria* (*Cruciferae*) // *Willdenowia*. – 2001. – N.31. – P.43-49. Doi:10.3372/wi.31.31103

10. Marhold K., Lihova J., Perný M., Grupe R., Neuffer B. Natural hybridization in *Cardamine* (*Brassicaceae*) in the Pyrenees: evidence from morphological and molecular data // *Botanical Journal of Linnean Society*. – 2002. – N139. – P.275-294.
11. Lihova J., Aguilar J.F., Marhold K., Feliner G.N. Origin of the disjunct tetraploid *Cardamine amporitana* (*Brassicaceae*) assessed with nuclear and chloroplast DNA sequence data // *American Journal of Botany*. – 2004. – V.91, N8. – P. 1231-1242.

### Information about the author

*Fedotova Victoria V.* – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Lecturer, Department of Pharmacognosy, Botany and Technology of Phytopreparations of Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a Branch of Volgograd State Medical University Ministry of Health of Russian Federation. E-mail: bergenya@yandex.ru

### Информация об авторе

*Федотова Виктория Владимировна* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bergenya@yandex.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.322+582.949.2+581.8

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.26

**МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПУСТЫРНИКА УМЕНЬШЕННОГО ТРАВЫ  
(LEONURUS DEMINUTUS V. KREZ.)**

© Соколова Я.В., Мирович В.М.

*Иркутский государственный медицинский университет, Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1**Резюме*

**Цель.** Изучение анатомо-диагностических признаков травы *Leonurus deminutus* V. Krecz. и их количественная характеристика.

**Методика.** В качестве объекта исследования использовали стебли, листья и цветки *L. deminutus*, заготовленные в Иркутской области и окрестностях г. Иркутска в июле 2021 года. Приготовление поверхностных препаратов и поперечных срезов осуществляли в соответствии с требованиями ОФС.1.5.3.0003.15 Государственной фармакопеи XIV издания. Исследование проводили с использованием цифрового микроскопа «Levenhuk D870T», анатомо-диагностические особенности фиксировали встроенной камерой, снимки обрабатывали в программе «Levenhuk ToupView (Levenhuk Image Editor) 3.7.».

**Результаты.** Установлены отличительные микроскопические особенности травы *L. deminutus*: клетки эпидермиса с характерными слабо- и сильноизвилистыми стенками на листьях и цветках, четырехклеточные железистые волоски, головчатые волоски с округлой головкой на всех структурах, головчатые волоски с овальной головкой на чашелистиках, многоклеточные кроющие трихомы со спадающимися клетками на верхней губе цветка, наличие друз в структурах венчика и округлая пыльца с бороздкой посередине.

**Заключение.** Проведенное исследование можно использовать для установления подлинности ЛРС, а также для разработки нормативной документации при внедрении травы *L. deminutus* в фармацевтическую практику.

**Ключевые слова:** микроскопия, *Leonurus deminutus* V. Krecz, анатомо-диагностические признаки, лекарственное растительное сырье

## MICROSCOPIC RESEARCH OF THE HERB LEONURUS DEMINUTUS V. KREZ.

Sokolova Ya.V., Mirovich V.M.

*Irkutsk State Medical University, Russia, 664003, Irkutsk, Krasny Vosstaniya St., 1**Abstract*

**Objective.** Research of anatomical and diagnostic features of the herb *Leonurus deminutus* V. Krecz. and their quantitative characteristics.

**Methods.** The stems, leaves and flowers of *L. deminutus* blooming in the Irkutsk region and the vicinity of Irkutsk in July 2021 were used as the object of the research. Preparation of surface preparations and cross sections was carried out in accordance with the requirements of the OFS.1.5.3.0003.15 of the State Pharmacopoeia of the XIV edition. The study was carried out using a digital microscope «Levenhuk D870T», anatomical and diagnostic features were recorded with a built-in camera, the images were processed in the program «Levenhuk ToupView (Levenhuk Image Editor) 3.7.».

**Results.** The distinctive microscopic features the herb of *L. deminutus* have been established: epidermal cells with a characteristic low and strongly sinuous walls on leaves and flowers, four-cell glandular trichomes, capitate trichomes with a rounded head in all structures, capitate trichomes oval head on the sepals, multicellular trichomes from the falling cells on the upper lip of the flower, the presence of prism crystals of calcium oxalate in the structures of the corolla and round pollen with a groove in the middle.

**Conclusions.** The conducted research can be used to establish the authenticity of medicinal plant raw materials, as well as to develop regulatory documentation for the introduction of the herb *L. deminutus* into pharmaceutical practice.

**Keywords:** microscopy, *Leonurus deminutus* V. Krecz., anatomical and diagnostic features, medicinal plant raw materials

## Введение

Одним из этапов внедрения лекарственного растительного сырья (ЛРС) в фармацевтическую практику является процедура его стандартизации, цель которой заключается в установлении подлинности, показателей качества и иных регламентируемых параметров [5]. Микроскопический анализ является традиционным фармакопейным методом и используется как базовый компонент диагностики лекарственных растений. Поскольку морфолого-анатомические признаки ЛРС часто зависят от таксона, их характеристика служит маркером для идентификации вида и ЛРС [5, 8]. Перечисленные аспекты доказывают важную роль анализа диагностических признаков ЛРС, в особенности, для формирования нормативной базы лекарственных растений.

Представители рода *Leonurus* L. семейства *Lamiaceae* Mart. широко представлены на евразийском континенте, реже встречаются в Северной и Южной Америке как адвентивные растения. Таксон включает около 24 видов, 12 из которых произрастают на территории Российской Федерации и стран СНГ. Многолетние, либо одно-двулетние травянистые растения высотой до 200 см. Относятся к рудералам, встречаются повсеместно (вдоль дорог, вблизи жилых домов, пастбищ) [3, 14].

Благодаря содержанию в надземных органах комплекса биологически активных соединений (флавоноидов, иридоидов, фенилпропаноидов, алкалоидов), *Leonurus cardiaca* L. и *Leonurus quinquelobatus* Gilib. используют в медицине в качестве источников седативных и гипотензивных средств [9, 10, 14]. В традиционной китайской медицине официальным растением является *Leonurus japonicus* Houtt. и рекомендуется при гинекологических заболеваниях [14]. Другие виды пустырников также представляют интерес для научного сообщества [7, 13]. Перспективным для внедрения в медицинскую практику является пустырник уменьшенный (*Leonurus deminutus* V. Krecz.). Данное растение распространено на территории Центральной Сибири, используется в народной медицине при неврозах, бессоннице, нарушениях сердечно-сосудистой системы [2].

Ранее нами проводилось изучение микроскопических особенностей надземных органов *L. deminutus*. Были установлены анатомо-диагностические признаки эпидермиса листьев и стебля. Однако данные о строении чашелистиков, венчика, а также поперечного среза стебля не отражены в полной мере. Кроме того, не была проведена количественная характеристика анатомических структур, позволяющая дать полный анализ изучаемого ЛРС [6].

Таким образом, целью исследования является изучение анатомо-диагностических признаков травы *L. deminutus* и их количественная оценка.

## Методика

Объектом исследования стали образцы надземных органов *L. deminutus*, заготовленные в июле 2021 года в окрестностях г. Иркутска и в южных районах Иркутской области. Растительный материал был идентифицирован заведующей отделом биоразнообразия и биологических ресурсов Сибирского института физиологии и биохимии растений СО РАН, к.б.н. Верхожиной А.В.

Приготовление поверхностных препаратов осуществляли согласно требованиями ОФС.1.5.3.0003.15 «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» Государственной фармакопеи (ГФ) XIV издания. Для анализа поперечных срезов образцы стеблей фиксировали в смеси  $C_2H_5OH-H_2O-C_3H_8O_3$  (1:1:1) [1]. В работе использовали терминологию, описания микроскопического строения, количественную характеристику признаков, рекомендованных в ГФ XIV издания и работах Потаниной О.Г., Самылиной И.А. [1, 4].

Микропрепараты исследовали с использованием цифрового микроскопа «Levenhuk D870T» при увеличении  $\times 40$ ,  $\times 80$ ,  $\times 100$ ,  $\times 300$ . Фотографии сделаны встроенной камерой «Levenhuk C800 NG



8М, USB 2.0» и обработка осуществлялась в программе «Levenhuk ToupView (Levenhuk Image Editor) 3.7.»

Для анализа количественных показателей диагностических признаков надземной части *L. deminutus* использовали окуляр-микрометр. Препараты листьев, стеблей, цветков готовили в 20-кратных повторах для обеспечения репрезентативной выборки данных.

### Результаты исследования и их обсуждение

Микроскопия стебля. Эпидермис стебля *L. deminutus* по ребрам состоит из клеток прямоугольной формы, длиной 31-38 мкм, шириной 10-12 мкм. В местах между ребрами эпидермальные клетки многоугольные со слабоизвилистым контуром, длиной 13-33 мкм, шириной 13-16 мкм. Устьичный аппарат аномоцитного типа, устьица окружены 3-7 клетками, реже встречаются устьица диацитного типа. Устьица выступающие, околоустьичные клетки имеют продольно-морщинистую кутикулу. Стебель обильно опушен, по ребрам встречаются волоски простые остроконусовидные одно-двуклеточные с бородавчатой кутикулой, головчатые на одноклеточной ножке с одно-двуклеточной головкой. Отмечено наличие железистых волосков с четырехклеточной головкой и характерных для семейства *Lamiaceae* железок, состоящих из 6 выделительных клеток (рис. 1, табл. 1).

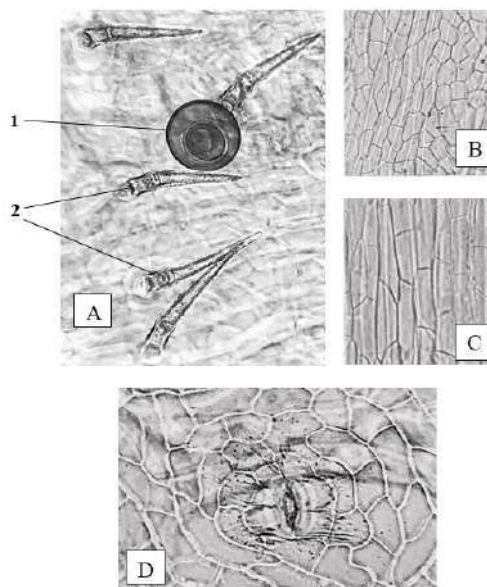


Рис. 1. Эпидермис стебля *L. deminutus* (A-D – увеличение  $\times 300$ ): А – фрагмент эпидермиса стебля: 1 – эфиромасличная железка, 2 – простые волоски с бородавчатой кутикулой; В – эпидермис в межреберье; С – эпидермис на ребрах; D – устьице с продольно-морщинистой кутикулой

Таблица 1. Количественная характеристика анатомических признаков стеблей и листьев *L. deminutus*

Признак		Эпидермис стебля	Верхний эпидермис листа	Нижний эпидермис листа
Железки	Диаметр, мкм	43-47	-	44-52
	Частота встречаемости	6-31	-	6-19
У ст ы и	Длина, мкм	24-29	-	21-25
	Ширина, мкм	16-19	-	13-16

	Частота встречаемости	6-37	-	208-220
Головчатые волоски	Диаметр, мкм	19-22	21-24	18-23
	Частота встречаемости	6-19	0-25	0-19
Железистые волоски	Диаметр, мкм	16-21	-	17-20
	Частота встречаемости	0-19	-	13-25
Простые волоски	Длина, мкм	82-99	62-100	92-111
	Ширина основания, мкм	14-17	21-25	18-19
	Частота встречаемости	75-138	12-25	50-101

При изучении поперечного среза стебля в средней части отмечается массивный каркас проводящих тканей, паренхимное кольцо из крупных клеток и сердцевинная полость в центре (рис. 2). Тип строения стебля – переходный. Проводящая система образована 8-12 открытыми коллатеральными пучками, отличающимися размерами: в углах ребер расположены крупные сосудистые пучки, в межреберном пространстве – мелкие (один или попарно). Выражен пучковый камбий. Уголковая колленхима располагается в ребрах 10-11 рядами клеток, пластинчатая – по граням в виде однорядного слоя. Между колленхимой и сосудистыми пучками наблюдается слой крупных паренхимных клеток и один ряд эндодермных клеток неправильной формы. К флоэме прилегают лигнифицированные фрагменты склеренхимы. Флоэмные части пучка небольшие, состоят из мелких клеток. Сосуды ксилемы крупные, узкопросветные, сильно лигнифицированы.

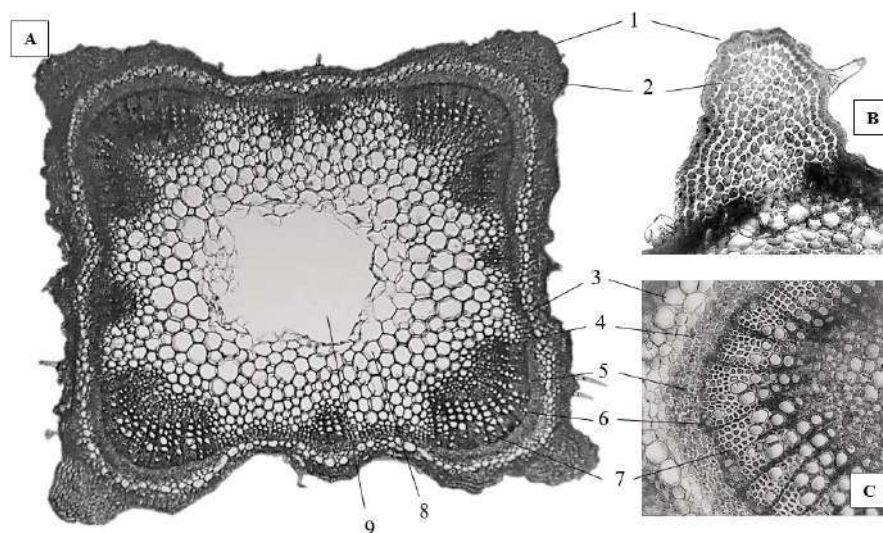


Рис. 2. Поперечный срез стебля *L. deminutus* (А – увеличение  $\times 80$ , В и С – увеличение  $\times 300$ ): 1 – эпидермис; 2 – уголковая колленхима; 3 – паренхима первичной коры; 4 – эндодерма; 5 – флоэма; 6 – пучковый камбий; 7 – ксилема; 8 – паренхима сердцевины; 9 – полость сердцевины

Микроскопия листа. Клетки верхнего эпидермиса *L. deminutus* крупные, со слабоизвилистыми стенками, длиной 39-47 мкм, шириной 21-24 мкм; эпидермальные клетки с нижней стороны вытянуты вдоль периметра листовой пластинки, имеют характерный сильноизвилистый контур, длиной 43-55 мкм, шириной 17-22 мкм. Устьица встречаются только на нижнем эпидермисе (гипостоматический тип листа) длиной 24-29 мкм, шириной 17-19 мкм. Устьичный аппарат аномоцитного типа, реже диацитного. Верхняя и нижняя поверхность листа опушена, трихомы аналогичны стеблю. Однако редко, особенно по жилкам, встречаются трехклеточные колленчатые

волоски с бородавчатой кутикулой. Простые волоски окружены розеткой до 8 клеток, частота встречаемости с нижней стороны в 2 раза чаще, чем на верхней (табл. 1, рис. 3).

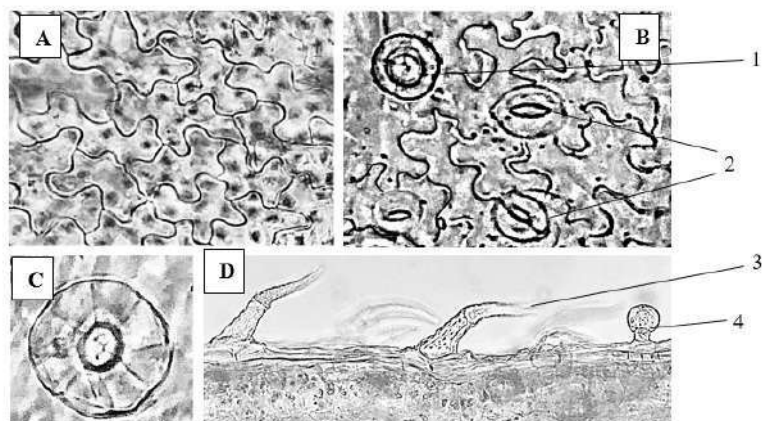


Рис. 3. Микроскопия листа *L. deminutus* (A-D – увеличение  $\times 300$ ): A – верхний эпидермис листа: 1 – железистый волосок, 2 – аномальный устьичный аппарат; B – нижний эпидермис листа; C – эфиромасличная железка; D – край листа: 3 – простые двухклеточные коленчатые волоски с бородавчатой кутикулой; 4 – головчатый волосок

Микроскопия цветка. Для цветков *L. deminutus* характерна широко-коническая чашечка с широко-треугольными зубцами и опушенный двугубый венчик. При рассмотрении поверхностных препаратов наружной стороны чашелистиков отмечается комбинированная форма эпидермиса: у основания чашечки эпидермальные клетки прямоугольной формы, в местах образования зубцов отмечается многоугольные клетки с извилистым контуром, длиной 20-24 мкм, шириной 11-13 мкм (рис 4.).

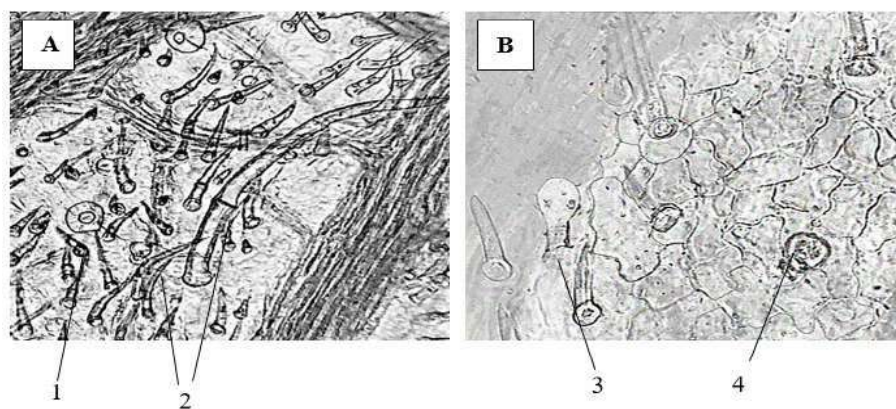


Рис. 4. Микроскопия чашелистиков *L. deminutus* (A, B – увеличение  $\times 100$ ): A – поверхность зубца чашечки: 1 – эфиромасличная железка; 2 – простые многоклеточные волоски с бородавчатой кутикулой; B – нижний эпидермис чашечки: 3 – головчатый волосок с овальной головкой; 4 – головчатый волосок с округлой головкой

Клетки эпидермиса внутренней части чашечки крупнее, длина 26-31 мкм, ширина 15-18 мкм. На наружной стороне в основании чашечки наблюдаются остроконические волоски одно-, реже двухклеточные, с наружной стороны в основании трихомы отсутствуют. Широко-треугольные зубцы чашелистиков обильно опушены с обеих сторон, с наружной стороны встречаются одно- или трехклеточные суставные волоски с бородавчатой кутикулой, с внутренней стоит отметить большее количество головчатых волосков двух типов: с округлой и с овальной одноклеточной головками, ножка может состоять из 1-2 клеток. Железки, железистые (4х-клеточные) волоски и устья встречаются только снаружи чашелистиков. Количественные показатели для чашечки и венчика представлены в табл. 2.

Таблица 2. Количественная характеристика анатомических признаков цветка *L. deminutus*

Признак		Наружный эпидермис чашечки	Внутренний эпидермис чашечки	Наружный эпидермис венчика	Внутренний эпидермис венчика
Железки	Диаметр, мкм	42-50	-	42-50	42-50
	Частота встречаемости	6-25	-	6-25	6-25
Устьица	Длина, мкм	22-26	-	-	-
	Ширина, мкм	19-21	-	-	-
	Частота встречаемости	0-25	-	-	-
Головчатые волоски	Диаметр, мкм	17-19	18-21	17-21	17-21
	Частота встречаемости	13-25	32-50	0-6	0-6
Железистые волоски	Диаметр, мкм	16-20	-	-	-
	Частота встречаемости	0-12	-	-	-
Простые волоски	Длина, мкм	35-44 (у основания); до 322 (зубцы и по краям зубцов)	32-51 (зубцы)	до 781	до 596
	Ширина, мкм	14-16	14-16	13-18	13-18
	Частота встречаемости	264-359 (зубцы и по краям зубцов); более 500 (у основания)	113-157	88-161	75-126

В эпидермисе венчика имеются различия: наружная сторона состоит из округлых клеток плотно расположенных друг к другу, длиной 32-35 мкм, шириной 15-18 мкм. Эпидермис внутренней стороны имеет клетки извилистые, меньших размеров, длиной 26-31 мкм, шириной 16-20 мкм. На обеих сторонах венчика встречаются редкие железки и головчатые волоски (размеры такие же, как на листе). По краю верхней губы располагаются длинные многоклеточные (до 7 клеток) волоски со спадающимися клетками (рис 5.).

Эпидермис нижней губы имеет сосочковидные выросты. По краю нижней губы редко встречаются простые одноклеточные тонкостенные конусовидные волоски, характерные для *L. deminutus*. Однако, большая концентрация таких трихом представлена на нижнем эпидермисе лепестков. Отмечается наличие многочисленных мелких друз в мезофилле нижней губы и трубке венчика. Пыльца округлая, двубороздчатая, диаметром 38-44 мкм.

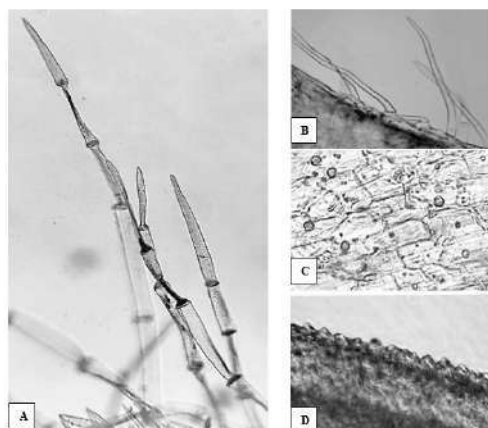


Рис. 4. Микроскопия венчика *L. deminutus* (А, С – увеличение  $\times 300$ ; В, D – увеличение  $\times 100$ ): А – простые многоклеточные волоски со спадающимися клетками; В – простые одноклеточные тонкостенные волоски; С – мелкие друзы оксалата кальция; D – фрагмент эпидермиса нижней губы с сосковидными выростами

Таким образом, выявлены анатомо-диагностические особенности изучаемого растения, характерные и для представителей рода *Leonurus*, что согласуются с литературными данными: четырехгранный стебель непучкового типа, простые волоски с бородавчатой кутикулой, железки 4-8-клеточные [11, 12].

## Заключение

Установлены отличительные особенности *L. deminutus*: клетки эпидермиса с характерными слабо- и сильноизвилистыми стенками в листьях и цветках, 4-х клеточные железистые волоски повсеместно, головчатые волоски с овальной головкой на чашелистиках, многоклеточные кроющие трихомы со спадающимися клетками на лепестках, наличие друз в структурах венчика и округлая пыльца с бороздкой посередине. Кроме того, проведена количественная характеристика основных анатомических структур ЛРС. Изучение микроскопических признаков надземных органов *L. deminutus* является необходимым этапом для разработки нормативной документации на ЛРС – «Пустырника уменьшенного трава» и дальнейшего внедрения его в фармацевтическую практику.

## Литература (references)

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. – М., 2018. – Т.2. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federatsii. 14-e izd. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14nd ed. – Moscow, 2018. – V.2. URL: <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php> (in Russian)]
2. Данилова Н.С., Борисова С.З. Растение якутской народной медицины пустырник уменьшенный // Якутский медицинский журнал. – 2010. – №2(30). – С. 93-95. [Danilova N.S., Borisova S.Z. *Jakutskij medicinskij zhurnal*. Yakut medical journal. – 2010. – N2(30). – P. 93-95. (In Russian)]
3. Крестовская Т.В. Система и конспект рода *Leonurus* L. (Lamiaceae) // Новости систематики высших растений. – 1989. – Т.26. – С. 142-149. [Krestovskaya T.V. *Novosti sistematiki vysshih rastenij*. Novitates Systematicae Plantarum Vascularium. – 1989. – V.26. – С. 142-149. (In Russian)]
4. Потанина О. Г., Самылина И.А. Фармакопейные требования к микроскопическому анализу лекарственного растительного сырья // Фармация. – 2015. – №4. – С. 47. [Potanina O.G., Samylina I.A. *Farmacija*. Pharmacy. – 2015. – N4. – P. 47. (In Russian)]
5. Самылина И.А., Куркин В.А., Яковлев Г.П. Научные основы разработки и стандартизации лекарственных растительных средств // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2016. – №1. – С. 41-44. [Samylina I.A., Kurkin V.A., Yakovlev G.P. *Vedomosti Nauchnogo centra jekspertizy sredstv medicinskogo primenenija*. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. – 2016. – N1. – P. 41-44. (In Russian)]
6. Соколова Я. В., Минович В.М. Исследование анатомо-диагностических признаков пустырника уменьшенного травы // Инновационные технологии в фармации: Материалы Всероссийской научно-

- практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Л.А. Усова, Иркутск, 16-17 октября 2020 года / Под ред. Е.Г. Приваловой. – Иркутск: ИГМУ, 2020. – С. 168-172. [Sokolova Ya.V., Mirovich V.M. *Innovacionnye tehnologii v farmacii: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem, posvjashhennoj 90-letiju so dnja rozhdenija professora L.A. Usova, Irkutsk, 16-17 oktjabrja 2020 goda / Pod red. E.G. Privalova. Innovative technologies in pharmacy: Materials of the All-Russian scientific and practical conference with international participation dedicated to the 90th anniversary of the birth of Professor L.A. Usov. Irkutsk, October 16-17, 2020 / Ed. E.G. Privalova. – Irkutsk: IGMU, 2020. – P. 168-172 (In Russian)]*
7. Bozorova M.I., Maulyanov S.A., Abdumalikov I.I. et al. Flavonoids from *Leonurus turkestanicus* // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2021. – V.57. – P. 152-153.
  8. Ichim M.C., Häser A., Nick P. Microscopic Authentication of Commercial Herbal Products in the Globalized Market: Potential and Limitations // *Frontiers in pharmacology*. – 2020. – V.11. – P. 876.
  9. Koshovyi O., Raal A., Kireyev I. et al. Phytochemical and Psychotropic Research of Motherwort (*Leonurus cardiaca* L.) Modified Dry Extracts // *Plants*. – 2021. – V.10, N2. – P. 230.
  10. Olennikov D.N., Chirikova N.K. Caffeoylglucaric acids and other phenylpropanoids from siberian *Leonurus* species // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2016. – V.52, N5. – P. 915-917.
  11. Pitschmann A., Waschulin C., Sykora C. et al. Microscopic and Phytochemical Comparison of the Three *Leonurus* Species *L. cardiaca*, *L. japonicus*, and *L. sibiricus* // *Planta Med*. – 2017. – V.83, N14-15. – P. 1233-1241.
  12. Popescu M.-L., Dinu M., Toth O. et al. Contributions to the pharmacognostical and phytobiological study on *Leonurus cardiaca* L. (Lamiaceae) // *Farmacia*. – 2009. – V.57, N4. – P. 424.
  13. Sayed A., Alam A., Islam S. et al. *Leonurus sibiricus* L. (honeyweed): A review of its phytochemistry and pharmacology // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. – 2016. – V.12, N12. – P. 1076-1080.
  14. Zhang R.-H., Liu Z.-K., Yang D.-S. et al. Phytochemistry and pharmacology of the genus *Leonurus*: The herb to benefit the mothers and more // *Phytochemistry*. – 2018. – V.147 – P. 167-183.

### Информация об авторах

Соколова Яна Вадимовна – аспирант кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sokolovayana@mail.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.

## ПЕДАГОГИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

УДК 615.5

3.4.1 Педагогическое образование

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.27

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ ПЕДАГОГИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОСВЕЩЕНИЯ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

© Курылёва М.А., Кирщина И.А.

*Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2**Резюме*

**Цель.** Разработка методических подходов к совершенствованию профессиональной компетентности педагогических работников при осуществлении образовательных задач по формированию у детей дошкольного возраста навыков безопасного обращения с лекарственными препаратами и другими товарами аптечного ассортимента.

**Методика.** Проведен анализ профессиональных требований, предъявляемых к специалистам педагогического профиля, методической литературы, направленной на формирование основ безопасности жизнедеятельности детей и возрастных особенностей детей - дошкольников, которые целесообразно учитывать при формировании навыков фармацевтической (лекарственной) безопасности. В процессе анализа использовался комплекс научных методов - контент-анализ, метод систематизации и обобщения данных, социологический (анкетирование), структурно-логический.

**Результаты.** В статье представлен опыт применения образовательной технологии (проведения семинара - тренинга) в методической работе дошкольного образовательного учреждения. Авторами показана актуальность проблемы фармацевтического просвещения детей дошкольного возраста.

Установлено, что формирование навыков фармацевтической безопасности целесообразно начинать с дошкольного возраста. Выявлены «профессиональные проблемы», возникающие у педагогических работников при обучении детей фармацевтической безопасности. Отмечено, что лишь половина педагогических работников готова принимать участие в организации образовательных мероприятий для повышения фармацевтической грамотности детей, что связано с недостаточным уровнем подготовки педагогических работников по данной теме.

**Заключение.** Авторами сформированы методические подходы и разработаны организационные технологии, направленные на совершенствование профессиональной компетентности педагогических работников путем формирования дополнительной профессиональной компетенции - готовность педагогического работника к фармацевтическому просвещению детей и их родителей/законных представителей в рамках дошкольного образования. Полученные фармацевтические знания позволят педагогическим работникам реализовать образовательные задачи по формированию у детей дошкольного возраста навыков безопасного обращения с лекарственными препаратами и другими товарами аптечного ассортимента. Система работы прошла апробацию в дошкольных образовательных учреждениях города Лобни.

**Ключевые слова:** профессиональная компетентность, педагогические работники, дети дошкольного возраста, фармацевтическое просвещение, фармацевтическая безопасность, лекарственные препараты

EXPERIENCE IN THE APPLICATION OF EDUCATIONAL TECHNOLOGY FOR THE FORMATION OF PROFESSIONAL COMPETENCE OF TEACHERS FOR PHARMACEUTICAL EDUCATION OF PRESCHOOL CHILDREN

Kuryljova M.A., Kirshhina I.A.

*Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Poleyaya St., 614990, Perm, Russia*

### Abstract

**Objective.** Development of methodological approaches to improving the professional competence of teachers in the implementation of educational tasks to develop the skills of safe handling of medicines and other pharmacy products in preschool children.

**Methods.** The article analyzes the professional requirements for specialists of the pedagogical profile, methodological literature aimed at forming the foundations of the safety of children's life and the age characteristics of preschool children, which should be taken into account when forming the skills of pharmaceutical (drug) safety. In the process of analysis, a set of scientific methods was used - content analysis, the method of systematization and generalization of data, sociological (questionnaire), structural and logical.

**Results.** The article presents the experience of using educational technology (conducting a seminar - training) in the methodological work of a preschool educational institution. The authors show the relevance of the problem of pharmaceutical education for preschool children. It has been established that it is advisable to start developing pharmaceutical safety skills from preschool age. The "professional problems" that arise in pedagogical workers when teaching children about pharmaceutical safety have been identified. It was noted that only half of teachers are ready to take part in the organization of educational events to increase the pharmaceutical literacy of children, which is due to the insufficient level of training of teachers on this topic.

**Conclusion.** The authors have formed methodological approaches and developed organizational technologies aimed at improving the professional competence of teachers by forming additional professional competence - the readiness of teachers to pharmaceutical education of children and their parents/legal representatives in the framework of preschool education. The acquired pharmaceutical knowledge will allow teachers to implement educational tasks to develop the skills of safe handling of medicines and other products of the pharmacy range in preschool children. The system of work has been tested in preschool educational institutions of the city of Lobnya.

**Keywords:** professional competence, teaching staff, preschool children, pharmaceutical education, pharmaceutical safety, medicines

### Введение

В ходе проведения международной конференции, посвященной формированию здорового образа жизни, была определена необходимость развития личностных навыков, обеспечивающих готовность человека применять их для сохранения своего здоровья [3, 5].

ФЗ «Об образовании» регламентирует охрану здоровья обучающихся путем «пропаганды и обучения навыкам здорового образа жизни...» [9] и проведения мероприятий, направленных на «воспитание в сфере охраны здоровья» [9]. Федеральным государственным образовательным стандартом дошкольного образования (ФГОС) установлена необходимость формирования у детей «основ безопасного поведения в быту» [7].

Очевидно, что значимая составляющая сохранения здоровья человека связана с использованием лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента. Лекарственные препараты, с одной стороны являются социально значимыми товарами, применяемыми «для профилактики, диагностики, лечения заболевания и реабилитации» [10], с другой стороны, их можно отнести к источнику потенциальной опасности для здоровья [], что подтверждается различными российскими и зарубежными исследованиями [2, 11, 12]. Для предупреждения фармацевтических рисков в детском возрасте необходимо осуществлять фармацевтическое просвещение детей в рамках образовательного процесса, начиная с дошкольного образования. Достижение положительных результатов в области фармацевтического просвещения детей дошкольного возраста возможно при совершенствовании профессиональной компетентности педагогических работников по вопросам фармацевтической (лекарственной) безопасности, что подразумевает получение ими дополнительных специфических знаний в рамках сотрудничества с «другими специалистами в решении воспитательных задач» [8], в частности, с фармацевтическими специалистами.



## Методика

Изучение профессиональной компетентности педагогических работников в части формирования навыков фармацевтической безопасности у детей в образовательно-воспитательном процессе проведено с использованием социологического метода (анкетирования). Объем репрезентативной выборки респондентов, необходимый для проведения исследования, рассчитан математическим методом, с использованием следующих формул:

$$n_0 = \frac{Z^2 p(1-p)}{e^2}$$

где  $n_0$  – объем выборки;  $Z$  – значение стандартизованной нормально распределенной случайной величины, соответствующее интегральной вероятности (при доверительном уровне равном 95%,  $Z = 1,96$ );  $p$  – доля объектов с заданным признаком (для исключения недооценки выборки принято значение 0,5, при котором произведение  $p(1-p)$  максимально);  $e$  – допустимая ошибка выборки (принят  $\pm 5\%$ ).

Дальнейший расчет объема выборки с учетом генеральной совокупности производился по формуле:

$$n_x = \frac{n_0}{(1 + \frac{n_0 - 1}{N})}$$

где  $n_x$  – объем выборки с поправкой на размер генеральной совокупности;  $n_0$  – объем выборки, рассчитанный по формуле (1);  $N$  – объем генеральной совокупности [4].

Согласно расчётам, достаточный объем общей выборки составляет 214 человек.

Проведено анкетирование 265 педагогических работников, среди которых 257 женского пола (97%) и 8 мужского пола (3%). При этом 67% респондентов имеют высшее педагогическое образование и 33% - среднее. Число респондентов удовлетворяет критерию репрезентативности выборки.

Изучение проводилось в дошкольных образовательных учреждениях города Лобни в феврале – марте 2021 года. В состав анкеты включены альтернативные (26,7%) и закрытые (73,3%) вопросы. Статистическая обработка результатов анкетирования проведена с помощью программного средства Microsoft Excel.

В процессе анализа использовались методы - контент-анализ, метод систематизации и обобщения данных, социологический (анкетирование), структурно – логический.

## Результаты исследования и их обсуждение

На основе изучения и обобщения данных о фармацевтических и фармакотерапевтических рисках [6] для здоровья детей при неправильном обращении лекарственных препаратов и с целью выработки навыков безопасного обращения с источниками потенциальной опасности домашнего быта, к которым относятся товары аптечного ассортимента, нами разработаны методические подходы формирования профессиональной компетентности педагогических работников с позиций освоения детьми дошкольного возраста навыков фармацевтической (лекарственной) безопасности в рамках образовательно – воспитательного процесса (рис. 1).



Рис. 1. Методические подходы к совершенствованию профессиональной компетентности педагогических работников по фармацевтическим вопросам

На первом этапе осуществлен анализ научной литературы, нормативных правовых документов и методических изданий по теме публикации, в том числе изучены:

- ✓ профессиональные требования, предъявляемые к специалистам педагогического профиля;
- ✓ комплексные и парциальные программы для развития основ безопасности жизнедеятельности у детей дошкольного возраста;
- ✓ возрастные (физиологические и социально - психологические) особенности детей дошкольного возраста (3-6 лет).

В соответствии с ФЗ «Об образовании» «право на занятие педагогической деятельностью имеют лица, имеющие среднее профессиональное или высшее образование и отвечающие квалификационным требованиям» [8, 9]. Педагогические работники при выполнении трудовых функций - образовательная и развивающая деятельность – должны «развивать у обучающихся познавательную активность... творческие способности..., формировать у обучающихся культуру здорового и безопасного образа жизни» [9]. Кроме того, в ФГОС дошкольного образования прописана одна из задач - формирование у детей «ценностей здорового образа жизни», для реализации которой «необходимо сформировать у детей основы безопасного поведения в быту» [7 п].

Анализ общеобразовательных и парциальных программ дошкольного образования показал, что содержание программ предусматривает формирование у детей, начиная с младшей группы, навыков безопасного поведения в быту и обучение правилам обращения с инструментами (иглами, ножницами, пилами, ножами и пр.) и бытовой техникой (пылесос, миксер, телевизор, компьютер и пр.), а также оказания элементарной помощи при царапинах и ушибах. Вместе с тем, указано, что лекарственные препараты относятся к опасным предметам и их необходимо хранить в недоступном для детей месте, что больше относится к просвещению взрослого населения – родителей. В содержании некоторых парциальных программ отмечено, что с детьми необходимо обсуждать пользу и опасность лекарственных препаратов «из-за неправильного употребления» [1], однако, какие опасности и что делать, если эта опасность наступила, не раскрывается. Кроме того, в программах не представлены дидактические материалы и задания, связанные с формированием и закреплением навыков фармацевтической (лекарственной) безопасности.

Нами проведено анкетирование педагогических работников на предмет оценки их профессиональной компетентности в части формирования навыков фармацевтической безопасности у детей в образовательно-воспитательном процессе.

В ходе анализа установлено, что большинство педагогических работников (93%) считают необходимым формирование навыков фармацевтической безопасности у детей, начиная с дошкольного возраста, в том числе в рамках дошкольного образования. При проведении исследования выявлены источники получения медицинской и фармацевтической информации педагогическими работниками (рис. 2).



Рис. 2. Источники получения медицинской и фармацевтической информации среди педагогов дошкольных образовательных учреждений

Из рисунка 2 видно, что 40% опрошенных педагогов для получения медицинской и фармацевтической информации обращаются к специалистам соответствующего профиля, 39% используют сеть Интернет, 17% - получают фармацевтические знания на специальных курсах по повышению квалификации, 4% - из рекламы в СМИ. Анализ показал, что только 43% опрошенных обсуждают с детьми вопросы безопасного обращения с лекарствами во время проведения обучающих занятий. Установлено, что 50% опрошенных педагогов готовы принимать участие в организации и проведении образовательных мероприятий для повышения фармацевтической грамотности детей. В ходе личной беседы специалисты отмечали, что настоящая ситуация обусловлена недостаточным уровнем подготовки педагогических работников по данной теме, так как фармацевтические знания имеют высокую специфичность.

По результатам изучения ситуации нами установлена потребность педагогических работников в совершенствовании профессиональной компетентности по фармацевтическим вопросам путем формирования дополнительной профессиональной компетенции, которую можно сформулировать как – готовность педагогического работника к фармацевтическому просвещению детей дошкольного возраста в образовательном учреждении.

Формирование новой компетенции предполагает получение новых специфичных знаний и навыков. Нами разработаны образовательные технологии для педагогических работников с целью дальнейшего фармацевтического просвещения детей дошкольного возраста в образовательно – воспитательном процессе в дошкольных образовательных учреждениях по двум направлениям:

- ✓ теоретическом, представленном в виде актуальной и адаптированной для педагогов фармацевтической информации с целью информационной поддержки для организации фармацевтического просвещения детей;
- ✓ практическом – в виде перечня мероприятий, направленных на совершенствование профессиональной компетентности педагогических работников.

Для реализации организационных технологий нами разработаны образовательные продукты, использование которых направлено на формирование знаний и навыков по вопросам фармацевтической безопасности у детей в рамках образовательно-воспитательного процесса дошкольников:

- ✓ междисциплинарный практикум специалистов фармацевтического и педагогического профиля (круглый стол «Два специалиста») с целью разработки методологии организации фармацевтического просвещения детей дошкольного возраста;
- ✓ программа семинара - тренинга «Фармацевтическое просвещение детей дошкольного возраста»;

- ✓ методическое издание для педагогических работников «Фармацевтическое просвещение детей дошкольного возраста в образовательных учреждениях».

На заключительном этапе при апробации сформированной методики проведены семинары – тренинги для педагогических работников на базе дошкольных образовательных учреждений г. Лобни. В рамках теоретической части семинара – тренинга педагогические работники усовершенствовали знания о правилах безопасного обращения лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента с позиций предупреждения фармацевтических рисков у детей и обсудили с фармацевтическими специалистами возможные методы просвещения детей с учетом возрастных особенностей дошкольников. Изложение теоретических аспектов сопровождалось наглядными презентациями с иллюстрацией проблемных вопросов. Кроме того, педагогическим работникам было предоставлено методическое издание «Фармацевтическое просвещение детей дошкольного возраста в образовательных учреждениях», содержащее информацию по вопросам фармацевтической безопасности в детской среде и методические рекомендации по организации фармацевтического просвещения в образовательно-воспитательном процессе детей дошкольного возраста. Во время проведения интерактивной части, направленной на отработку практических навыков использования рекомендованного методического сопровождения в различных возрастных группах детей дошкольного возраста, были проведены:

- ✓ тестирование на закрепление основных правил безопасного использования и правильного хранения товаров аптечного ассортимента;
- ✓ разбор ситуационных задач и апробация ролевых игр, направленных на отработку навыков формирования лекарственной безопасности у детей дошкольного возраста с использованием симуляционных ситуаций.
- ✓ творческие задания, в рамках которых педагогическим работникам предлагалось нарисовать наглядные информационные материалы на тему: «Правила фармацевтической (лекарственной) безопасности для детей дошкольного возраста», учитывая возрастные особенности детей соответствующих возрастных групп.

По истечении трех месяцев после проведения образовательных семинаров проведено повторное анкетирование педагогических работников. Согласно его результатам, готовность принимать участие в организации и проведении образовательных мероприятий, направленных на повышение фармацевтической грамотности детей и их родителей/законных представителей выразили уже 78% респондентов. В ходе анализа повторных анкет установлено, что проблема по обеспечению фармацевтической безопасности в детской среде обсуждена (либо запланирована к обсуждению) на родительских собраниях в большинстве детских садов, принявших участие в апробации проекта. Большинство педагогических работников (83%) отметили, что полученные фармацевтические знания и навыки находят отражение в образовательно-воспитательном процессе дошкольников.

## Заключение

На основе проведенного анализа нами сформулирована профессиональная компетенция педагогического работника – готовность к фармацевтическому просвещению детей дошкольного возраста в образовательном учреждении. Сформированы образовательные продукты для повышения профессиональной компетентности педагогических работников, использование которых направлено на повышение профессионального уровня педагогических работников в области обращения лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента и формирование практических навыков и умений в обучении детей дошкольного возраста правилам фармацевтической (лекарственной) безопасности.

## Литература (references)

1. Авдеева Н.Н., Князева Н.Л., Стеркина Р.Б. Безопасность: Учебно – методическое пособие по основам безопасности жизнедеятельности детей старшего дошкольного возраста // СПб.: ООО «Издательство «ДЕТСТВО-ПРЕСС». – 2019. – С. 144. [Avdeeva N.N., Knjazeva N.L., Sterkina R.B. *Bezopasnost': «Uchebno – metodicheskoe posobie po osnovam bezopasnosti zhiznedejatel'nosti detej starshego doshkol'nogo vozrasta»*].

- «Safety: Educational and methodical manual on the basics of life safety of children of senior preschool age». - SPb.: ООО «Publishing House "CHILDHOOD-PRESS». – 2019. – P. 144. (in Russian)]
2. Белых Н.А., Анিকেева Н.А., Никонова С.А., Фокичева Н.Н., Иёшкина М.Н., Горячев В.В., Фалетров М.В. Оценка структуры острых экзогенных отравлений у детей Рязанской области за 2013-2017 гг//Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2020. – №8(3). – С. 345-354. doi:10.23888/HMJ202083345-354 [Belyh N.A., Anikeeva N.A., Nikonova S.A., Fokicheva N.N., Ijoshkina M.N., Gorjachev V.V., Faletrov M.V. *Nauka molodyh. Science of the young.* – 2020. – N8(3). – P. 345-354. doi:10.23888/HMJ202083345-354(in Russian)]
  3. Первая глобальная министерская конференция по здоровому образу жизни и неинфекционным заболеваниям [*Pervaya global'naya ministerskaya konferenciya po zdorovomu obrazu zhizni i neinfekcionnym zabolevaniyam.* First Global Ministerial Conference on Healthy Lifestyles and Noncommunicable Diseases (in Russian)]. <http://www.minzdravsoc.ru/health/zozh/71> от 29. 04.2011 г.
  4. Койчубеков Б.К., Сорокина М.А., Мхитарян К.Э. Определение размера выборки при планировании научного исследования // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №4. – С. 71-74. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=5074> [Kojchubekov B.K., Sorokina M.A., Mhitarjan K.E. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij.* International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2014. – N4. – P. 71-74. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=5074> (in Russian)].
  5. Всемирная организация здравоохранения. Оттавская хартия по укреплению здоровья. Европа. – 1986. – С. 1-5 [*Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya. Ottavskaya hartiya po ukrepleniju zdorov'ya.* The Ottawa Charter for Health Promotion. Европа. – 1986. – P. 1-5. (in Russian)]
  6. Кирицина И.А., Шестакова Т.В., Курылева М.А., Солонина А.В., Михайлова В.Н. Фармацевтическая компетентность как неотъемлемый компонент санитарной грамотности // Медицинский альманах. – 2020. – 1(62). – С. 102-110. [Kirshhina I.A., Shestakova T.V., Kuryleva M.A., Solonina A.V., Mihajlova V.N. *Medicinskij al'manah.* Medical Almanac. – 2020. – 1(62). – P. 102-110. (in Russian)]
  7. Приказ Минобрнауки России от 17.10.2013 № 1155 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта дошкольного образования» [*Prikaz Minobrnauki Rossii ot 17.10.2013 № 1155 «Ob utverzhenija federal'nogo gosudarstvennogo obrazovatel'nogo standarta doshkol'nogo obrazovanija».* «About the approval of the federal State educational standard of preschool education» (in Russian)]
  8. Приказ Минтруда России от 18.10.2013 № 544н «Об утверждении профессионального стандарта "Педагог (педагогическая деятельность в сфере дошкольного, начального общего, основного общего, среднего общего образования) (воспитатель, учитель)» [*Prikaz Mintruda Rossii ot 18.10.2013 № 544n «Ob utverzhenii professional'nogo standarta "Pedagog (pedagogicheskaja dejatel'nost' v sfere doshkol'nogo, nachal'nogo obshhego, osnovnogo obshhego, srednego obshhego obrazovanija) (vosпитatel', uchitel')».* «About the approval of the professional standard " Teacher (pedagogical activity in the field of preschool, primary general, basic general, secondary general education) (educator, teacher) » (in Russian)]
  9. Федеральный закон от 29.12.2012 № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» [*Federal'nyj zakon ot 29.12.2012 № 273-FZ «Ob obrazovanii v Rossijskoj Federacii».* «About education in the Russian Federation» (in Russian)]
  10. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [*Federal'nyj zakon ot 12.04.2010 № 61-FZ «Ob obrashhenii lekarstvennyh sredstv».* «About the circulation of medicines» (in Russian)]
  11. Эфендиев И.Н., Гусейнова Н.А. Острые отравления у детей и возможные пути их профилактики // Eurasian journal of clinical sciences. – 2018. – №1(4). – С. 8-15. DOI:10.24110/0031-403X-2018-97-5-189-193. [Jefendiev I.N., Gusejnova N.A. Eurasian journal of clinical sciences. – 2018. – N1(4). – P. 8-15. DOI:10.24110/0031-403X-2018-97-5-189-193. (in Russian)]
  12. World Health Organization. Dinesh Sethi, Elizabeth Townner, Joanne Vincenten, Maria Segui-Gomez и Francesca Racioppi. European report on child injury prevention. – 2009. URL: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/83757/E92049.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/83757/E92049.pdf)

### Информация об авторах

Курьлёва Маргарита Андреевна – соискатель ученой степени кандидата фармацевтических наук при кафедре управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: fedeneva-margo@mail.ru

Кирицина Ирина Анатольевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: irina.kirshina@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.1:378.046.4

3.4.1 Педагогическое образование

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.28

**АДАПТАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ МОЛОДЫХ СПЕЦИАЛИСТОВ-ПРОВИЗОРОВ**© **Муслимова Н.Н., Гарифуллина Г.Х., Грибова Я.В.***Казанский государственный медицинский университет, Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49**Резюме*

**Цель.** Рассмотрение вопросов адаптации молодых специалистов-провизоров (от 1 до 3 лет профессиональной деятельности) в аптечных организациях г. Казани РТ.

**Методика.** Осуществление эксперимента для анализа и дальнейшего повышения эффективности адаптации молодых специалистов-провизоров в практической деятельности в аптечных организациях.

Были применены эмпирические, теоретические и экспериментальные методы исследования и анализа эффективности адаптации молодых специалистов-провизоров; применялись личностно-ориентированные подходы.

**Результаты.** Было проведено социологическое исследование с молодыми специалистами-провизорами в аптечных организациях г. Казани РТ. Подобран контингент молодых специалистов, начиная со стажа работы от менее 1 года до 3-х лет. Разработана анкета, включающая вопросы о выборе специальности, подготовленности к работе, удовлетворенности трудом, адаптационных моментах в профессии и в коллективе, удовлетворенности наставничеством и т.п. Кроме того, были включены вопросы о видах и уровне стресса, испытываемого молодыми специалистами в адаптационном периоде. Показатели социологического исследования представлены в виде таблиц и диаграмм.

**Заключение.** Выявлено, что большинство молодых специалистов-провизоров не жалеет о выборе специальности и имеет энтузиазм к работе. Однако, по вопросам адаптации молодые специалисты отмечают, что не могут полностью адаптироваться и испытывают стресс в той или иной степени в определенные сроки (до 48%); не вполне удовлетворены системой наставничества в данной аптечной организации (62%) и совсем не удовлетворены (29%).

В рамках программы адаптации молодых специалистов разработана специальная памятка молодому специалисту, которая поможет и ему, и наставнику.

Ключевые слова: молодые специалисты-провизоры, адаптация, наставничество, удовлетворенность, подготовленность к труду, стресс

## ADAPTATION ANALYSIS OF YOUNG PHARMACISTS

Muslimova N.N., Garifullina G.X., Gribova Ya.V.

*Kazan State Medical University, 49 Butlerova str., Kazan, 420012, Russia**Abstract*

**Objective.** Consideration of issues of adaptation of young specialists-pharmacists (from 1 to 3 years professional activity) in pharmacy organizations of Kazan, RT.

**Methods.** Implementation of an experiment to analyze and further improve the effectiveness of the adaptation of young pharmacists in practice in pharmacy organizations.

Empirical, theoretical and experimental methods of research and analysis of the effectiveness of adaptation of young pharmacists were applied; personality-oriented approaches were applied.

**Results.** A sociological study was conducted with young pharmacists in pharmacy organizations in Kazan, RT. A contingent of young professionals has been selected, starting with work experience from less than 1 year to 3 years. A questionnaire was developed that includes questions about the choice of

specialty, work readiness, job satisfaction, adaptation moments in the profession and in the team, satisfaction with mentoring, etc.

**Conclusion.** It was revealed that the majority of young pharmacists do not regret choosing a specialty and have an enthusiasm for work. However, on the issues of adaptation, young specialists note that they can not fully adapt and experience stress to some extent in certain periods (up to 48%); they are not completely satisfied with the mentoring system in this pharmacy organization (62%) and are not satisfied at all (29%).

As part of the program for the adaptation of young professionals, a special memo has been developed for the young specialist, which will help both him and the mentor.

*Keywords:* young specialists-pharmacists, adaptation, mentoring, satisfaction, readiness for work, stress

## Введение

Каждый год большое количество молодых специалистов (выпускников вузов и нашего Института фармации в том числе) вливается в ряды провизоров практической фармации. Понятно, что все они желают работать в успешной организации, которая примет их в свой коллектив и предложит эффективную программу адаптации на новом рабочем месте (как в профессии, так и в сложившемся коллективе). Данный этап, безусловно, поможет молодому человеку погрузиться в атмосферу организации, понять ее цели и задачи, перспективы развития. Так он лучше усвоит свои права и обязанности, систему подчиненности, традиции и особенности трудового коллектива. Важно, чтобы руководители организации и члены коллектива осознали важность и необходимость данного периода для обеих сторон [1,6].

Кадровый менеджмент должен уделять этому моменту пристальное внимание, чтобы удерживать молодые кадры в фармацевтических организациях для их успешной работы. Сейчас складывается очень сложная ситуация в мире в целом, в России и Татарстане – в частности. Она связана и с экономическим кризисом, и с пандемией коронавируса. С одной стороны – это цифровизация и автоматизация, которые облегчают трудовую деятельность специалистам во многих сферах. Молодые специалисты ориентируются в этих вопросах лучше и быстрее возрастных сотрудников [4]. С другой стороны – нагрузка на фармацевтические кадры наряду с медицинскими работниками в период пандемии возросла в разы. Из-за этого не всегда удается уделять нужное внимание молодым специалистам. А они, в свою очередь, могут сразу со студенческой скамьи оказаться на переднем крае в практической фармации. Сложность для них состоит еще и в том, что при обучении в вузе (в нашем случае Институте фармации) они столкнулись с дистанционным образованием в последний период, что не лучшим образом отразилось на их профессиональных знаниях, умениях и навыках (многих расхолаживало). И им сразу приходится включаться в трудовой процесс и работать, и учиться в практической фармации одновременно [4]. Поэтому проблема адаптации молодых специалистов сейчас особенно актуальна и важна.

## Методика

Постановка исследовательской задачи. На первом этапе мы анализировали подходы к проблеме адаптации молодых специалистов, рассмотренные в литературе, и подходы вузов, отслеживающих судьбу своих выпускников. А также работу аптечных организаций по привлечению молодых специалистов и их адаптации в профессии и в коллективе. Этот этап мы начали еще с 2009 года. Здесь были применены эмпирические и теоретические методы исследования и анализа.

Далее нами была разработана анкета для молодых специалистов, которая содержала как вопросы по выявлению личности специалиста, так и базовые: по удовлетворенности их выбором специальности, по самооценке подготовленности к работе, удовлетворенности трудом, по самооценке адаптационных моментов в работе и коллективе, оценке помощи наставников. Кроме того, были включены вопросы по оценке уровня и видов стресса, испытываемого молодым специалистом в разные моменты адаптационного периода в различных ситуациях.

С целью решения поставленных задач были применены следующие методы исследования: методы эмпирические: анкетирование и интервьюирование, наблюдение, рейтинг, социометрия, изучение практической деятельности молодых специалистов, метод экспертных оценок; методы

теоретические: изучение и анализ научно-методической литературы и нормативной документации, философской, психолого-педагогической литературы; методы экспериментальные, результаты которых были обработаны на ПЭВМ с использованием Microsoft Excel 2000, Statistica for Windows 98 (2000), XP Professional (2001); Microsoft Excel 2016, Statistica for Windows 98 (2010), Microsoft Word 2016 (в разные годы проведения исследования).

Базами исследования являлись: кафедра управления и экономики фармации (УЭФ) (позднее – Институт фармации с 2018 г.) Казанского Государственного медицинского университета (КГМУ); факультет последипломного образования (курс фармации, позднее – кафедра фармации и далее Институт фармации с 2018 г.) КГМУ; учебно-методический центр КГМУ г. Набережные Челны (позднее – Представительство КГМУ) (до 2018 года); Управление здравоохранения г. Набережные Челны; Управление по фармации и медицинской технике МЗ РТ; Управление Росздравнадзора МЗ РФ по РТ; ГУП «Таттехмедфарм»; ряд аптек разных форм собственности.

Экспериментальная часть выполнялась в 2020-2021 годах на базах аптечных организаций города Казани. Также базами исследования являлись на данном этапе Институт фармации КГМУ, Управление по фармации МЗ РТ, Управление Росздравнадзора МЗ РФ по РТ, ГУП «Таттехмедфарм».

Применен личностно-ориентированный подход, т.к. нам всегда важен именно человеческий фактор, сам человек, а не просто его знаниевые и профессиональные показатели. Тем более, что подавляющее большинство анкетированных молодых специалистов является выпускниками нашего вуза. Мы внимательно следим за их судьбой, закреплением в профессии, трудностями и успехами, дальнейшими планами. Это позволяет не только иметь с ними связь по окончании вуза, но и анализируя многие показатели, находить свои недочеты в образовательном процессе, исправлять их и совершенствовать нашу педагогическую деятельность [2].

## Результаты исследования

Как уже было сказано, нами было проведено анкетирование молодых специалистов на новом рабочем месте.

В анкетировании приняли участие 100 молодых специалистов. Для анализа полученных ответов, необходимо было предоставить полученную информацию в виде таблиц и диаграмм; рассчитать процентное соотношение между вариантами ответов; проанализировать полученные соотношения.

Таблица 1. Характеристика респондентов

Стаж работы	Количество человек
До года	40
От года до двух лет	50
От двух до трех лет	10
Образование: Высшее	100
<b>Итого</b>	<b>100</b>

По данным, представленным в таблице 1, можно сделать вывод, что, у организаций есть проблемы с адаптацией молодых специалистов, т.к. большинство не задерживается в аптечной организации больше 1- 2 лет.

Наверное, самым важным компонентом профессионального становления для молодого специалиста является степень его удовлетворенности выбранной специальностью.

Таблица 2. Оценка удовлетворительности адаптацией

Показатель	Удовлетворен полностью, % (чел)	Не совсем удовлетворен, % (чел)	Не удовлетворен, % (чел)
Удовлетворенность выбранной специальностью	58	23	19
Подготовленность к работе после окончания учебного заведения	19	52	29



Оценка содействий наставника в адаптации	9	62	29
Психофизиологическая адаптация (физические и психологические нагрузки)	48	43	9

Анализ показал, что в своем большинстве, молодые специалисты удовлетворены процессом адаптации и выбором профессии, что способствует их эффективному вхождению в рабочий процесс, и лишь только 19% молодых специалистов жалеют о своем выборе (Рис. 1).

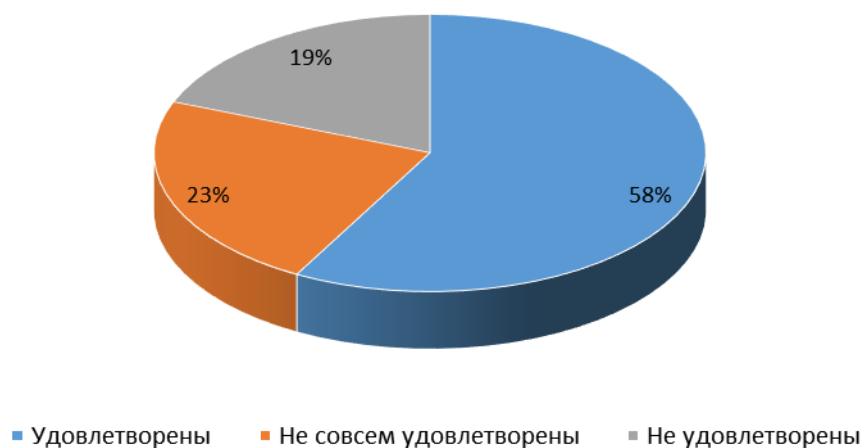


Рис 1. Удовлетворенность выбором специальности

Не менее важным компонентом является профессиональная подготовка молодых специалистов. Подготовленными себя считают 19%, не совсем подготовленными 52% и только 29% опрошенных считает, что они еще не подготовлены к работе в аптечной организации. Не стоит упускать из внимания тот факт, что, низкий уровень подготовки осложняет процесс адаптации. Здесь играет роль фактор подготовленности выпускников к работе, а именно недостаточность практического опыта сказывается на готовности молодого специалиста работать (Рис. 2).

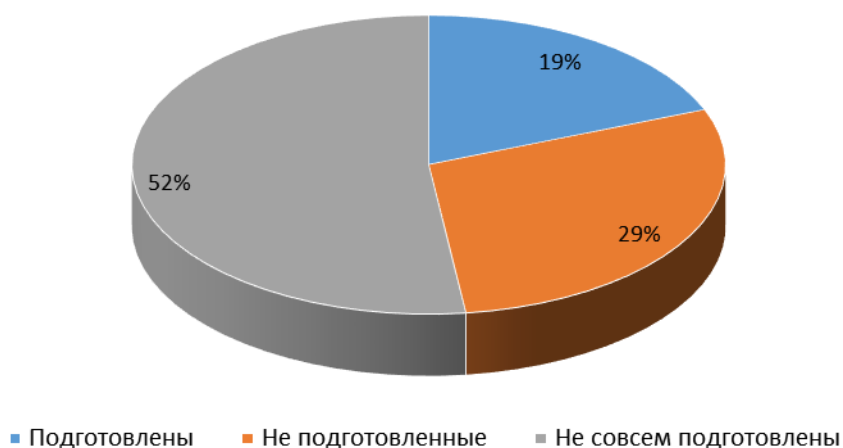


Рис. 2. Подготовленность к работе после окончания учебного заведения

Анализ ситуации на фармацевтическом рынке труда, опыт работы с выпускниками Института фармации показывает, что в настоящее время у молодых специалистов существуют ряд проблем, связанных с трудоустройством:

- завышенные ожидания от будущей работы,
- неадекватная самооценка,
- высокая мотивация к получению материальных благ,
- отсутствие навыков планирования карьеры [5].

Наличие наставника играет очень важную роль в процессе профессиональной адаптации молодых специалистов. Это важная и нужная традиция, проверенная десятилетиями [7]. Анализ показал, что большинство молодых специалистов не совсем удовлетворены работой наставника 62%, 29% совсем не удовлетворены и связывают это с недостаточным вниманием к себе (рис. 3).

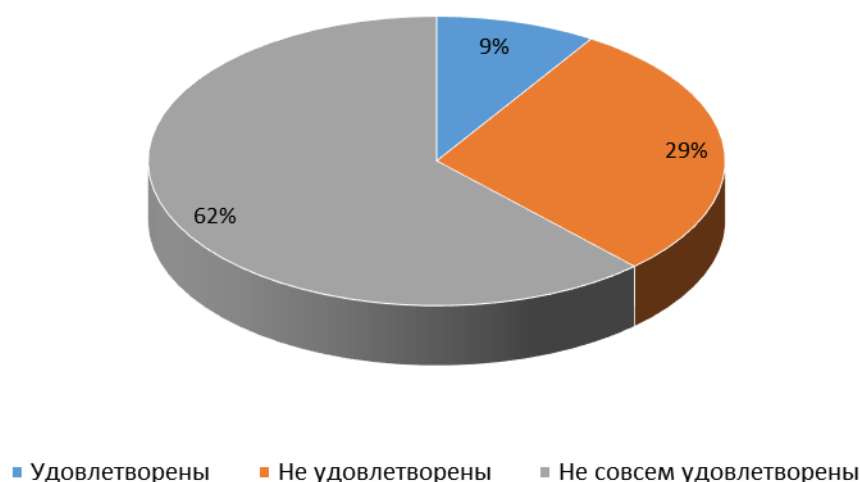


Рис. 3. Оценка содействия наставника в адаптации

Немаловажную роль играет психофизиологическая адаптация. В нашем случае 91% опрошенных удовлетворены, и только 9% испытывают дискомфорт на работе.

Анализируя проделанное исследование, мы выявили ряд недостатков адаптации молодых специалистов:

- слабая подготовка молодых специалистов к рабочим условиям. Одной из причин является недостаток практического опыта, который студенты должны получать, еще учась в университете (как мы уже отмечали, у студентов 2020 года выпуска это во многом было связано с дистанционным обучением из-за пандемии);
- недостаточно эффективная программа адаптации молодых специалистов;
- барьеры, возникающие по объективным или субъективным причинам при вхождении в рабочий коллектив (зависит от психо-эмоциональных и физиологических особенностей молодых специалистов и сотрудников коллектива [6]).

Под профессиональной адаптацией понимают приспособление молодого специалиста к характеру, режиму и условиям труда по своей специальности.

Процесс адаптации можно разделить на пять этапов:

- первый этап – оценка уровня подготовленности выпускника;
- второй этап – ориентация на месте работы;
- третий этап – общая ориентация по характеристикам организации;
- четвертый этап – действенная адаптация;
- пятый этап – функционирование [5,6].

Подводя итог, можно сказать, что основной проблемой адаптации молодых специалистов является резкое вливание в рабочий процесс. Для выпускников учебных заведений, которые до этого нигде

не работали, мгновенное вхождение в рабочую атмосферу, без должной подготовки, вызывает стресс и нежелание работать. Также слабая поддержка и безразличие со стороны руководства и сотрудников организации еще больше усложняют процесс адаптации, исходя из этого, молодой специалист делает вывод, что он еще не готов к работе и считает лучшим вариантом - уволиться.

Необходимо отметить, что, положительным компонентом в процессе адаптации молодых специалистов является мотивационная составляющая.

Интерес к работе, к ее содержанию и есть движущая сила, которая заставляет преодолевать трудности адаптационного периода [5].

Как правило, около половины выпускников университетов испытывают глубокий стресс в течение первой недели работы. По данным нашей анкеты, у 27% из 100 опрошенных молодых специалистов стресс был только в первые дни, 13% испытывали стресс в течение первой недели, у 6% был стресс в течении месяца, и только 2% не могут избавиться от стресса (рис. 4).

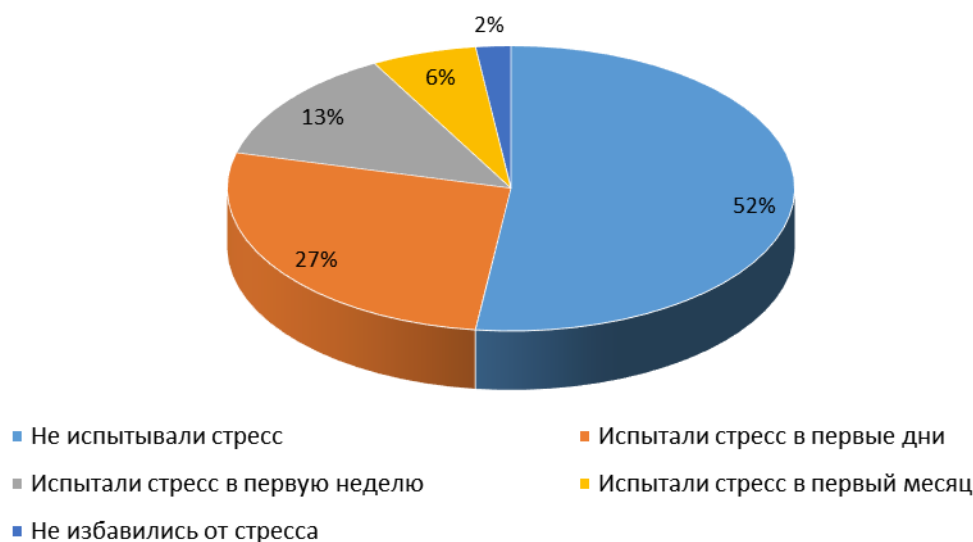


Рис. 4. Молодые специалисты, испытавшие стресс

То, что 52% молодых специалистов отметили, что не испытывали стресса, показывает или их высокую психологическую устойчивость или, что более вероятно, желание казаться самостоятельными, уверенными и устойчивыми перед своими бывшими преподавателями.

Предотвратить возможные стрессовые ситуации поможет разработанная нами памятка молодому специалисту (табл. 3), которая содержит советы для молодого специалиста.

Таблица 3. Памятка молодому специалисту

Если Вы не знаете, как выполнить ту или иную работу или сомневаетесь в правильности своего решения, обратитесь за советом к наставнику, к более опытному коллеге.
Когда оказываетесь в коллективе, реагируйте на все происходящее конструктивно. Не указывайте на ошибки более опытного коллеги – это не лучший способ наладить контакты.
Спокойно относитесь к критике со стороны начальства. Не ошибается только тот, кто ничего не делает.
Всегда соблюдайте правила внутреннего трудового распорядка.
Первое время уделяйте особое внимание наблюдению, как за рабочим процессом, так и за коллегами. Это поможет быстрее и успешней пройти процесс адаптации. Заведите дневник, делайте пометки, готовьте вопросы, если не разобрались.
Не стесняйтесь задавать вопросы, подходить к наставнику или к руководителю - это поможет быстрее вникнуть и разобраться во всех тонкостях работы.
Не отделяйтесь от коллектива, участвуйте во всех мероприятиях организации (неформальное общение ускоряет адаптацию в коллективе).
Умейте вежливо но твердо противостоять коллегам, если чувствуете, что они злоупотребляют Вашим положением новичка.
Обязательно выучите имена и отчества всех членов трудового коллектива. По возможности, изучите их привычки и особенности поведения, традиции коллектива это поможет быстрее найти общий язык с

коллективом.
--------------

Важно знать свои права и обязанности и систему подчиненности.
---

Памятка рассчитана на первые два месяца работы, т.к. в этот период молодой специалист наиболее склонен испытать стресс.

Наставник же должен быть внимателен, терпелив, помнить, что все когда-то начинали и не имели опыта. Необходимо всегда руководствоваться тем, что наставник готовит молодую смену. Опирайтесь на этико-деонтологические принципы. Удобно выделить отдельное время для подробного и вдумчивого общения с молодым специалистом [3,7].

### **Обсуждение результатов исследования**

Результаты исследований были обсуждены на вышеназванных базах исследования: кафедра управления и экономики фармации (УЭФ) (позднее – Институт фармации с 2018 г.) Казанского Государственного медицинского университета (КГМУ); факультет последипломного образования (курс фармации, позднее – кафедра фармации и далее Институт фармации с 2018 г.) КГМУ; учебно-методический центр КГМУ г. Набережные Челны (позднее - Представительство КГМУ) – до 2018 года; Управление здравоохранения г. Набережные Челны; Управление по фармации МЗ РТ; Управление Росздравнадзора МЗ РФ по РТ; ГУП «Таттехмедфарм»; ряд аптек разных форм собственности, результаты эксперимента обсуждены на заседаниях студенческого научного кружка Института фармации в 2020 и 2021 годах. Кроме того, были сделаны доклады и опубликованы статьи по результатам данных исследований на ежегодной Всероссийской конференции «Актуальные вопросы повышения качества последипломной подготовки фармацевтических кадров» и Российской научно-практической конференции «Эффективная аптека – новые технологии и возможности для провизоров и фармацевтов, руководителей и менеджеров аптек и различных сетей». Выявлено, что большинство молодых специалистов не жалеет о выборе профессии, однако, испытывает ряд трудностей в период адаптации, что зачастую приводит к стрессу. Далеко не все молодые специалисты удовлетворены работой своих наставников. Мы видим дальнейшие перспективы нашей педагогической деятельности в подготовке выпускников к профессиональной работе в отечественной фармации.

### **Заключение**

В процессе работы были достигнуты все поставленные на подготовительном этапе цели и задачи:

- Изучены теоретические основы управления адаптацией молодых специалистов на новом рабочем месте. Определено понятие адаптации молодых специалистов, выявлена сущность процесса адаптации, его цели и задачи.
- Рассмотрено понятие «наставничество», определены его основные функции.

Аналитическая часть работы представила собой, анализ действующей системы адаптации, проанализировано действующее положение о молодых специалистах, а также выявлена степень удовлетворенности молодыми специалистами процессом адаптации.

Анализ удовлетворенности выявил что, большинство молодых специалистов 58% не жалеет о выборе специальности и это нельзя не назвать позитивным аспектом, поскольку работник будет иметь энтузиазм в работе. Однако, 29% не чувствуют себя подготовленными к профессиональной деятельности. Что касается процесса адаптации, то тут большая часть молодых специалистов выразила недовольство в отношении действующей системы - 48% молодых специалистов удовлетворены своей адаптацией, 43% - частично удовлетворены. С оценкой наставничества дело обстоит значительно хуже: 62% молодых специалистов не совсем удовлетворены наставничеством; а 29% - абсолютно не удовлетворены. Испытывают стресс в той или иной степени в различные сроки 48% молодых специалистов. Это тоже заслуживает внимание.

Разработка программы адаптации предоставит возможность молодым специалистам без затруднений влиться в трудовой коллектив, этому будет способствовать программа наставничества. Также в рамках разработки программы адаптации нами была создана памятка молодому специалисту, благодаря которому молодой специалист быстрее адаптируется на новом рабочем месте.

Ожидаемым эффектом от предложенных мероприятий является создание здорового морального и психологического климата в коллективе аптечной организации, повышение уровня производительности, которые образуются в процессе адаптации, снижение потерь связанных с текучестью кадров.

Таким образом, применение предложенных методов адаптации позволит увеличить приток молодых специалистов и закрепить их на рабочих местах, сократить срок обучения молодого специалиста на рабочем месте, повысить интерес к работе, а вместе с тем и повысить эффективность деятельности аптечной организации.

Мы видим своей задачей поддерживать связь с молодыми специалистами (выпускниками нашего вуза), оказывать им консультативную помощь. И в дальнейшей нашей педагогической деятельности постараться уделять больше внимание адаптационной подготовке (профессиональной, социальной, психоэмоциональной) наших выпускников.

### Литература (references)

1. Вировец Ю.А. Адаптация на рабочем месте: правила выживания. – М.: Питер, 2018. – 297 с. [Virovec Ju.A. Adaptacija na rabochem meste: pravila vyzhivanija. – М.: Piter, 2018. – 297 p. (in Russian)]
2. Ахметова С.Г. Новые образовательные технологии в организации неформального обучения персонала компаний // Креативная экономика. – 2018. – №7. – С. 98-104. [Ahmetova S.G. Novye obrazovatel'nye tehnologii v organizacii neformal'nogo obuchenija personala kompanij // Kreativnaja jekonomika. – 2018. – N7. – P. 98-104 (in Russian)]
3. Бондаренко Н. Организация наставничества как бизнес–процесса//Кадровик. – 2017. – №7(09). – С. 25-30. [Bondarenko N. Organizacija nastavnichestva kak biznes–processa//Kadrovik. – 2017. – N7(09). – P. 25-30. (in Russian)]
4. Невская Л.В., Эсаулова И. А. Система развития инновационного кадрового потенциала предприятий // Вестник Пермского национального исследовательского политехнического университета. Социально-экономические науки. – 2018. – №21. – С. 72-76. [Nevskaja L.V., Jesaulova I. A. Sistema razvitija innovacionnogo kadrovogo potenciala predpriyatij // Vestnik Permskogo nacional'nogo issledovatel'skogo politehnicheskogo universiteta. Social'no-jekonomicheskie nauki. – 2018. – N21. – P. 72-76. (in Russian)]
5. Сотников Н.З., Сотникова С.И. Профессиональная карьера работников: стратегический подход к развитию талантов // В сборнике: Управление талантами и трансформация корпоративной культуры»; Материалы международной конференции. Под редакцией О.Б. Алексева, Э.В. Галажинского, А.О. Зоткина. – 2017. – С. 22-27. [Sotnikov N.Z., Sotnikova S.I. Professional'naja kar'era rabotnikov: strategicheskij podhod k razvitiju talantov // V sbornike: Upravlenie talantami i transformacija korporativnoj kul'tury»; Materialy mezhdunarodnoj konferencii. Pod redakciej O. B. Alekseeva, Je. V. Galazhinskogo, A. O. Zotkina. – 2017. – P. 22-27. (in Russian)]
6. Труфанова Т.А., Профессиональная адаптация выпускников вузов как особой категории рабочей силы// PROFESSIONAL ADAPTATION OF GRADUATES HIGHER EDUCATION INSTITUTIONS AS SPECIAL CATEGORY OF LABOUR// Социально-экономические явления и процессы. Тамбов. – 2016. – №4. – С. 208. [Trufanova T.A., Professional'naja adaptacija vypusknikov vuzov kak osoboj kategorii rabochej sily// PROFESSIONAL ADAPTATION OF GRADUATES HIGHER EDUCATION INSTITUTIONS AS SPECIAL CATEGORY OF LABOUR// Social'no-jekonomicheskie javlenija i processy. Tambov. – 2016. – N4. – P. 208. (in Russian)]
7. Чеглакова Л.М. Наставничество: новые контуры организации социального пространства обучения и развития персонала промышленных организаций // Экономическая социология. – 2020. – Т.12, №2. – С. 80-98. [Cheglakova L.M. Jekonomicheskaja sociologija. Jekonomicheskaja sociologija. – 2020. – T.12, N2. – P. 80-98. (in Russian)]

### Информация об авторах

Муслимова Наталья Николаевна – кандидат педагогических наук, доцент, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 2367492@mail.ru

Гарифуллина Гюзель Хисамовна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 2367492@mail.ru

*Грибова Янина Владимировна* – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 2367492@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**ЮБИЛЕИ**

УДК 929.61

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.29

**ЖИЗНЬ, ПОСВЯЩЁННАЯ ЛЮДЯМ (К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА ВАЛЕНТИНЫ ЕГОРОВНЫ ШАРОБАРО)****© Бекезин В.В., Пересецкая О.В., Дружинина Т.В., Муравьев А.А., Васильева И.А., Козлова Е.Ю., Королева А.Е.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Статья посвящена юбилейной дате со дня рождения профессора Смоленского государственного медицинского университета Валентины Егоровны Шаробаро, в которой изложены краткая биография и научные достижения; отражены успехи в медицинской деятельности и на профессиональном педагогическом поприще; перечислены ее значимые награды.

**A LIFE DEDICATED TO PEOPLE (FOR THE ANNIVERSARY OF PROFESSOR VALENTINA EGOROVNA SHAROBARO)****Bekezin V.V., Peresetskaya O.V., Druzhinina T.V., Muravyev A.A., Vasilyeva I.A., Kozlova E.Yu., Koroleva A.E.***Smolensk State Medical University, Russia 214019, Smolensk, Krupskaya str., 28**Abstract*

The article is devoted to the anniversary date of the birth of Professor Valentina Sharobaro of Smolensk State Medical University, in which a brief biography and scientific achievements are outlined; successes in medical activity and in the professional pedagogical field are reflected; her significant awards are listed.



Рис.1. Профессор Валентина Егоровна Шаробаро

**Введение.** В начале февраля 2022 г. Смоленский государственный медицинский университет отмечает юбилей ветерана отечественной педиатрии, профессора кафедры детских болезней, заслуженного врача РФ Шаробаро Валентины Егоровны; ученого и педагога, посвятившего долгую профессиональную жизнь благородному делу - охране здоровья детей (рис. 1).

***Кратко о биографии***

Путь Валентины Егоровны в медицину не был легким. Она родилась на Смоленщине, в Хиславичском районе, в крестьянской семье. Ее детство опалено войной, а юность пришлась на сложные послевоенные годы. Несмотря на возникающие трудности и благодаря своей целеустремленности и дисциплинированности, В.Е. Шаробаро в 1961 г. успешно окончила лечебный факультет Смоленского государственного медицинского института и работала практическим врачом в районах области. Но уже с 1970 г. (после окончания клинической ординатуры) жизнь Валентины Егоровны была неразрывно связана с педиатрией. Так, вначале В.Е. Шаробаро в течение года отработала врачом-педиатром

городской клинической больницы, а в дальнейшем вся ее жизнь связана с родным Смоленским медицинским институтом.

С 1971 г. Валентина Егоровна начала работать ассистентом кафедры госпитальной педиатрии, а с 1980 г. - стала заведующей кафедрой детских болезней, которую возглавляла более 30 лет (1980-2012 гг.). До настоящего времени Валентина Егоровна продолжает работать профессором кафедры - кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов.

#### ***Ее путь в науку***

Шаробаро В.Е. внесла большой вклад в развитие Смоленской педиатрической школы. В 1974 г. под руководством заслуженного деятеля науки РСФСР профессора Анны Тимофеевны Петряевой она успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Некоторые показатели функционального состояния печени при пневмонии у новорожденных и детей раннего возраста», а в 1981 г. - докторскую диссертацию на тему «Клинические проявления аллергического диатеза у детей и их зависимость от функционального состояния физиологической системы соединительной ткани». Научным консультантом ее докторской диссертации стал ученый, академик РАМН Юрий Евгеньевич Вельтищев. В 1982 г. Валентине Егоровне Шаробаро было присвоено ученое звание профессора. Под её научным руководством или консультированием выполнены и успешно защищены 7 диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Профессор В.Е. Шаробаро является автором более 300 научных работ и 8 монографий (руководств). В эпоху стремительно меняющихся условий и обстоятельств, расширения возможностей медицинской науки и практики, внедрения новых методов диагностики и фармакотерапии, меняющихся представлений об известных болезнях, их течении, профессор В.Е. Шаробаро остается и сегодня на острие новых научных течений и актуальных направлений.

Ее монографии в соавторстве с академиком Ю.Е. Вельтищевым «Боль у детей» и «Неотложные состояния у детей», неоднократно переизданные, до сих пор остаются медицинскими бестселлерами для врачей: пользуются заслуженной популярностью у врачей различных специальностей (педиатров, реаниматологов, инфекционистов, клинических фармакологов, неврологов др.).

#### ***Врач педиатр и педагог высшей школы***

Обширные профессиональные знания, неоценимый клинический опыт, желание облегчить сложную задачу профессионального становления и совершенствования профессиональных навыков врачей-педиатров позволили В.Е. Шаробаро на протяжении трех десятилетий быть бессменным председателем Смоленского регионального отделения Союза педиатров России. До сегодняшнего дня неоценимую помощь Валентина Егоровна оказывает врачам городской детской клинической больницы г. Смоленска, проводя регулярные обходы и консультируя наиболее сложных пациентов. И по сей день, оставаясь в строю, Валентина Егоровна не перестает восхищать коллег целеустремленностью и высокой работоспособностью.

Профессор В.Е. Шаробаро активно делится знаниями, а также профессиональным опытом и со студентами, проводя до сегодняшнего дня практические занятия на лечебном и стоматологическом факультетах и читая лекционный курс по педиатрии. Нельзя не отметить ее организаторские способности в период подготовки кафедры к обучению иностранных учащихся по дисциплине «Педиатрия» на английском языке (разработка рабочей программы, учебно-методического комплекса; подготовка учебных пособий и методических рекомендаций). Валентина Егоровна сегодня является ярким примером в своей профессиональной деятельности для молодых преподавателей и аспирантов кафедры детских болезней.

#### ***Ее достижения и награды***

Умение ставить цели и достигать их, анализировать, вдохновлять и вести за собой коллег – основное, что позволило состояться Валентине Егоровне как талантливому руководителю. Ее умение сосредоточиться на актуальном, выделить главное, отразить глубину мысли и логичность подачи материала служит примером для каждого, кто хочет заниматься медицинской наукой и практикой, подготовкой врачебных кадров. В.Е. Шаробаро стремится быть в курсе последних



достижений педиатрической науки, принимает активное участие в ежегодных всероссийских и международных конгрессах педиатров, научно-практических конференциях по актуальным вопросам охраны здоровья детей и организации педиатрической службы.

Валентина Егоровна стала основоположницей медицинской династии, являясь счастливой матерью двоих сыновей и бабушкой четырех внуков.

Заслуги В.Е. Шаробаро высоко оценены наградами регионального и федерального уровня: она награждена Почетной грамотой Министерства здравоохранения РФ, является заслуженным врачом Российской Федерации, почетным профессором Смоленского государственного медицинского университета.



Рис. 2. Поздравление ректором, членом-корреспондентом РАН Р.С. Козловым профессора В.Е. Шаробаро с юбилеем на заседании Ученого совета Смоленского государственного медицинского университета (08 февраля 2022 года)

**Заключение.** Администрация Смоленского государственного медицинского университета, коллектив кафедры детских болезней, сотрудники университета и детской клинической больницы г. Смоленска, члены регионального отделения Союза педиатров России, коллеги сердечно поздравляют с юбилеем Валентину Егоровну и желают ей крепкого здоровья, творческого долголетия и новых успехов на благородном поприще педиатрической науки и практики (рис. 2).

### Литература (references)

1. Бекезин В.В., Шаробаро В.Е., Васильева И.А., Сорокина Л.А., Ивлева Е.П. Кафедра детских болезней лечебного и стоматологического факультетов (к 90-летию со дня основания) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т.12, №2. – С. 72-77. [Bekezin V.V., Sharobaro V.E., Vasil'eva I.A., Sorokina L.A., Ivleva E.P. // Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2013. – T.12., N2. – P. 72-77. (in Russian)]
2. Бекезин В.В., Шаробаро В.Е., Васильева И.А., Пересецкая О.В., Дружинина Т.В. К 95-летию кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – №4. – С. 60-66. [Bekezin V.V., Sharobaro V.E., Vasil'eva I.A., Pereseckaya O.V., Druzhinina T.V. // Smolenskij medicinskij al'manah. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2018. – N4. – P. 60-66. (in Russian)]

### Информация об авторах

Бекезин Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

*Пересецкая Ольга Владимировна* – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olga\_perec@inbox.ru

*Дружинина Татьяна Викторовна* – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tvdruzhinina@yandex.ru

*Муравьев Александр Алексеевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alex.a.muravyev@gmail.com

*Васильева Ирина Александровна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Detbol@smolgmu.ru

*Козлова Елена Юрьевна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: keu83smol@rambler.ru

*Королева Анна Евгеньевна* – ассистент кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anna.ochkurenko@gmail.com

## МАТЕРИАЛЫ

VII-й межрегиональной научно-практической конференции  
с международным участием

"Актуальные проблемы педиатрии, детской эндокринологии и неонатологии", посвященной памяти заслуженного деятеля науки РСФСР, доктора медицинских наук, профессора Анны Тимофеевны Петряевой (ПЕТРЯЕВСКИЕ ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ - 2022)

УДК 613.72: 616.839-008.6-053.6  
DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.30

3.1.21. Педиатрия

**СКАНДИНАВСКАЯ ХОДЬБА В КОРРЕКЦИИ СИНДРОМА ВЕГЕТАТИВНОЙ ДИСТОНИИ У ПОДРОСТКОВ**

**Кулигин О.В., Нежкина Н.Н., Насонова О.Л., Митрофанова Г.Н., Бендин Д.С.**

*Ивановская государственная медицинская академия, Россия, 153012, Иваново, Шереметьевский проспект, 8*

*Резюме*

**Цель.** Оценить эффективность скандинавской ходьбы в немедикаментозной коррекции синдрома вегетативной дистонии у подростков.

**Методы.** Обследовано 50 подростков 14-16 лет, в том числе 28 с ваготоническим и 22 с симпатикотоническим вариантом синдрома вегетативной дистонии. Анализировали вариабельность сердечного ритма и общую физическую выносливость в динамике курса скандинавской ходьбы, включавшего 21 занятие по 45 минут 3 раза в неделю.

**Результаты.** После курса скандинавской ходьбы у подростков отмечалось снижение частоты жалоб и числа симптомов вегетативной дистонии: у ваготоников на цефалгии, повышенную утомляемость и дыхательный дискомфорт, у них значительно реже регистрировалась артериальная гипотензия. У симпатикотоников отмечали улучшение сна, исчезновение тахикардии, нормализацию или снижение артериального давления. При определении физической выносливости установлено ее значимое увеличение после курса скандинавской ходьбы в обеих группах подростков.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о росте адаптивного резерва вегетативной нервной системы и выравнивании симпатико-парасимпатического баланса. Занятия скандинавской ходьбой у подростков с синдромом вегетативной дистонии способствуют улучшению их самочувствия, уменьшению числа жалоб и объективных симптомов нарушения функционального состояния автономной нервной системы, а также оптимизации вегетативного баланса и повышению физической выносливости.

**Ключевые слова:** скандинавская ходьба, синдром вегетативной дистонии коррекция, подростки

**NORDIC WALKING IN THE CORRECTION OF VEGETATIVE DYSTONIA SYNDROME IN ADOLESCENTS**

**Kuligin O.V., Nezhkina N.N., Nasonova O.L., Mitrofanova G.N., Bendin D.S.**

*Ivanovo State Medical Academy, 8, Sheremetyevo Avenue, 153012, Ivanovo, Russia*

*Abstract*

**Objective.** To evaluate the effectiveness of Nordic walking in non-drug correction of vegetative dystonia syndrome in adolescents.

Methods. 50 adolescents aged 14-16 were examined, including 28 with vagotonic and 22 with sympathetic variant of vegetative dystonia syndrome. Heart rate variability and general physical endurance were analyzed in the dynamics of the Scandinavian walking course, which included 21 lessons of 45 minutes 3 times a week.

Results. After a course of Nordic walking, adolescents had a decrease in the frequency of complaints and the number of symptoms of vegetative dystonia: vagotonics decreased headache, fatigue and respiratory discomfort, and arterial hypotension was significantly less frequently recorded in them. Sympathicotonics have been noted to have improved sleep, disappearance of tachycardia, normalization or decrease in blood pressure. When determining physical endurance, its significant increase after the course of Nordic walking was found in both groups of adolescents.

Conclusion. The data obtained indicate an increase in the adaptive reserve of the autonomic nervous system and the alignment of the sympathetic-parasympathetic balance. Nordic walking classes in adolescents with vegetative dystonia syndrome contribute to improving their well-being, reducing the number of complaints and objective symptoms of a violation of the functional state of the autonomic nervous system, as well as optimizing vegetative balance and increasing physical endurance.

*Keywords:* Nordic walking, autonomic dystonia syndrome, correction, adolescents

## **Введение**

Скандинавская ходьба (СХ) рассматривается как эффективное средство оздоровления у людей любого возраста и состояния здоровья. Она позволяет без использования сложного оборудования развивать физические качества – выносливость, силу, гибкость, координацию, тренировать сердечно-сосудистую, дыхательную и мышечную системы [1, 2]. В настоящее время СХ широко используется у взрослых, тогда как исследования по ее применению у детей и подростков малочисленны [3, 4].

Цель работы – оценить эффективность скандинавской ходьбы в немедикаментозной коррекции синдрома вегетативной дистонии у подростков.

## **Методика**

Под нашим наблюдением находилось 50 подростков 14-16 лет (25 юношей и 25 девушек) с диагнозом «Синдром вегетативной дистонии» (СВД). Тип исходного вегетативного тонуса определяли по сводным клиническим таблицам вегетативных проявлений (А.М. Вейн, 2003); в результате у 28 подростков установлен ваготонический (1-я группа), а у 22 человек – симпатикотонический вариант СВД (2-я группа). Группы не имели значимых возрастных и гендерных различий.

Анализировали вариабельность сердечного ритма (аппарат Поли-Спектр-8/Е, «Нейрософт») с оценкой общей мощности спектра нейрогуморальной регуляции (ТР), его волновой структуры с вычислением доли высокочастотных (HF), низкочастотных (LF) и очень низкочастотных (VLF) колебаний, а также отношения LF/HF, отражающего баланс симпатических и парасимпатических влияний. Определяли общую физическую выносливость по результатам пробы с 6-минутным бегом.

Курс СХ состоял из 21 занятия по 45 минут каждое, трижды в неделю. Подростки обследовались дважды: до и после окончания курса СХ.

Цифровые данные обработаны с применением программы Statistica 6. Достоверность различий при нормальном распределении определялась по критерию Стьюдента, в остальных случаях использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

## **Результаты исследования и их обсуждение**

После курса СХ у подростков с СВД отмечалось снижением числа симптомов СВД: ваготонических с  $12,3 \pm 1,2$  до  $8,8 \pm 1,7$ , симпатикотонических с  $5,8 \pm 0,5$  до  $4,2 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ). У пациентов с ваготоническим вариантом СВД уменьшилась частота жалоб на цефалгии (на 28,6%), повышенную утомляемость (на 50%), дыхательный дискомфорт (на 32,1%); у них значительно

реже регистрировалась артериальная гипотензия (на 50%). Пациенты с симпатикотоническим вариантом СВД отмечали улучшение сна (33,3%), исчезновение тахикардии (18,2%), при объективном обследовании у трети из них нормализовалось или снизилось АД, что свидетельствует об уменьшении активности симпатoadренальной системы [5, 6, 7].

По данным анализа вариабельности сердечного ритма у подростков с ваготоническим ИВТ выявлено достоверное увеличение общей мощности спектра нейрогуморальной регуляции (с  $1922 \pm 127$  до  $3390 \pm 207$ ,  $p < 0,005$ ), а также коэффициента LF/HF (с  $0,61 \pm 0,06$  до  $0,85 \pm 0,08$ ,  $p < 0,05$ ). В группе пациентов с симпатикотоническим вариантом СВД после курса СХ также зарегистрировано достоверное увеличение TP (с  $1502 \pm 140$  до  $2190 \pm 207$ ,  $p < 0,01$ ) и снижение коэффициента LF/HF (с  $1,61 \pm 0,12$  до  $1,15 \pm 0,11$ ,  $p < 0,01$ ). Указанные изменения свидетельствуют о росте адаптивного резерва вегетативной нервной системы и выравнивании симпатико-парасимпатического баланса [8, 9, 10].

При определении физической выносливости установлено ее значимое увеличение после курса СХ в обеих группах подростков: у юношей в среднем на 18,3%, у девушек на 16,5%,  $p < 0,05$ .

## Заключение

Занятия скандинавской ходьбой у подростков с синдромом вегетативной дистонии способствуют улучшению их самочувствия, уменьшению числа жалоб и объективных симптомов нарушения функционального состояния автономной нервной системы, а также улучшению вегетативного баланса и повышению физической выносливости.

## Литература (references)

1. Шемятихин В.А., Добрынин И.М., Сидоров Р.В. Влияние скандинавской ходьбы на стрессоустойчивость студентов вузов // Физическая культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация. – 2020. – Т. 5. – № 1. – С. 130–137. [Shemjatihin V.A., Dobrynin I.M., Sidorov R.V. // Fizicheskaja kul'tura. Sport. Turizm. Dvigatel'naja rekreacija. Physical Culture. Sport. Tourism. Motor recreation. – 2020. – V. 5. – № 1. – P. 130–137. (in Russian)]
2. Правдов М.А., Правдов Д.М., Корнев А.В., Шутов А.Н. Скандинавская ходьба: проблематика и перспективы исследований // Научный поиск. – 2019. – № 4. – С. 62–66. [Pravdov M.A., Pravdov D.M., Kornev A.V., Shutov A.N. // Nauchnyj poisk. Scientific search. – 2019. – № 4. – P. 62–66. (in Russian)]
3. Кузина Е.Н., Спивак Е.М. Скандинавская ходьба в реабилитации детей с хроническими аллергическими заболеваниями органов дыхания // Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2015. – Т. 132. – № 6. – С. 22–25. [Kuzina E.N., Spivak E.M. // Lechebnaja fizkul'tura i sportivnaja medicina. Physical therapy and sports medicine. – 2015. – V. 132. – № 6. – P. 22–25. (in Russian)]
4. Нежкина Н.Н., Спивак Е.М., Кузина Е.Н., Кулигин О.В., Кизеев М.В. Влияние скандинавской ходьбы на функциональные показатели организма детей с патологией органов дыхания и кровообращения // Курортная медицина. – 2020. – № 3. С. – 94–98. [Nezhkina N.N., Spivak E.M., Kuzina E.N., Kuligin O.V., Kizeev M.V. // Kurortnaja medicina. Spa medicine. – 2020. – № 3. – P. 94–98. (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. – №3 – P. 155–158. (in Russian)]
6. Спивак Е.М., Печникова Н.В., Гуштин 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. – № 3 – 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. – № 2. – P. 120–124. (in Russian)]
8. Козлова Л.В., Бекезин В.В. Особенности состояния вариабельности ритма сердца у детей и подростков с ожирением в зависимости от уровня инсулинорезистентности // Функциональная диагностика. – 2007. – № 1. – С. 76. [Kozlova L.V., Bekezin V.V. Funkcional'naja diagnostika. Functional diagnostics. – 2007. – № 1. – P. 76 (in Russian)]

9. Бекезин В.В., Козлова Л.В. Нарушения сердечного ритма у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом // Функциональная диагностика. – 2007. – Т. 1. – № 5. (выпуск). – С. 71. [Kozlova L.V., Bekezin V.V. Funkcional'naja diagnostika. Functional diagnostics. – 2007. – V. 1. – № 5 (release). – P. 71 (in Russian)]
10. Бекезин В.В., Козлова Л.В., Барсуков А.В. и др. Донозологическая диагностика первичной артериальной гипертензии у детей и подростков: факторы риска, первичная профилактика // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 71– 84. [Bekezin V.V., Kozlova L.V., Barsukov A.V. i dr. // Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V. 19. – № 1. – P. 71– 84. (in Russian)]

### **Информация об авторах**

Кулигин Олег Васильевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физической культуры ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Kuligin.OV@yandex.ru

Нежкина Наталья Николаевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры физической культуры ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: natanezh@mail.ru

Насонова Ольга Леонидовна - преподаватель кафедры физической культуры ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: olnasonova58@mail.ru

Митрофанова Галина Николаевна - старший преподаватель кафедры физической культуры ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: bulmit24@mail.ru

Бендин Денис Сергеевич - студент 6 курса ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: etozhedeni@gmail.com

УДК 616.61 - 08 - 036.22 - 053.2

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.31

3.1.21. Педиатрия

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИКА И ТЕРАПИЯ ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОМ РЕГИОНЕ****Пухова Т.Г., Спивак Е.М., Ситникова Е.П.***Ярославский государственный медицинский университет, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5**Резюме*

Цель. Установить особенности эпидемиологии и клинических проявлений дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией у детей – жителей экологически неблагоприятного региона.

Методика. Работа строилась в 3 этапа. На первом из них изучали эпидемиологию дисметаболической нефропатии по результатам анализа годовых отчеты детских нефрологов за период с 2001 по 2019 годы. На втором этапе проведено сравнительное клинико-лабораторное обследование 38 детей, проживающих в районах с благоприятной и неблагоприятной экологической ситуацией. В ходе третьего этапа исследовали эффективность включения в терапевтический комплекс левокарнитина.

Результаты. Установлен факт увеличения доли дисметаболических нефропатий в общей структуре болезней органов мочевой системы, а также нефрологической заболеваемости. Показано, что загрязнение окружающей среды приводит к увеличению частоты указанной патологии в 4,5 раза. У этой категории детей заболевание протекает с выраженными клинико-лабораторными проявлениями и с частым нарушением концентрационной функции почек. Доказан терапевтический эффект левокарнитина, который способствует купированию основных клинических синдромов заболевания и более выраженному снижению суточной экскреции солей щавелевой кислоты.

Заключение. В последние 2 десятилетия доля дисметаболической нефропатии в структуре патологии органов мочевой системы у детей существенно возросла, что особенно характерно для районов с неблагоприятной экологической ситуацией. У этих пациентов заболевание протекает с более выраженными клинико-лабораторными проявлениями. Левокарнитин является эффективным средством лечения дисметаболической нефропатии у детей.

Ключевые слова: дисметаболическая нефропатия, эпидемиология, клиника, лечение, дети

**EPIDEMIOLOGY, CLINICAL PICTURE AND THERAPY OF DYSMETABOLIC NEPHROPATHY IN CHILDREN LIVING IN AN ECOLOGICALLY UNFAVORABLE REGION****Pukhova T.G., Spivak E.M., Sitnikova E.P.***Yaroslavl state medical university, 5, Revolutionary St., 150000, Yaroslavl, Russia**Abstract*

Objective. To establish the features of epidemiology and clinical manifestations of dysmetabolic nephropathy with oxalate-calcium crystalluria in children living in an ecologically unfavorable region.

Methods. The study was performed in 3 stages. The first of them studied the epidemiology of dysmetabolic nephropathy based on the analysis of annual reports of pediatric nephrologists for the period from 2001 to 2019. At the second stage, a comparative clinical and laboratory examination of 38 children living in areas with favorable and unfavorable environmental situation was carried out. During the third stage, the effectiveness of the inclusion of levocarnitine in the therapeutic complex was investigated.

Results. The fact of an increase in the proportion of dysmetabolic nephropathies in the overall structure of diseases of the urinary system, as well as nephrological morbidity, was established. It is shown that environmental pollution leads to an increase in the frequency of this pathology by 4.5 times. In this

category of children, the disease proceeds with more pronounced clinical and laboratory manifestations and with frequent violation of the concentration function of the kidneys. The therapeutic effect of levocarnitine has been proven, which contributes to the relief of the main clinical syndromes of the disease and a more pronounced decrease in the daily excretion of oxalic acid salts.

Conclusion. In the last 2 decades, the share of dysmetabolic nephropathy in the structure of pathology of the urinary system organs in children has increased significantly, which is especially characteristic of areas with an unfavorable environmental situation. In these patients, the disease proceeds with more pronounced clinical and laboratory manifestations. Levocarnitine is an effective treatment option for dysmetabolic nephropathy in children.

Keywords: dysmetabolic nephropathy, epidemiology, clinical picture, treatment, children

## Введение

Негативное воздействие окружающей среды рассматривается в качестве важного фактора этиопатогенеза болезней органов мочевой системы у детей. Доказано, что в регионах с неблагоприятной экологической ситуацией регистрируются высокие цифры распространенности указанной патологии, а также нефрологической заболеваемости [1, 2].

Понятие «дисметаболическая нефропатия» объединяет несколько нозологических форм, общим проявлением которых является нарушение обмена веществ. Доминирующее место в ее структуре занимает оксалатно-кальциевая кристаллурия, которая имеет все черты экзозависимого заболевания [3].

Цель работы – установить особенности эпидемиологии и клинических проявлений дисметаболической нефропатии с оксалатно-кальциевой кристаллурией у детей – жителей экологически неблагоприятного региона.

## Методика

Работа строилась в 3 этапа. На первом из них изучалась эпидемиологии дисметаболической нефропатии, для чего анализировали годовые отчеты городского и районных детских нефрологов города Ярославля за период с 2001 по 2019 годы. На втором этапе проводили сравнительную оценку клинико-лабораторных проявлений заболевания по данным обследования 38 пациентов, проживавших в городских районах с относительно благоприятной и неблагоприятной экологической ситуацией. На третьем этапе работы исследовали терапевтическую эффективность левокарнитина при лечении детей с дисметаболической нефропатией.

Математическая обработка цифрового материала проведена с помощью программы StatPlus 2009. Вычисляли средние значения показателей (M), их ошибки (m), среднеквадратическое отклонение (SD). Вариационные ряды 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

Результаты эпидемиологического анализа за период с 2001 по 2019 гг. (табл. 1) свидетельствуют об увеличении доли дисметаболических нефропатий в общей структуре болезней органов мочевой системы (в 1,9 раза), а также нефрологической заболеваемости (в 2 раза).

Таблица 1. Эпидемиология дисметаболических нефропатий в детской популяции города Ярославля за период с 2001 по 2019 годы

Период (годы)	Доля в общей структуре нефропатий (%)	Доля в структуре заболеваемости (%)
2001-2005	10,4	14,5
2006-2010	12,4	15,1
2011-2015	17,6	22,4
2016-2019	19,4	29,2



Сравнение двух городских районов с относительно благополучной и неблагополучной экологической ситуацией выявило, что загрязнение окружающей среды привело к увеличению числа детей с дисметаболической нефропатией за период наблюдения с 2002 по 2010 годы в 4,5 раза. В районе, где за это время не было зарегистрировано выраженного негативного антропогенного воздействия на воздушную среду, почву и воду, количество таких пациентов выросло лишь в 1,2 раза ( $p < 0,0001$ ).

Для оценки влияния неблагоприятной экологии на клинико-лабораторные проявления заболевания на втором этапе работы пациенты были разделены на 2 группы, равноценные по возрастному и гендерному составу. В первую (основную) вошло 16 детей, которые проживали в городском районе с высоким уровнем техногенного загрязнения. 22 ребенка были жителями района, относительно благополучного в экологическом отношении (группа сравнения).

Установлено (табл. 2), что у пациентов, проживавших в зоне экологического неблагополучия, дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой оксалурией протекала с более выраженными клиническими проявлениями. У этой категории больных значительно чаще наблюдалось нарушение концентрационной функции почек, и была выше величина суточной экскреции солей щавелевой кислоты.

Таблица 2. Данные обследования детей с дисметаболической нефропатией в зависимости от района их постоянного проживания

Показатели	Клинические группы	
	Сравнения (n = 22)	Основная (n = 16)
Наличие сопутствующей хронической патологии (Индекс коморбидности)	1,2 ± 0,2	2,8 ± 0,4**
Доля детей с дисгармоничным физическим развитием, %	9,1	37,5*
Доля часто болеющих детей, %	54,5	56,3
Доля детей с манифестными проявлениями, %	36,4	68,8*
Дизурический синдром, %	31,8	56,3
Болевой синдром, %	4,5	43,8**
Сочетание болевого и дизурического синдромов, %	0,0	31,3***
Наслоение инфекции мочевой системы, %	40,9	68,8
Снижение уровня гемоглобина, %	18,2	56,3**
Нарушение концентрационной функции почек, %	13,6	43,8*
Величина суточной экскреции оксалатов, мг/литр	102 ± 10	77 ± 8*

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,005$

Известно, что в патогенезе дисметаболической нефропатии ведущую роль играет нарушение стабильности биологических мембран вследствие активации перекисного окисления липидов. У таких детей наблюдается снижение резерва антиоксидантных систем, ингибирующих свободные радикалы, оказывающих повреждающее действие на цитомембраны. [4, 5, 6]. Поэтому назначение этой категории пациентов лекарственных средств, обладающих мембраностабилизирующим действием, патогенетически оправдано. С этой целью в педиатрической практике широко используется левокарнитин. Он участвует в процессе транспортировки жирных кислот в клеточные митохондрии. В результате увеличивается синтез ацетил-коэнзима А, активируется цикл Кребса. Левокарнитин принимает участие в элиминации из организма продуктов метаболизма и экзотоксикантов [7, 8].

На третьем этапе работы нами проведена клиническая оценка его эффективности при дисметаболической нефропатии у детей. С этой целью было выделено 2 группы пациентов. В первую из них (контрольную) вошли 15 детей, получавших стандартную терапию, во вторую (группу вмешательства) – 17 больных, которым дополнительно назначали левокарнитин в виде 20% раствора препарата Элькар. Разовая доза составила 200 мг, препарат назначался за полчаса до приема пищи дважды в сутки курсом 60 дней. Группы были сопоставимы по возрасту (соответственно  $9,7 \pm 0,8$  и  $9,1 \pm 0,8$  лет) и гендерному составу – в обеих преобладали девочки (73,3% и 76,5%). Анализ динамики основных клинико-лабораторных симптомов проводили после окончания курса лечения. Установлено, что включение левокарнитина в терапевтический

комплекс способствует купированию основных клинических синдромов заболевания и более выраженному снижению суточной экскреции солей щавелевой кислоты (табл. 3).

Таблица 3. Динамика клинико-лабораторных показателей детей с дисметаболической нефропатией при включении в терапию левокарнитина

Показатели	Клинические группы	
	Контрольная (n = 15)	Вмешательства (n = 17)
Доля детей с исчезновением болевого синдрома, %	46,7	100,0***
Доля детей с исчезновением дизурии, %	46,7	94,1**
Доля детей с исчезновением микрогематурии, %	0,0	11,8*
Степень снижения суточной оксалурии после окончания лечения, %	14,0 ± 3,4	39,6 ± 6,8**

Примечание: \* - p < 0,05, \*\* - p < 0,01, \*\*\* p < 0,005

## Заключение

В структуре патологии органов мочевой системы у детей за последние два десятилетия существенно увеличилась доля дисметаболической нефропатии, что особенно характерно для районов с неблагоприятной экологической ситуацией. У этих пациентов заболевание протекает с более выраженными клинико-лабораторными проявлениями. Включение левокарнитина в терапевтический комплекс способствует купированию основных клинических синдромов и снижению суточной экскреции с мочой солей щавелевой кислоты.

## Литература (references)

1. Mahugija J.A.M., Kasenya Z.S., Kilulya K.F. Levels of heavy metals in urinary samples of school children from selected industrial and non-industrial areas in Dar es Salaam, Tanzania // African Health Sciences. – 2018. – V. 18. – № 4. – P. 1226–1235. doi.org/10/4314/ahs.v18i4.44
2. Пухова Т.Г., Спивак Е.М., Леонтьев И.А. Эпидемиология заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в крупном промышленном городе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – №6. – С. 89–91. [Pukhova T.G., Spivak E.M., Leont'ev I.A. // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2016. – Т. 61. – №6. – P. 89–91. (in Russian)]
3. Юрьева Э.А., Длин В.В., Кудин М.В. др. Обменные нефропатии у детей: причины развития, клинико-лабораторные проявления // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 2. – С. 28–34. [Jur'eva Je.A., Dlin V.V., Kudin M.V. dr. // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2016. – № 2. – P. 28–34. (in Russian)]
4. Коваленко О.М., Бекезин В.В., Козлова И.С. и др. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе ожирения и метаболического синдрома у детей и подростков // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2009. – №2. – С. 30–35. [Kovalenko O.M., Bekezin V.V., Kozlova I.S. i dr. Rol' svobodnoradikal'nogo okisleniya v patogeneze ozhireniya i metabolicheskogo sindroma u detej i podrostkov. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2009. – №2. – P. 30–35. (in Russian)]
5. Козлова Л.В., Бекезин В.В. Коррекция нарушений оксидативного статуса при разных заболеваниях в педиатрической практике // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2011. – №3. – С. 88–90. [Kozlova L.V., Bekezin V.V. Korrekciya narushenij oksidativnogo statusa pri raznyh zabolevaniyah v pediatricheskoj praktike. Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum. Pediatrics. Appendix to the journal Consilium Medicum. – 2011. – №3. – P. 88–90. (in Russian)]
6. Бекезин В.В. Окислительный стресс на фоне ожирения – ранний маркер метаболического синдрома у детей и подростков (обзорная статья) // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – №3. – С. 6–13. [Bekezin V.V. Oxidative stress against obesity is an early marker of metabolic syndrome in children and adolescents (review article). Smolenskii meditsinskii al'manakh. Smolensk Medical Almanac. – 2016. – №3 – P. 6–13. (in Russian)]
7. Калинина М.А., Козловская Г.В., Кремнева Л.Ф. Левокарнитин в детской практике // Реферативный медицинский журнал «Медицинское обозрение». – 2018. – №10. – С. 40–44. [Kalinina M.A., Kozlovskaja

- G.V., Kremneva L.F. // Referativnyj medicinskij zhurnal «Medicinskoe obozrenie». Abstract medical Journal "Medical Review". – 2018. – №10. – P. 40–44. (in Russian)]
8. Пухова Т.Г., Спивак Е.М. Применение левокарнитина в лечении дисметаболической нефропатии у детей, проживающих в экологически неблагоприятном регионе // Практика педиатра. – 2015. – № 1. – С. 27–31 [Puhova T.G., Spivak E.M. // Praktika pediatria. Pediatrician's Practice. – 2015. – № 1. – P. 27–31. (in Russian)]

### **Информация об авторах**

*Пухова Татьяна Геннадьевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pukhovat@mail.ru

*Спивак Евгений Маркович* - доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии № 1 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: spivak58@mail.ru

*Ситникова Елена Павловна* - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии № 2 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sep.med@mail.ru

УДК 616.6/62 - 053.2: 574

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.32

3.1.21. Педиатрия

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЗОНЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ****Пухова Т.Г., Спивак Е.М., Ситникова Е.П.***Ярославский государственный медицинский университет, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5**Резюме*

Ведение. В последние 2 десятилетия значительно увеличилась частота патологии органов мочевой системы у детей, что во многом связано с неблагоприятной экологией. Цель – установить клинические особенности наиболее распространённых нефропатий у детей, проживающих в зоне экологического неблагополучия.

Методика. В соответствии с общепринятыми клиническими протоколами обследовано 212 детей 4 - 16 лет с пиелонефритом (n = 90), врожденными пороками развития ОМС (n = 71), дисметаболической нефропатией (n = 38), гломерулонефритами (n = 13). Из них 133 ребенка (основная группа) постоянно проживали в районе с высоким уровнем загрязнения почвы солями тяжелых металлов и воздуха бензапиреном. Группу сравнения составили 79 пациентов - жителей района с относительно благоприятной экологической ситуацией. Результаты. Сравнение клинико-лабораторных показателей показало, что дети основной группы чаще имели дисгармоничное физическое развитие в виде дефицита массы тела и низкого роста, снижение иммунобиологической резистентности, у них отмечался высокий индекс коморбидности, наложение ренальной инфекции, нарушение концентрационной, азотовыделительной и эвакуаторной функций почек.

Заключение. У детей с патологией органов мочевой системы, проживающих в условиях загрязнения окружающей среды, регистрируется ухудшение параметров здоровья и состояния почек в виде дисгармоничного физического развития, высоких показателей острой заболеваемости, большего числа коморбидных состояний, а также наложения ренальной инфекции и нарушения ренальной функций.

*Ключевые слова:* органы мочевой системы, заболевания, экология, дети

**CLINICAL CHARACTERISTICS OF DISEASES OF URINARY SYSTEM ORGANS IN CHILDREN LIVING IN THE ZONE OF ECOLOGICAL DISTRESS****Pukhova T.G., Spivak E.M., Sitnikova E.P.***Yaroslavl state medical University, Yaroslavl, Russia**Abstract*

Introduction. In the last 2 decades, the frequency of pathology of the urinary system organs in children has increased significantly, which is largely due to unfavorable ecology.

Objective. The aim is to establish the clinical features of the most common nephropathies in children living in the zone of ecological distress.

Methods. In accordance with generally accepted clinical protocols, 212 children aged 4-16 years with pyelonephritis (n = 90), congenital malformations of CHI (n = 71), dysmetabolic nephropathy (n = 38), glomerulonephritis (n = 13) were examined. Of these, 133 children (the main group) permanently lived in an area with a high level of soil contamination with heavy metal salts and air with benzapyrene. The comparison group consisted of 79 patients - residents of the district with a relatively favorable environmental situation

Results. Comparison of clinical and laboratory indicators of patients showed that children of the main group more often had disharmonious physical development in the form of body weight deficiency and

low growth, decreased immunobiological resistance, they had a high comorbidity index, layering of renal infection, impaired concentration, nitrogen excretion and evacuation functions of the kidneys.

Conclusion. In children with pathology of the urinary system organs living in conditions of environmental pollution, deterioration of health parameters and kidney condition is recorded in the form of disharmonious physical development, high rates of acute morbidity, a greater number of comorbid conditions, as well as stratification of renal infection and impaired kidney function.

*Keywords:* organs of the urinary system, diseases, ecology, children

## Введение

В последние два десятилетия наблюдается значительное увеличение частоты патологии органов мочевой системы (ОМС) в детской популяции. Одним из значимых факторов такой эпидемиологической ситуации считается загрязнение окружающей среды, которое ассоциируется с высокими показателями распространенности болезней ОМС и нефрологической заболеваемости [1, 2]. Почки обладают повышенной чувствительностью к экзотоксикантам, что объясняется их активным участием в элиминации вредных химических соединений из организма. Вследствие этого ксенобиотики концентрируются в канальцах нефрона с последующим их повреждением. Наиболее токсичными для почечной ткани веществами являются соли тяжелых металлов, полициклические ароматические углеводороды и хлорорганические соединения. Они нарушают функцию лизосом и цитомембран, индуцируют окислительный стресс. Нефротоксические вещества изменяют кальциевую транспортную систему. Накопление катионов Са, активация перекисного окисления липидов с увеличением концентрации свободных кислородных радикалов приводят к деструкции митохондриальных мембран и энергетическому дисбалансу в клетках [3, 4, 5].

Цель работы – установить клинические особенности наиболее распространенных нефропатий у детей, проживающих в зоне экологического неблагополучия.

## Методика

Под нашим наблюдением находилось 212 детей 4 - 16 лет с пиелонефритом (n=90), врожденными пороками развития ОМС (n=71), дисметаболической нефропатией (n=38), гломерулонефритами (n = 13). Из них 133 ребенка (основная группа) постоянно проживали в районе с высоким уровнем загрязнения почвы солями тяжелых металлов и воздуха бензапиреном. Группу сравнения составили 79 пациентов - жителей района с относительно благоприятной экологической ситуацией. Данные о состоянии последней получали из ежегодных отчетов Ярославского регионального «Центра охраны окружающей среды».

Все пациенты в течение нескольких лет наблюдаются детскими нефрологами и обследованы в условиях специализированного нефроурологического отделения в соответствии с общепринятыми для каждой нозологической формы клиническими протоколами. Группы сопоставимы по структуре патологии и возрастно-половому составу.

Математическая обработка цифрового материала проведена с помощью программы STATISTICA, версия 10. Вычисляли средние значения показателей (M), их ошибки (m), среднеквадратическое отклонение (SD). Вариационные ряды 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 и их обсуждение

Сравнение клинико-лабораторных показателей пациентов с патологией ОМС в зависимости от экологической ситуации в зоне их постоянного местожительства показало (табл. 1), что дети из основного района чаще имели нарушения большинства комплексных показателей здоровья.

Известно, что физическое развитие (ФР) является одним из важнейших параметров, характеризующих здоровье ребенка. На этот показатель оказывают влияние многочисленные

факторы, в том числе наличие хронической патологии, в частности ОМС [6]. Нами установлено, что дисгармоничность ФР, представленная дефицитом массы тела и низким ростом, встречалась у пациентов основной группы более, чем втрое чаще по сравнению с детьми из относительно благоприятного в экологическом отношении района.

Таблица 1. Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациентов с патологией ОМС в зависимости от экологической ситуации в зоне их постоянного местожительства

Клинические и лабораторные показатели	Район постоянного проживания	
	Сравнения (n = 79) - относительно благоприятная экологическая ситуация	Основной (n = 133) - высокий уровень загрязнения окружающей среды
Доля детей с дисгармоничным физическим развитием (%)	8,9	27,8***
Доля детей с низкой резистентностью (%)	22,8	39,8*
Наслоение ренальной инфекции <sup>1</sup>	24,1	68,4**
Индекс коморбидности, ед.	0,9 ± 0,1	1,5 ± 0,1 **
Доля детей с нарушением функции почек (%)		
Концентрационной	24,1	51,1**
Азотовыделительной	8,9	24,1*
Эвакуаторной	17,7	42,9**

Примечание: 1- показатель рассчитывался для детей с дисметаболической нефропатией и пороками развития ОМС. \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,005

Сниженная иммунобиологическая резистентность, проявившаяся частыми эпизодами респираторных вирусных инфекций, регистрировалась в 1,75 раза чаще у больных, проживающих в условиях загрязнения окружающей среды. Это связано с иммунодепрессивным действием ксенобиотиков, особенно тяжелых металлов. Данный фактор в сочетании с изменениями этиологии ренальной инфекции способствует частому наслоению последней у детей с врожденными пороками развития ОМС и дисметаболической нефропатией [7].

Пациенты основной группы характеризовались более высокими значениями индекса коморбидности. Сопутствующая патология была представлена хроническими заболеваниями ЛОР-органов, гастритом, вегетативной дистонией; у абсолютного большинства этих детей диагностирован синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), частота которого составила 87,2% против 38,0% в группе сравнения, p<0,005.

Показано, что НДСТ способствует клиническому патоморфозу патологии, развивающейся на ее фоне, что касается и заболеваний ОМС. Основной причиной этого служат изменения строения волокон коллагена I типа, что нарушает соединительнотканый каркас ОМС [8]. В ранее проведенных в нашей клинике исследованиях было установлено, накопление в организме детей с НДСТ тяжелых металлов (кадмия, стронция, свинца) и алюминия, что, как уже указывалось выше, негативно воздействует на морфофункциональное состояние почек [9, 10].

#### Заключение

Сравнительное исследование клинико-лабораторных показателей у детей с патологией органов мочевой системы, проживающих в районах с различной экологической ситуацией, показало, что загрязнение окружающей среды оказывает отрицательное влияние как на параметры их здоровья, так и на состояние почек. У данной категории пациентов значимо чаще наблюдается дефицит массы тела, низкий рост, высокие показатели острой заболеваемости, большее число коморбидных состояний, а также наслоение ренальной инфекции и нарушение функции почек. Это необходимо учитывать при планировании медицинского сопровождения и лечения таких детей.

## Литература (References)

1. Пухова Т.Н., Спивак Е.М., Леонтьев И.А. Эпидемиология заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в крупном промышленном городе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т.61, №6. – С. 89–91. [Puhova T.N., Spivak E.M., Leont'ev I.A. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2016. – Vol.61, №6. – P. 89–91. (in Russian)]
2. Спивак Е.М., Пухова Т.Г., Кисельникова О.В. Распространённость, структура и особенности клинических проявлений заболеваний органов мочевой системы у детей, проживающих в зоне экологического неблагополучия. Ярославль: Филигрань, 2021. – 100. [Spivak E.M., Puhova T.G., Kisel'nikova O.V. Jaroslavl': Filigran', 2021. – 100. (in Russian)]
3. Lunyera J., Smith S.R. Heavy metal nephropathy: considerations for exposure analysis // Kidney International. – 2017. – №92. – P. 548–550.
4. Ren S., Haynes E., Hall E., Hossain M., Chen A., Maglia L., Lu L., DeFranco E. Periconception exposure to air pollution and risk of congenital malformations // Journal of Pediatrics. – 2018. – Vol.193. – P. 76–84.
5. Козлова Л.В., Бекезин В.В. Коррекция нарушений оксидативного статуса при разных заболеваниях в педиатрической практике // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2011. – №3. – С. 88–90. [Kozlova L.V., Bekezin V.V. Korrekciya narushenij oksidativnogo statusa pri raznyh zabolevaniyah v pediatricheskoj praktike. Pediatriya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum. Pediatrics. Appendix to the journal Consilium Medicum. – 2011. – №3. – P. 88–90. (in Russian)]
6. Настаушева Н.С., Стахурлова Л.И., Жданова О.А., Чичуга Е.М., Звягина Т.Г., Настаушева Т.Л., Савченко А.П. Физическое развитие детей с хронической болезнью почек (ХБП). Нефрология. – 2015. – Т.19, №3. – С. 32–38. [Nastausheva N.S., Stahurlova L.I., Zhdanova O.A., Chichuga E.M., Zvjagina T.G., Nastausheva T.L., Savchenko A.P. Nefrologija. Nephrology. – 2015. – Vol.19, №3. – P. 32–38. (in Russian)]
7. Вялкова А.А., Гриценко В.А. Современные подходы к диагностике и лечению ренальной инфекции у детей // Нефрология. – 2018. – Т.22, №3. – С. 72–87. [Vjalkova A.A., Gricenko V.A. // Nefrologija. Nephrology. – 2018. – Vol.22, №3. – P. 72–87. (in Russian)]
8. Минаев С.В., Павленко И.В., Чумаков П.И., Мационис А.Э. Особенность морфологических проявлений дисплазии соединительной ткани у детей с аномалиями мочевыделительной системы. // Вестник урологии. – 2017. – №3. – С. 22–29. [Minaev S.V., Pavlenko I.V., Chumakov P.I., Macionis A.Je. Vestnik urologii. Bulletin of Urology. – 2017. – №3. – P. 22–29. (in Russian)]
9. Спивак Е.М., Комракова С.А. Минеральная плотность кости при синдроме гипермобильности суставов в детском возрасте // Вопросы практической педиатрии. – 2008. – Т.3, №6. – С. 28–32. [Spivak E.M., Komrakova S.A. Voprosy prakticheskoi pediatrii. Questions of practical pediatrics. – 2008. – Vol.3, №6. – P. 28–32. (in Russian)]
10. Спивак Е.М., Комракова С.А. Минеральная плотность кости и особенности ее метаболизма при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2010. – Т.15, №1. – С. 36–38. [Spivak E.M., Komrakova S.A. Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. – 2010. – Vol.15, №1. – P. 36–38. (in Russian)]

## Информация об авторах

Пухова Татьяна Геннадьевна – доцент кафедры педиатрии № 2 Ярославского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук. E-mail: pukhovat@mail.ru

Спивак Евгений Маркович – профессор кафедры педиатрии № 1 Ярославского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор. E-mail: spivak58@mail.ru

Ситникова Елена Павловна – заведующая кафедрой педиатрии № 2 Ярославского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор. E-mail: sep.med@mail.ru

УДК 616.12 - 008.331.1: 616.839 - 053.7

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.33

3.1.21. Педиатрия

**ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПОДРОСТКОВ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ****Тимофеева Л.Н., Николаева Т.Н.***Ярославский государственный медицинский университет, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5***Резюме**

**Цель.** Установить особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при первичной артериальной гипертензии у подростков на основе анализа вариабельности кардиоритма.

**Методика.** В условиях специализированного стационара обследовано 80 подростков 11-17 лет с первичной артериальной гипертензией. Анализировали клинико-anamnestические и лабораторные данные, определяли тип исходного вегетативного тонуса по таблицам сводных вегетативных проявлений, а также вариабельность сердечного ритма с применением активной ортостатической пробы.

**Результаты.** У 57,5% пациентов диагностирована изолированная симпатикотония, у 42,5% смешанный тип исходного вегетативного тонуса с преобладанием симпатикотонии. Выраженность симпатикотонии прямо коррелировала со средними цифрами систолического и диастолического АД, его вариабельностью и индексами времени гипертензии. У этой категории больных в спектре нейрогуморальной регуляции кардиоритма доминируют колебания низкой и очень низкой частоты при одновременном снижении доли высокочастотных волн. Результаты ортостатической пробы указывают на повышенную реактивность симпатической системы. В группе подростков со смешанным вариантом исходного вегетативного тонуса наблюдается более сбалансированное вегетативное управление с высокой представленностью высокочастотных колебаний.

**Заключение.** У подростков с первичной артериальной гипертензией и изолированной симпатикотонией имеются признаки доминирования симпатoadренального автономного контура регуляции с более энергозатратным режимом функционирования системы кровообращения.

**Ключевые слова:** первичная артериальная гипертензия, вегетативная регуляция, подростки

**FEATURES OF AUTONOMIC REGULATION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF ADOLESCENTS WITH PRIMARY ARTERIAL HYPERTENSION****Timofeeva L.N., Nikolaeva T.N.***Yaroslavl state medical university, 5, Revolutionary St., 150000, Yaroslavl, Russia***Abstract**

**Objective.** To establish the features of autonomic regulation of the cardiovascular system in primary arterial hypertension in adolescents based on the analysis of heart rate variability.

**Methods.** 80 adolescents aged 11-17 years with primary arterial hypertension were examined in a specialized hospital. Clinical and anamnestic and laboratory data were analyzed, the type of initial vegetative tone was determined according to tables of summary vegetative manifestations, as well as heart rate variability using an active orthostatic test.

**Results.** 57.5% of patients were diagnosed with isolated simpatikotonia, 42.5% had a mixed type of initial vegetative tone with a predominance of the sympaticotonic one. The severity of simpatikotonia was directly correlated with the average figures of systolic and diastolic blood pressure, its variability and indices of hypertension time. In this category of patients, the spectrum of neurohumoral regulation of cardio rhythm is dominated by fluctuations of low and very low frequency with a simultaneous decrease in the proportion of high-frequency waves. The results of the orthostatic test indicate an increased reactivity of the sympathetic system. In the group of adolescents with a mixed variant of the initial vegetative tone, there is a more balanced vegetative control with a high representation of high-frequency oscillations.



Conclusion. In adolescents with primary arterial hypertension and isolated simpatikotonia, there are signs of the dominance of the sympathoadrenal autonomous regulation circuit with a more energy-intensive mode of functioning of the circulatory system.

Keywords: primary arterial hypertension, vegetative regulation, adolescents.

Введение

Первичная артериальная гипертензия (ПАГ) - одна из наиболее актуальных проблем современной медицины, что связано, прежде всего, с высокой распространенностью этого заболевания [1]. Повышенное АД является важнейшим фактором риска формирования сердечно-сосудистой патологии, вносящей максимальный вклад в показатели смертности населения во всех странах мира, в том числе и России [2].

Доказано, что истоки ПАГ лежат в подростковом возрасте, что подтверждается результатами эпидемиологических исследований, регистрирующих высокие цифры частоты случаев ПАГ в данной популяции [3].

В патогенезе ПАГ, особенно на ранней стадии ее развития, ведущая роль принадлежит нарушениям вегетативной регуляции сосудистого тонуса. [4,5,6]. Это обуславливает важность определения функционального состояния вегетативной нервной системы (ВНС) у больных ПАГ. С этой целью в повседневной практике используют клинические методы, базирующиеся на выявлении признаков вегетативной дистонии. Однако, последние, как правило, не имеют количественного выражения, а их трактовка, зачастую, отличается субъективизмом. Указанных недостатков лишен анализ вариабельности сердечного ритма (ВРС), который признан наиболее информативным методом оценки ВНС [7].

Цель работы - установить особенности вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при первичной артериальной гипертензии у подростков на основе анализа вариабельности кардиоритма.

Методика

Под нашим наблюдением находилось 80 подростков 11-17 лет с ПАГ. Диагноз устанавливался по результатам комплексного стационарного обследования после исключения вторичных причин повышения АД в соответствии с клиническими рекомендациями «Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков» [3]. Оценивали клинико-anamnestические и лабораторные данные, тип исходного вегетативного тонуса определяли по таблицам сводных вегетативных проявлений, модифицированным для детского и подросткового возраста. Для анализа ВРС использовали программно-аппаратный комплекс «Поли-Спектр-8/Е» (фирма «Нейрософт»). Исследование проводили утром через 2 часа после приема пищи в клиноположении пациента и в условиях активной ортостатической пробы. Определяли суммарную мощность спектра нейрогуморальной регуляции (TP), доли его высоко-, низко- и очень низкочастотных волновых составляющих (соответственно %HF, %LF, %VLF), рассчитывали коэффициенты LF/HF, 30/15 и LF/HFor/LF/HFf.

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

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка типа исходного вегетативного тонуса (ИВТ) показала, что у 46 пациентов (57,5%) последний соответствовал изолированной симпатикотонии (группа 1), в остальных 42,5% случаях (n = 34) зарегистрирован его смешанный вариант с преобладанием симпатикотонии (группа 2).

Анализ данных обследования подростков показал, что большинство факторов риска ПАГ, таких, как наследственная отягощенность по артериальной гипертензии, низкая двигательная активность, избыточная масса тела или ожирение, наличие хронического психоэмоционального стресса,

курение имели сопоставимую частоту в обеих группах. Исключение составили нарушения липидного спектра плазмы крови в виде повышения уровня триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой и снижения холестерина липопротеидов высокой плотности. Они значительно чаще регистрировались у подростков с изолированной симпатикотонией (73,3% против 29,4% у пациентов со смешанным ИВТ,  $p < 0,001$ ).

В ряде исследований выявлена прямая связь степени выраженности нарушений липидного и углеводного обмена, а также системы вегетативной регуляции гемодинамики при ПАГ у подростков с высокой симпатической активностью [8,9,10], в том числе у регулярно тренирующихся юных спортсменов [11,12]. Повышение функциональной активности парасимпатической ВНС при ПАГ следует рассматривать в качестве компенсаторно-приспособительного механизма, способствующего более легкому течению заболевания [4,6].

По нашим данным имеет место прямая корреляция числа признаков симпатикотонии с параметрами суточного мониторирования АД: средними цифрами систолического и диастолического АД, индексами времени гипертензии и вариабельностью АД (табл. 1).

Таблица 1. Корреляционные связи между числом признаков симпатикотонии и параметрами суточного мониторирования АД у подростков с первичной артериальной гипертензией

Связанные признаки	R	p
Среднее САД дневное - количество признаков симпатикотонии	+ 0,20	< 0,05
Среднее ДАД дневное - количество признаков симпатикотонии	+ 0,36	0,0002
Среднее ДАД ночное - количество признаков симпатикотонии	+ 0,31	0,003
ИВ повышенного ДАД (день) - количество признаков симпатикотонии	+ 0,38	0,0003
ИВ повышенного ДАД (ночь) - количество признаков симпатикотонии	+ 0,33	0,002
Индекс вариабельности ДАД (ночь) - количество признаков симпатикотонии	+ 0,38	0,0003

Примечание: САД - систолическое АД, ДАД - диастолическое АД, ИВ - индекс времени гипертензии, R - коэффициент ранговой корреляции Спирмена

Таблица 2. Показатели вариабельности сердечного ритма у подростков с первичной артериальной гипертензией, Me (Q25-Q75)

Показатели	Группы подростков с ПАГ	
	Группа 1-я (изолированная симпатикотония)	Группа 2-я (смешанный ИВТ с преобладанием симпатикотонии)
Фоновая запись в клиноположении пациентов		
TP, мс <sup>2</sup>	2805 (1566 - 3996)	2640 (1577 - 3677)
% HF	28,0 (22,9 - 43,5)	39,9 (25,7 - 46,7)*
%LF	40,1 (20,8 - 34,9)	34,1 (23,8 - 34,8)*
%VLF	31,9 (22,28- 39,3)	26,0 (22,0 - 44,7)*
LF/HF	1,43 (0,88 - 1,99)	0,91 (0,67 - 1,33)**
K 30/15	1,58 (1,32 - 1,79)	1,55 (1,24 - 1,87)
Активная ортостатическая пробы (динамика показателей в % к фоновым значениям)		
TP or, мс <sup>2</sup>	121,2 (89,3-137,4)	143,9 (126,9-168,5)*
% HF, or	51,4 (34,3-74,1)	73,3 (65,9-97,2)*
%LF, or	97,7 (81,8-126,2)	76,4 (49,5-90,1)*
%VLF, or	119,3 (111,3-152,8)	105,3 (69,1-115,6)*
(LF/HFor) / (LF/HFf), усл. ед.	4,7 (3,9 - 6,6)	4,1 (2,9 - 6,7)*

Примечания: or - ортостаз, f - фоновая запись, \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$

Результаты анализа ВСР представлены в таблице 2.

Установлено, что у подростков с изолированной симпатикотонией (группа 1) TP представлен преимущественно колебаниями низкой и очень низкой частоты при одновременном снижении доли высокочастотных волн. Следовательно, у этих пациентов можно констатировать доминирование достаточно энергозатратных симптоадреналовых влияний регуляции сердечно-сосудистой системы, что подтверждается высокими значениями отношения LF/HF. В группе 2 (больные со смешанным вариантом ИВТ) наблюдается более сбалансированное вегетативное управление с высокой представленностью высокочастотных колебаний и значениями LF/HF, приближающимися к единице.

Результаты ортостатической пробы указывают на большой прирост ТР, сохраняющуюся высокую долю HF в его спектре, меньшие значения коэффициента  $LF/HF_{or}$  /  $(LF/HF_f)$ , отражающего реактивность симпатической системы.

#### Заключение

Таким образом, у подростков с изолированной симпатикотонией по сравнению с их сверстниками, имеющими смешанный исходный вегетативный тонус, первичная артериальная гипертензия характеризуется более высокими средними цифрами систолического и диастолического АД, степени его вариабельности и значениями индексов гипертензии. Повышенная активность симпатической вегетативной нервной системы ассоциируется с нарушениями липидного спектра плазмы крови. По данным анализа вариабельности сердечного ритма у этих пациентов имеются признаки доминирования симпатoadrenalового автономного контура регуляции с более энергозатратным режимом функционирования системы кровообращения.

#### Литература (references)

1. Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 6. – С. 5–11. [Erina A.M., Rotar' O.P., Solncev V.N. i dr. // Kardiologija. Cardiology. – 2019. – V. 59. – №6. – P. 5–11. (in Russian)]
2. Драпкина О.М., Самородская И.В. Смертность от артериальной гипертензии: необходимость исследований причин региональных различий // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24. – №6. – С.79–84. [Drapkina O.M., Samorodskaja I.V. // Profilakticheskaja medicina. Preventive medicine. – 2021. – V. 24. – №6. – P.79–84. (in Russian)]
3. 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. – №2. – P. 7–35. (in Russian)]
4. 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. – №3 – P. 155–158. (in Russian)]
5. 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. – №3 – P. 159–161. (in Russian)]
6. 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. – №2. – P. 120–124. (in Russian)]
7. Баевский Р.М., Черникова А.Г. Оценка адаптационного риска в системе донозологического контроля // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2014. – № 10. – С. 1180–1194. [Baevskij R.M., Chernikova A.G. // Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova. I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology. – 2014. – №10. – P. 1180–1194. (in Russian)]
8. Козлова Л.В., Бекезин В.В. Особенности состояния вариабельности ритма сердца у детей и подростков с ожирением в зависимости от уровня инсулинорезистентности // Функциональная диагностика. – 2007. – №1. – С. 76. [Kozlova L.V., Bekezin V.V.// Funkcional'naja diagnostika. Functional diagnostics – 2007. – №1. – P. 76 (in Russian)]
9. Бекезин В.В., Козлова Л.В. Нарушения сердечного ритма у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом // Функциональная диагностика. – 2007. – Т. 1. – № S. (выпуск). – С. 71. [Kozlova L.V., Bekezin V.V.// Funkcional'naja diagnostika. Functional diagnostics – 2007. – V. 1. – № S (release). – P. 71 (in Russian)]
10. Бекезин В.В., Козлова Л.В., Барсуков А.В. и др. Донозологическая диагностика первичной артериальной гипертензии у детей и подростков: факторы риска, первичная профилактика // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19. – №1. – С. 71– 84. [Bekezin V.V., Kozlova L.V., Barsukov A.V. i dr. // Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy – 2020. – V. 19. – №1. – P. 71– 84. (in Russian)]

11. 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. – №3. – P. 20–23. (in Russian)]

12. 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. – №1. – P. 32– 36. (in Russian)]

### **Информация об авторах**

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

Николаева Татьяна Никитична - доктор медицинских наук, Заслуженный врач РФ, профессор кафедры педиатрии № 1 ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tnn40@mail.ru

УДК 616-053.3:618.3-06:616-008.6:612.89

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.34

3.1.21. Педиатрия

**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА, РОЖДЕННЫХ В РАЗНЫХ ГОРОДАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ****Деревцов В.В.<sup>1</sup>, Козлова Л.В.<sup>2</sup>, В.В. Бекезин<sup>3</sup>, Иванов Д.О.<sup>4</sup>, Антонова Л.К.<sup>5</sup>, Е.В. Неудахин<sup>6</sup>, Щербакова М.Ю.<sup>7</sup>, Деревцова А.В.<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Детский центр диагностики и лечения им. Н.А. Семашко, Россия, 119146, Москва, ул. 2-я Фрунзенская, 9<sup>2</sup>Смоленская областная детская клиническая больница, Россия, 214019, Смоленск, проезд Маршала Конева, 30<sup>В</sup><sup>3</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>4</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2<sup>5</sup>Тверской государственный медицинский университет, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4<sup>6</sup>Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38<sup>7</sup>Российский университет дружбы народов, Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6*Резюме***Цель.** Оценка состояния вегетативной нервной системы у детей грудного возраста, рожденных на разных территориях (г. Санкт-Петербург, г. Смоленск, г. Тверь).**Методика.** 244 доношенных ребенка грудного возраста. От матерей с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом 219 детей: 110 (1-я гр., Санкт-Петербург), 109 (2-я гр., Смоленск). Группа контроля (3-я гр., Тверь) – 25 практически здоровых детей от практически здоровых матерей с физиологическим течением беременности и родов. Дети осматривались в динамике в возрасте 1 (n=229), 3 (n=217), 6 (n=200), 12 (n=203) мес. Оценивались амплитуда моды нулевое (AM<sub>0</sub>), исходный нейровегетативный тонус, нейровегетативная реактивность. Использовались непараметрические методы статистического анализа.**Результаты.** В возрасте 1 месяца медиана AM<sub>0</sub> в выборке детей 1-й группы составила 46, что меньше, чем в выборке детей 2-й группы, имелись особенности изменения в динамике. В изучаемые возрастные периоды роста и развития у детей 1-й и 2-й гр. зафиксировано преобладание симпатикотонии разной частоты выявления (89 - 100%) и степени выраженности. Наличие асимпатикотонии у детей 1-й и 2-й гр. сохранялась до 12 месяцев. При чем у детей 1-й гр. со 2-3 суток (37%) до 6 месяцев (13%) она уменьшалась, а к 12 месяцам увеличилась до 22%. У детей 2-й группы со 2-3 суток (34%) до 12 месяцев (13%) она уменьшалась. Особенности структуры выборок являлось преобладание нормальной реактивности с разной частотой выявления, за исключением 2-3 суток и 12 месяцев у детей 1-й гр. и 2-3 суток у детей 2-й гр.**Заключение.** Особенности исходного нейровегетативного тонуса, нейровегетативной реактивности и медианы AM<sub>0</sub> у детей 1-й и 2-й гр. способствовали отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом матерей независимо от города рождения, а в последующем особенности состояния здоровья самих детей. Обосновано проведение персонифицированных лечебных мероприятий у доношенных детей на первом году жизни.**Ключевые слова:** вегетативная нервная система, дети грудного возраста, метаболизм**ASSESSMENT OF THE STATE OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN FULL-TERM INFANTS BORN IN DIFFERENT CITIES OF THE RUSSIAN FEDERATION: CROSS-SECTIONAL STUDY****Derevtsov V.V.<sup>1</sup>, Kozlova L.V.<sup>2</sup>, Bekezin V.V.<sup>3</sup>, Ivanov D.O.<sup>4</sup>, Antonova L.K.<sup>5</sup>, Neudakhin Y.V.<sup>6</sup>, Shcherbakova M.Yu.<sup>7</sup>, Derevtsova A.V.<sup>3</sup>**<sup>1</sup>Children's Center for Diagnosis and Treatment N.A. Semashko, 9, 2nd Frunzenskaya St., 119146, Moscow, Russia<sup>2</sup>Smolensk Regional Children's Clinical Hospital, 30V, Marshal Konev Direct., 214019, Smolensk, Russia<sup>3</sup>Smolensk state medical University, 28, Krupskaya Sr., 214019, Smolensk, Russia<sup>4</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaja St., 194100, St.-Petersburg, Russia

<sup>5</sup>Tver State Medical University, 4, Sovetskaya St., 170100, Tver, Russia

<sup>6</sup>St. Luka's Clinical Research Center for Children, 38, Aviatorov St., 119620, Moscow, Russia

<sup>7</sup>Russian Peoples Friendship University, 6, Miklukho-Maklaya St., 117198, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** Assessment of the state of the autonomic nervous system in infants born in different territories (St. Petersburg, Smolensk, Tver).

**Methods.** 244 full-time infants. 219 children were born from mothers with a burdened somatic and obstetric-gynecological history: 110 (gr. 1, St.-Petersburg), 109 (gr. 2, Smolensk). The control group (gr. 3, Tver) – 25 practically healthy children born to practically healthy mothers as a result of physiological birth. Children were examined in dynamics at the age of 1 (n=229), 3 (n=217), 6 (n=200), 12 (n=203) months. Modal amplitude zero, initial neurovegetative tone, neurovegetative reactivity were evaluated. Nonparametric methods of statistical analysis were used.

**Results.** At the age of 1 month, the median AM<sub>0</sub> in the sample of children of gr. 1 was 46, which is less than in the sample of children of gr. 2, there were features of changes in dynamics. In the studied age periods of growth and development in children gp. 1 and 2 the predominance of sympathicotonia with different detection frequencies (89 - 100%) and severity was proved. The presence of asympatocotonia in children of gr.1 and 2 persisted until 12 months, and in children gp. 1 from 2-3 days (37%) up to 6 months (13%) of life decreased, and by 12 months it increased to 22%, at the same time in children gp. 2 from 2-3 days (34%) to 12 months (13%) decreased. There were structural features of the samples with a predominance of normal reactivity with varying degrees of severity, with the exception of 2-3 days and 12 months in children gp. 1 and 2-3 days in children gp. 2.

**Conclusion.** Peculiarities of initial neurovegetative tone, neurovegetative reactivity and the median AM<sub>0</sub> in children of gp. 1 and 2 was facilitated by the influence of the burdened somatic and obstetric-gynecological anamnesis of mothers, regardless of the city of birth and subsequently the health characteristics of children themselves. It is justified to conduct personalized medical measures in full-time children in the first year of life.

**Keywords:** vegetative nervous system, infants, metabolism

### Введение

Многочисленные публикации говорят о значительной частоте функциональных и пограничных состояний у детей первого года жизни, инициируя исследовательский процесс [1-11]. Тем не менее, несмотря на роль перинатальных факторов риска, несовершенства наследственно-конституциональных и приспособительно-компенсаторных механизмов, нарушения созревания клеточных структур центральной нервной системы в формировании патологических состояний у детей первого года жизни, вопросы, касающиеся вегетативно-регуляторных механизмов, сопровождающихся отклонениями в развитии ребенка, остаются малоизученными.

Цель исследования: оценка состояния вегетативной нервной системы у детей грудного возраста, рожденных на разных территориях (г. Санкт-Петербург, г. Смоленск, г. Тверь).

### Методика

Проведено одномоментное (поперечное), выполненное через определенные промежутки времени исследование. Материалы и методы исследования, в том числе использованные методы статистического анализа, представлены ранее [3], а также методика проведения кардиоинтервалографии [3, 5, 11]

Характеристики выборки (групп) исследования

В результате оценки 95% ДИ между выборками детей грудного возраста для состояния здоровья их матерей, а также особенностей течения беременностей и родов, вскармливания, заболеваемости общей и первичной, а также по нозологиям как неонатальная церебральная ишемия, респираторные инфекции, дерматит, рахит, анемии установлено, что в выборке 1-й и 2-й групп частота анализируемых изменений была сопоставима, но статистически значимо отличалась по сравнению с выборкой 3-й группы. Дети 3-й группы рождены от практически здоровых женщин с

физиологическим течением беременности и родов, были практически здоровыми и вскарммливались грудным молоком с своевременным введением прикорма и блюд коррекции.

### Результаты исследования

При анализе изменений  $AM_0$  в динамике периода наблюдения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова ( $p < 0,05$ ), установлено, что в возрасте 1 месяца цифровое значение ее медианы (Me) в выборке детей 1-й группы составило 46 [38; 54], что меньше, чем в выборке детей 2-й группы, то есть в выборке детей, рожденных в г. Смоленске, более выражена активация симпатического отдела вегетативной нервной системы (рис. 1).

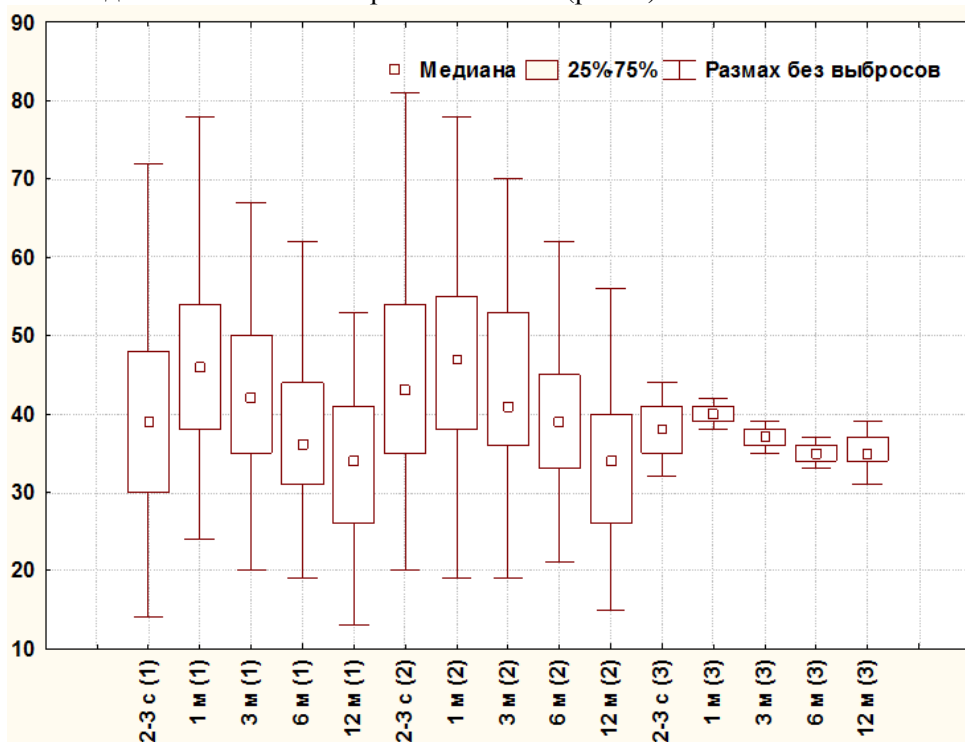


Рис. 1. Диаграмма размаха амплитуды моды ( $AM_0$ , условные единицы) в выборках детей. 2-3 с (1), 1 м (1), 3 м (1), 6 м (1), 12 м (1) – 2-3 суток, 1, 3, 6 и 12 месяц для детей 1-й группы, аналогично для детей 2-й и 3-й групп

Оценка итогов статистического анализа в динамике первого года жизни с применением критерия Вилкоксона показала, что  $MeAM_0$  в выборках детей 1-й и 3-й групп в динамике от 2-3-х суток до 1 месяца увеличивалась на 7 ( $p < 0,01$ ) и на 2 ( $p < 0,01$ ), соответственно, то есть симпатическая активность повышалась особенно в выборке детей 1-й группы; в динамике от 1 до 3 месяца уменьшалась на 4 ( $p < 0,01$ ) и на 3 ( $p < 0,01$ ), то есть статистическая активность снижалась особенно в выборке детей 1-й группы. В выборках детей 1-й и 2-й групп  $MeAM_0$  в динамике от 3 до 6 месяцев уменьшалась на 6 ( $p < 0,02$ ) и на 2 ( $p < 0,01$ ), соответственно, то есть симпатическая активность снижалась особенно в выборке детей 1-й группы, в динамике от 6 до 12 месяцев уменьшалась на 2 ( $p < 0,01$ ) и на 5 ( $p < 0,01$ ), соответственно, то есть симпатическая активность снижалась (рис. 1).

В результате оценки 95% ДИ между выборками детей грудного возраста для исходного нейровегетативного тонуса установлено, что в выборке детей 1-й группы, по сравнению с выборкой детей 3-й группы, в возрасте 2-3 суток, 1, 3, 6 и 12 месяцев преобладает частота симпатикотонии, в 2 раза, соответственно у 93, 100, 100, 95 и 90%, эйтония фиксировались лишь у 7% на 2-3 суток, у 5% в 6 месяцев, у 10% в 12 месяцев. В выборке детей 2-й группы, по сравнению с выборкой детей 3-й группы, наблюдалась аналогичная ситуация. В отношении симпатикотонии в выборках детей 1-й и 2-й групп, по сравнению с выборкой детей 3-й группы, следует отметить, что она была более выражена, в подавляющем большинстве случаев регистрировалась

гиперсимпатикотония, в динамике наблюдения частота которой уменьшалась с 98 до 66%, индекс напряжения имел меньшие значения.

В результате оценки 95% ДИ между выборками детей грудного возраста для нейровегетативной реактивности (ВР) установлено, что в выборке детей 1-й группы, по сравнению с выборкой детей 3-й группы, нормальная нейровегетативная реактивность (НВР) встречается реже в возрасте 6 и 12 месяцев в 2 раза. В выборке детей 2-й группы, по сравнению с выборкой детей 3-й группы, в возрасте 1 месяца асимпатикотоническая нейровегетативная реактивность (АсВР) встречается чаще (рис. 2).

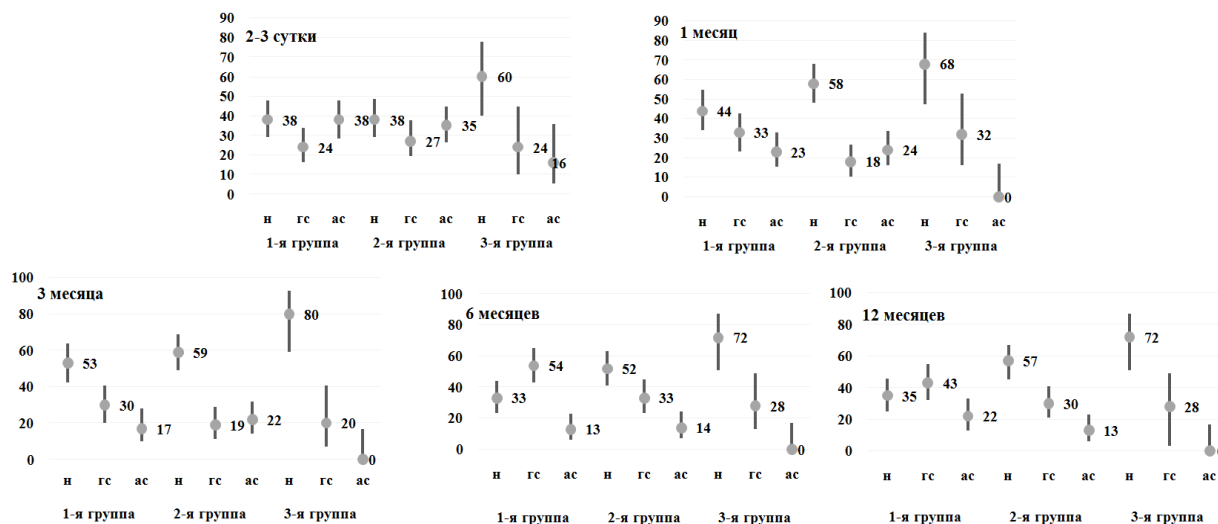


Рис. 2. Сравнительная характеристика относительных частот (%) с 95% ДИ для нейровегетативной реактивности в выборках детей. Нейровегетативная реактивность нормальная – н, гиперсимпатикотоническая – гс, асимпатикотоническая – ас

В структуре выборки детей 1-й группы в возрасте 1 месяца частота НВР больше, чем АсВР в 2 раза; в возрасте 3 месяцев частота НВР больше, чем АсВР в 3 раза и ГсВР в 2 раза; в возрасте 6 месяцев частота НВР меньше, чем АсВР в 2 раза и больше, чем ГсВР в 3 раза, частота ГсВР больше, чем АсВР в 4 раза; в возрасте 12 месяцев частота ГсВР больше, чем АсВР в 2 раза. Вместе с тем, в выборке детей 2-й группы в возрасте 1 месяца частота НВР больше, чем АсВР в 2 раза и ГсВР в 3 раза; в возрасте 3 месяцев частота НВР больше, чем АсВР в 3 раза и ГсВР в 3 раза; в возрасте 6 месяцев частота ГсВР больше, чем частота АсВР в 2 раза, а частота НВР больше, чем частота АсВР в 4 раза; в возрасте 12 месяцев частота ГсВР больше, чем АсВР в 2 раза, а частота НВР больше, чем АсВР в 4 раза и чем ГсВР в 2 раза. Однако в выборке детей 3-й группы в возрасте 2-3 суток частота НВР больше, чем АсВР в 4 раза, в возрасте 1 месяца частота НВР больше, чем частота ГсВР в 2 раза. В возрасте 3 месяцев частота НВР больше, чем частота ГсВР в 4 раза, в возрасте 6 месяцев частота НВР больше, чем частота ГсВР в 3 раза, в возрасте 12 месяцев частота НВР больше, чем частота ГсВР в 3 раза. АсВР в выборке детей в возрасте 1, 3, 6 и 12 месяцев не определялась (рис. 2).

Таким образом, в изучаемые возрастные периоды жизни в выборках детей 1-й и 2-й групп при оценке исходного нейровегетативного тонуса отмечается преобладание симпатикотонии разной частоты выявления и степени выраженности. При этом обращает на себя внимание отсутствие и/или небольшая частота эйтонии и ваготонии в выборках детей 1-й и 2-й групп, по сравнению с данным в выборке детей 3-й группы (контрольной), где выявлено наличие всех типов исходного нейровегетативного тонуса, но с преобладанием симпатикотонического [5]. К особенностям ВР следует отнести отсутствие АсВР с 1 месяца и до 1 года в выборке детей 3-й группы, что нельзя сказать о выборках детей 1-й и 2-й групп с отягощенным анамнезом, у которых АсВР при небольших колебаниях сохраняется до 1 года, частота которой в выборке детей 1-й группы со 2-3 суток до 6 месяцев уменьшалась, а к 12 месяцам увеличивалась, в то время как в выборке детей 2-й группы со 2-3 суток до 12 месяцев уменьшалась. В выборке детей 3-й группы в возрасте 2-3 суток и 1 месяца преобладание частоты НВР над АсВР, а в возрасте 3, 6, 12 месяцев и над ГсВР. Вместе с тем, в выборках детей 1-й и 2-й групп на 2-3 суток высокая частота ГсВР и АсВР, в 1



месяц установлено преобладание частоты НВР над АсВР, но, по сравнению с выборкой детей 3-й группы, частота меньше, особенно в выборке детей 1-й группы. В 3 месяца преобладание частоты НВР над АсВР встречалось примерно с одинаковой частотой в выборках детей 1-й и 2-й групп, по сравнению с выборкой детей 3-й группы. Преобладание частоты НВР над ГсВР, по сравнению с выборкой детей 3-й группы меньше, особенно в выборке детей 1-й группы. В 6 месяцев преобладание частоты НВР над АсВР, по сравнению с выборкой детей 3-й группы, меньше, особенно в выборке детей 1-й группы. Преобладание частоты НВР над ГсВР отмечалось в выборках детей 2-й и 3-й групп, а также большая частота выявления преобладания ГсВР над АсВР; в 12 месяцев только в выборках детей 2-й и 3-й групп определялось преобладание частоты НВР над АсВР и над ГсВР. В выборке детей 1-й группы, по сравнению с выборкой детей 2-й группы, частота преобладания ГсВР над АсВР меньше, НВР встречается реже, чем ГсВР.

### **Обсуждение результатов**

Вегетативная нервная система – это часть целостного организма, которая контролирует деятельность психоэмоциональных структур, внутренних органов, эндокринных желез, кровеносных и лимфатических сосудов, а также тесно связана с иммунной и цитокиновой системами, системой гемостаза и метаболическими процессами во всех органах и тканях с целью обеспечения нормальной жизнедеятельности организма путем регуляции адаптационных механизмов с позиции их альтернативного взаимодействия.

Важным представляются полученные сведения о низком уровне адаптации к факторам риска у обследованных детей в динамике первого года жизни, что обусловлено влиянием отягощенного соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей независимо от территории рождения. Отягощенный анамнез способствовал развитию плацентарной недостаточности, гипоксии, ликворной гипертензии в области третьего желудочка, лимбико-ретикулярного комплекса, в ареоле локализации высших вегетативных центров, являющихся в свою очередь, факторами, предопределяющими перманентность повреждений функциональных систем организма. Критичность сочетанности исходной высокой симпатической активности с антистрессорной эрготропной реакцией, чреватой гиперсимпатическим состоянием, сопровождающимся высокими энергозатратами с последующим переходом в асимпатикотоническое состояние, сопровождающееся активацией генетического аппарата клеток, подключением гормональных механизмов, что на каждом этапе определяет реакцию на стресс, резистентность, клеточный метаболизм. Появляется несоответствие энергетических потребностей организма, неэкономное использование кислорода, что приводит к дефициту АТФ и развитию гипоксии. Возникающий, при этом, внутриклеточный ацидоз, вносит негативные изменения в электролитный баланс метаболизма с накоплением недоокисленных жирных кислот, что, в свою очередь, способствует усилению процессов перекисного окисления липидов, нарушению функции митохондрий, снижению активности их ферментных систем (сукцинатдегидрогеназа, альфа-кетоглютаратдегидрогеназа). Проявлением митохондриальной недостаточности также является дефицит карнитина. Изменение активности ферментных систем митохондрий, дефицит карнитина опережают физиологические реакции организма в связи с чем проявления вегетативной дисфункции могут иметь латентное течение. Наиболее ранние энергометаболические сдвиги отражаются в изменениях нейровегетативной регуляции и могут служить надежным маркером вегетативно-регуляторной дезадаптации. Отмеченное поможет своевременно предотвратить негативное влияние на нервно-психическое и физическое развитие ребенка, функциональную деятельность его органов и систем.

В связи с этим, детей, имеющих изменение функционального состояния вегетативной нервной системы, необходимо взять на диспансерный учет, выполнить кардиоинтервалографию в динамике несколько раз, выявить доступными методами причину изменений, в случае необходимости назначить коррекционные мероприятия с оценкой их эффективности. Объем обследования и необходимость коррекционных мероприятий определяется индивидуально.

### **Заключение**

Особенностям исходного нейровегетативного тонуса, нейровегетативной реактивности и цифровым значениям амплитуды моды нулевое у детей 1-й и 2-й групп способствовали отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез матерей независимо от

города рождения, а в последующем особенности состояния здоровья самих детей. С целью коррекции изменений, повышения резерва адаптации доношенные дети на первом году жизни нуждаются персонализированных в лечебных мероприятиях с учетом значений АМ<sub>0</sub>, исходного нейровегетативного тонуса и нейровегетативной реактивности.

### Литература (references)

1. Бекезин В.В., Козлова Л.В., Борсуков А.В., Дружинина Т.В., Пересецкая О.В., Олейникова В.М. и др. Донозологическая диагностика первичной артериальной гипертензии у детей и подростков: факторы риска, первичная профилактика // Вестник смоленской государственной медицинской академии. –2020. – Т.19, №1. – С. 71-84. [Bekezin V.V., Kozlova L.V., Borsukov A.V., Druzhinina T.V., Peresetskaya O.V., Oleinikova V. M. etc. *Vestnik smolenskoj gosudarstvenno jmedicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. –2020. –Т.19, №1. –С. 71-84. (in Russian)].
2. Блинецова Е.А., Антонова Л.К., Малинин А.Н. Вегетативная регуляция в первые три месяца жизни у недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития // Педиатр. – 2018. – Т.9, №4. – С. 36-43. [Bliznetsova E.A., Antonova L.K., Malinin A.N. *Pediatr*. Pediatrician. – 2018. – V.9, N4. – P. 36-43. (in Russian)].
3. Деревцов В.В., Иванов Д.О., Козлова Л.В., Антонова Л.К., Бекезин В.В., Неудахин Е.В. Оценка адаптационных возможностей у доношенных детей грудного возраста, рожденных в разных городах Российской Федерации // Акушерство и гинекология. – 2021. – №4. – С. 128-133. [Derevtsov V.V., Ivanov D.O., Kozlova L.V., Antonova L.K., Bekezin V.V., Neudakhin E.V. *Akusherstvo i ginekologiya*. Obstetrics and gynaecology. – 2021. – N4. – P. 128-133. (in Russian)].
4. Деревцов В.В., Козлова Л.В. Функциональное состояние вегетативной нервной системы и адаптация в раннем неонатальном периоде у детей от матерей с анемиями // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2010. – Т.55, №3. – С. 14-19. [Derevtsov V.V., Kozlova L.V. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i ipediatrii*. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. – 2010. – V.55, N3. – P. 14-19. (in Russian)].
5. Деревцов В.В., Козлова Л.В., Иванов Д.О., Антонова Л.К., Щербак М.Ю., Бекезин В.В., Неудахин Е.В. Оценка состояния вегетативной нервной системы у доношенных детей грудного возраста: поперечное исследование // Вестник смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, №2. – С. 85-91. [Derevtsov V.V., Kozlova L.V., Ivanov D.O., Antonova L.K., Shcherbakova M.Yu., Bekezin V.V., Neudakhin E.V. *Vestnik smolenskoj gosudarstvennoy medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2021. – V.20, N2. – P. 85-91. (in Russian)].
6. Дука Ю.М., Нагорнюк В.Т., Хало М.В. Характеристика течения адаптационного периода у новорожденных, рожденных от женщин с избыточной массой тела // Таврический медико-биологический вестник. – 2015. – Т.18, №1. – С. 30-36. [Duka Yu.M., Nagorniuk V.T., Halo M.V. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskij vestnik*. Tauride Medical and Biological Bulletin. – 2015. – V.18, N1. – P. 30-36. (in Russian)].
7. Кушнир С.М., Антонова Л.К. Вегетативная регуляция у детей в онтогенезе. Тверь: Редакционно-издательский центр Тверского государственного медицинского университета, 2018. – 186 с. [Kushnir S.M., Antonova L.K. *Vegetativnaya regulyaciya u detej v ontogeneze*. Vegetative regulation in children in ontogenesis. – Tver: Editorial and Publishing Center of the Tver State Medical University, 2018. – 186 p. (in Russian)].
8. Неудахин Е.В. Теоретическое и практическое значение новых представлений о хронической стрессовой реакции у детей // *Quantumsatis*. – 2019. – Т.1, №1. – С. 10-19. [Neudakhin E.V. *Quantum satis*. – 2019. – V.1, N1. – P. 10-19 (in Russian)].
9. Тумаева Т.С., Целкович Л.С., Науменко Е.И. и др. Особенности вегетативной регуляции у детей, перенесших внутриутробную гипоксию, при различных способах родоразрешения на первом году жизни // Вестник Уральской медицинской академии. – 2018. – Т.15, №6. – С. 814-823. [Tumayeva T.S., Celkovich L.S., Naumenko E.I. i dr. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Ural Medical Academy. – 2018. – V.15, N6. – P. 814-823. (in Russian)].
10. Холодова И.Н., Зайденварг Г.Е., Горяйнова А.Н. Дети после кесарева сечения: как улучшить их адаптацию и уменьшить риск развития патологических состояний // Медицинский совет. – 2019. – №11. – С. 16-22. [Holodova I.N., Zaydenvarg G.E., Goryaynova A.N. *Medicinskij совет*. Medical Board. – 2019. – N11. – P. 16-22. (in Russian)].
11. Шилияев Р.Р., Неудахин Е.В. Детская вегетология. Москва: Медпрактика-М, 2008. – 408 с. [Shilyaev R.R., Neudakhin E.V. *Detskaya vegetologiya*. Children's vegetologiya. – Moscow: Medpraktika-M, 2008. – 408 p. (in Russian)]

### Информация об авторах

Деревцов Виталий Викторович – доктор медицинских наук, Детский центр диагностики и лечения им. Н.А. Семашко, АО «Медицинские услуги». E-mail: VitalyDerevtsov@gmail.com

Козлова Людмила Вячеславовна – доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, профессор, советник-эксперт Смоленская областная детская клиническая больница. E-mail: milkozlova@yandex.ru

*Иванов Дмитрий Олегович* – доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doiivanov@yandex.ru

Антонова Людмила Кузьминична – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры поликлинической педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: antonova.lk@yandex.ru

*Щербакова Марина Юрьевна* - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детской кардиологии ФНМО ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». E-mail: shcherbakova732@gmail.com

*Бекезин Владимир Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой детских болезней ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

*Неудахин Евгений Васильевич* – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, главный научный сотрудник ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: pediater\_ev@mail.ru.

*Деревцова Анастасия Витальевна* – студентка 3-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nastyaderevtsova@gmail.com.

## НЕКРОЛОГ

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.35

10 февраля 2022 г. на 76-м году ушел из жизни Александр Евдокимович Доросевич – доктор медицинских наук, профессор, отличник здравоохранения, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.



Доросевич Александр Евдокимович (1946-2022)

Александр Евдокимович Доросевич – талантливый руководитель, высококвалифицированный специалист в области здравоохранения, известный ученый, член правления Международного союза ассоциаций патологоанатомов президиума Российского общества патологоанатомов, член Центральной учебно-методической проблемной комиссии при Минздраве России по преподаванию патологической анатомии, член Европейского общества патологов, академик Международной академии патологии.

После окончания с отличием в 1971 г. лечебного факультета Смоленского государственного медицинского института Александр Евдокимович прошел путь от аспиранта до заведующего кафедрой патологической анатомии.

А.Е. Доросевич был талантливым и эрудированным педагогом. Он воспитал целую плеяду врачей и ученых-патологов, работающих сегодня в России, ближнем и дальнем зарубежье.

Александр Евдокимович разработал и внедрил в педагогический процесс основные принципы интеграции патологической анатомии с медико-биологическими дисциплинами. Это был человек искренне преданный своей профессии, продвигавший в жизнь передовые идеи организации патолого-анатомической службы в России. Созданный и руководимый им на протяжении 27 лет первый и единственный в России Смоленский областной институт патологии доказал эффективность этой формы организации патолого-анатомической службы, которая гармонично объединила образование, науку, практику и успешно решала задачи научно-исследовательского и организационно-практического (патолого-анатомического) характера.

Свою педагогическую и широкомасштабную общественную деятельность А. Е. Доросевич активно сочетал с научной работой. Науку он почитал как свое главное предназначение. Защитив в 1989 г. докторскую диссертацию на тему «Паренхиматозно-стромальные взаимоотношения при раке молочной железы до и после лучевой терапии (гистологическое и иммуноморфологическое исследование)», он развивал свою научную школу и опубликовал, будучи автором и соавтором,

293 научные работы, целый ряд руководств и монографий, предложил и внедрил в практику более 6 изобретений и получил на них 3 патента.

Как автор научных трудов Александр Евдокимович обосновал ключевые иммуноморфогенетические этапы инфекционно-аллергического миокардита, особенности паренхиматозно-стромальных взаимоотношений рака молочной железы как основополагающего материального звена не только морфогенеза, но и оценки лучевой терапии и индивидуального прогноза больных раком молочной железы, морфологический эквивалент блокады иммунного взаимодействия лимфоцитов и опухолевых клеток, указал на существование иммунокомплексно-негативных и позитивных опухолей. Он автор гипотезы о соматической гибридизации клеток при раке как одного из механизмов, объясняющего несостоятельность иммунологического надзора.

А.Е. Доросевичем были обоснованы следующие концепции:

- о ведущей роли коммуникационных систем, которые представлены не только вегетативными нервными терминалями и сосудами микроциркуляторного русла, но и их непосредственным клеточным микроокружением при дистрофических, воспалительных и опухолевых процессах;
- о биполярности (интеграции и дезинтеграции) стромального компонента, ведущего к прогрессии заболевания.

При научной консультации и под руководством Александра Евдокимовича подготовлено 13 докторов и 32 кандидата наук.

За большой вклад и заслуги в области здравоохранения, научной и педагогической деятельности Александр Евдокимович Доросевич отмечен:

- нагрудным значком «Отличнику здравоохранения» (2003 г.);
- Почетной грамотой Министерства здравоохранения России (2017 г.);
- Благодарностью Министерства общего и профессионального образования Российской Федерации (1996 г.);
- Почетной грамотой Администрации Смоленской области (2006 г.);
- Почетной грамотой Смоленской областной думы (2008 г.);
- Благодарственным письмом Губернатора Смоленской области (2010 г.);
- Благодарностью Президента Российской Федерации за достигнутые трудовые успехи, значительный вклад в социально-экономическое развитие Российской Федерации, заслуги в гуманитарной сфере, многолетнюю добросовестную работу и активную общественную деятельность (2014 г.);
- Почетной грамотой президиума Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации (2016 г.).

И совсем недавно доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии СГМУ, Александр Евдокимович Доросевич, Указом Президента Российской Федерации от 18 мая 2021 г. удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

До последней минуты своей жизни Александр Евдокимович активно планировал работу по активизации научно-исследовательской и инновационной деятельности с привлечением опыта ведущих университетов в области развития стратегического лидерства в рамках программы «Приоритет 2030».

Светлая память об Александре Евдокимовиче Доросевиче навсегда останется в сердцах его родных, коллег, друзей и учеников на долгие годы.

Коллектив Смоленского государственного медицинского университета, кафедры патологической анатомии, студенты, ординаторы глубоко скорбят по поводу смерти Александра Евдокимовича Доросевича и выражают искренние соболезнования его родным и близким.