

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 21, №3

2022



**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2022, Т.21, №3**

**Рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 2002 году**

Учредитель

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

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

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-67864 от 06 декабря 2016 г.

ISSN 2225-6016

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых изданий,
в которых должны быть опубликованы основные результаты
диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук,
на соискание учёной степени доктора наук.

(Распоряжение Минобрнауки России от 28.12.2018 г. №90)

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

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

Официальный сайт журнала – <http://sgma.info>

Адрес редакции и издателя

Россия, 214019, Смоленская область, г. Смоленск, ул. Крупской, 28

Смоленский государственный медицинский университет

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

E-mail: hypoxia@yandex.ru, normaSGMA@yandex.ru

16+

Дата выхода 06.10.2022 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); Н.А. Мицюк, докт. истор. 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. Очкуренко, 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

- Переверзев В.А., Сикорский А.В., Блашко А.С., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Вэлком М.О., Разводовский Ю.Е., Александров Д.А., Переверзева Е.В. Уровень гликемии и состояние местных механизмов его регуляции в неведущей (нерабочей) руке у женщин в условиях голода и насыщения 5
- Васюков В.А., Воротников А.А., Айрапетов Г.А., Чекрыгин С.Ю., Яцукова В.Е. Эффективность микрофрактурирования с введением плазмы, обогащённой тромбоцитами при лечении остеохондральных дефектов в эксперименте 18
- Дмитриев И.В., Игнатова Н.Б., Абросимов С.Ю., Буньков К.В., Киреева О.К. Влияние коморбидной патологии на летальный исход при коронавирусной инфекции 26
- Магеррамова Н.Ф., Джафарова Р.Э. Оценка влияния комплексного соединения на основе палладия и мексидола на показатели крови у животных на фоне облучения рентгеновскими лучами 33

ОБЗОРЫ

- Дмитриев И.В., Игнатова Н.Б., Абросимов С.Ю., Моисеенкова С.Д. К вопросу о структуре перинатального патологоанатомического диагноза 42
- Новиков В.Е., Понамарева Н.С., Пожилова Е.В. Аквапорины в физиологии и патологии цнс и перспективы их использования в качестве фармакологических мишеней 49

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Чудаева О.В., Титова Н.Е., Жукова Н.А., Сергиенков С.В. Проблема трансплантации сердца у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), клинический случай 62
- Атрошенко А.М., Булхов Н.А., Коноплева Е.Л., Крикова А.В. Процесс разрушения экокаркаса города и его влияние на увеличение заболеваемости бронхолегочными заболеваниями у детей 70
- Тряпышко А.А., Дехнич Н.Н. Комбинация солей висмута и пробиотического комплекса в эрадикации *Helicobacter pylori* 79
- Сулейманова С.В., Абакаров М.Г. Изучение зависимостей между показателями вариабельности сердечного ритма, индексом коморбидности Charlson и фракцией выброса левого желудочка у коморбидных пациентов с хронической сердечной недостаточностью 87
- Бахолдин И.Б., Милягин В.А., Талов А.В., Тентюков Д.Е. Индекс Stelari start – новый перспективный показатель сосудистой жесткости 96
- Гринёв А.В., Сафонов Д.В., Николаев С.И. Внутриматочный контрацептив как причина пузырно-маточного свища 104
- Самиева Ш.Т., Иноятлова Н.А. Сравнительная характеристика состояния проблемы йододефицита в странах центрально-азиатского региона 109
- Глуткина Н.В., Кулага Е.Я., Зинчук В.В. Амебиаз: особенности диагностики при различных формах поражения (клинический случай) 115

CONTENTS

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

- Pereverzev V.A., Sikorsky A.V., Blazhko A.S., Evseev A.V., Pravdivtsev V.A., Welcome M.O., Razvodovsky Yu.E., Aleksandrov D.A., Pereverzeva E.V. The level of glycemia and the state of local mechanisms of its regulation in the non-leading (non-working) hand in women in conditions of hunger and satirty 5
- Vasyukov V.A., Vorotnikov A.A., Airapetov G.A., Chekrygin S.Yu., Yatsukova V.E. The effectiveness of microfracturing with the introduction of platelet-enriched plasma in the treatment of osteochondral defects in the experiment 18
- Dmitriev I.V., Ignatova N.B., Abrosimov S.Yu., Bunkov K.V., Kireeva O.K. The effect of comorbid pathology on the lethal outcome of coronavirus infection 26
- Maharramova N.F., Jafarova R.E. Evaluation of the efficiency of the palladium and mexidol based complex compound impact on the state of blood and haematological parameters of the animals exposed to x-ray radiation 33

REVIEWS

- Dmitriev I.V., Ignatova N.B., Abrosimov S.Yu., Moiseenkova S.D. To the issue of the structure of perinatal pathologic-anatomical diagnosis 42
- Novikov V.E., Ponomareva N.S., Pozhilova E.V. Aquaporins in the physiology and pathology of the central nervous system and prospects for their use as pharmacological targets 49

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

- Chudaeva O.V., Titova N.E., Zhukova N.A., Sergienkov S.V. The problem of heart transplantation in patients who underwent a new coronavirus infection (COVID-19), a clinical case 62
- Atroshchenko A.M., Bulkhov N.A., Konopleva E.L., Krikova A.V. The process of destruction of cocarcea of the city and its impact on the increase in the incidence of broncho-pulmonary diseases in children 70
- Tryapyshko A.A., Dekhnich N.N. Combination of bismuth salts and probiotic complex in the eradication of *Helicobacter pylori* 79
- Suleymanova S.V., Abakarov M.G. The study of the dependency between heart rate variability Charlson comorbidity index and left ventricular ejection fraction in comorbid patients with chronic heart failure 87
- Bakholdin I.B., Milyagin V.A., Talov A.V., Tentyukov D.E. The Stelari start index is a new promising indicator of vascular stiffness 96
- Grinev A.V., Safonov D.V., Nikolaev S.I. Intrauterine contraceptive device as a reason of uterovesical fistula 104
- Samieva Sh.T., Inoyatova N.A. Comparative characteristics of the state of the problem of iodine deficiency in the countries of the central asian region 109
- Glutkina N.V., Kulaga E.Ya., Zinchuk V.V. Amebiasis: features of diagnosis in various forms of lesion (clinical case) 115

Соловьёв В.И., Зуй В.С., Волинец А.А., Хайкин А.М. Оценка деятельности отделения химиотерапии областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленская областная клиническая больница»

Свобода П.Н., Морозова Т.Г. Диагностическая значимость магнитно-резонансной томографии головного мозга и шеи в бесконтрастном ангиорежиме для детей с нарушениями речевого развития

ОБЗОРЫ

Дубровина Ю.А., Легонькова Т.И., Воднева Л.М., Штыкова О.Н., Шпаковская К.С., Мельникова В.М., Артёменкова Е.И. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, перенесших COVID-19

Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Старческая астения, клинические особенности и подходы к лечению

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Мурашкина И.А., Минович В.М. Разработка технологии экстракта сухого на основе растительного сбора «Эуфразин»

Ахмедов Ф.А., Мониб Даду М.И., Лосенкова С.О., Огай М.А., Нам Н.Л., Ларский М.В., Юсуфи Саломудин Джаббор, Гиёзода Асомуддин. Разработка методик ВЭЖХ с целью стандартизации сиропов лекарственных с фитоконпонентами

Ярковой М.А., Струсовская О.Г. Разработка состава и технологии фотосенсибилизирующего геля на основе экстракта из каллусной ткани *Psoralea corylifolia*

Дьякова Н.А. Изучение накопления радионуклидов лекарственным растительным сырьем центрального черноземья

Кузнецова Е.Ю., Овод А.И. Анализ лекарственного ресурса для лечения острых кишечных инфекций у детей

РАЗНОЕ

Прудников И.М., Борисов В.В. Формула для расчета углов микроваскулярного узла

ПЕДАГОГИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Олейникова Т.А., Евстратов А.В., Дрёмова Н.Б., Хорлякова О.В. Качество фармацевтического образования с позиции потребителей

ЮБИЛЕИ

Удовикова О.И., Иванишкина Е.В. Профессор Вера Георгиевна Подопригорова (к 70-летию со дня рождения)

121 Solovyov V.I., Zui V.S., Volynets A.A. Evaluation of the activity of the chemotherapy department regional state budgetary health institution "Smolensk regional clinical hospital"

127 Svoboda P.N., Morozova T.G. Diagnostic significance of the brain and neck magnetic resonance imaging in contrast-free angiography for children with developmental language disorders

REVIEWS

133 Dubrovina Yu.A., Legonkova T.I., Vodneva L.M., Shtykova O.N., Shpakovskaya K.S., Melnikova V.M., Artyomenkova E.I. Multisystem inflammatory syndrome in children undergoing COVID-19

142 Buznik G.V., Shabanov P.D. Senile asthenia, clinical features and approaches to treatment

PHARMACEUTICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

148 Murashkina I.A., Mirovich V.M. Development of the technology of dry extract based on the plant collection "Eufrazin"

154 Akhmedov F.A., Monib Dadu M.I., Losenkova S.O., Ogai M.A., Nam N.L., Larsky M.V., Yusufi Salomudin Jabbor, Gieszoda Asomuddin. Development of HPLC techniques for the purpose of standardization of medicinal syrups with phytocomponents

163 Yarkovoy M.A., Strusovskaya O.G. Development of the composition and technology of a photo-sensitizing gel based on *Psoralea corylifolia* callus tissue extract

170 Dyakova N.A. Study of accumulation of radionuclides with medicinal plant raw materials of central black earth

176 Kuznecova E.Ju., Ovod A.I. Analysis of drug resource for treatment of acute intestinal infections in children

VARIOUS

184 Prudnikov I.M., Borisov V.V. Formula for calculation of angles of a microvascular node

PEDAGOGICAL EDUCATION

190 Skvortsova M.V., Zheltkevich O.V. Analysis of the opinion of students of the faculty of pharmacy on preventive activities in a pharmacy organization

ANNIVERSARY

198 Udovikova O.I., Ivanishkina E.V. Professor Vera Georgievna Podoprigrorova (to the 70th anniversary of birthday)

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.352.12-008.9-055.2

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.1 EDN: AGKRXM

УРОВЕНЬ ГЛИКЕМИИ И СОСТОЯНИЕ МЕСТНЫХ МЕХАНИЗМОВ ЕГО РЕГУЛЯЦИИ В НЕВЕДУЩЕЙ (НЕРАБОЧЕЙ) РУКЕ У ЖЕНЩИН В УСЛОВИЯХ ГОЛОДА И НАСЫЩЕНИЯ**© Переверзев В.А.¹, Сикорский А.В.¹, Блажко А.С.¹, Евсеев А.В.², Правдивцев В.А.², Вэлком М.О.³, Разводовский Ю.Е.⁴, Александров Д.А.¹, Переверзева Е.В.¹**¹Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28³Нил Университет Нигерии, Нигерия, ФТС, Абуджа, 240102, объездная дорога аэропорта Джаби, область исследований и учреждений, Кадастровая зона С-00, участок 681⁴ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси» 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Бульвар ленинского комсомола, 50*Резюме*

Цель. Изучить содержание глюкозы в цельной капиллярной ($\Gamma_{\text{КАП}}$) и цельной венозной ($\Gamma_{\text{ВЕН}}$) крови (включая капиллярно-венозную разницу $/\Gamma_{\text{КАП}}-\Gamma_{\text{ВЕН}}/$), полученной из одной и той же руки (нерабочей, неведущей) у испытуемых для оценки состояния у них местных механизмов поддержания должного уровня гликемии при различных физиологических состояниях (голода и насыщения).

Методика. Исследование выполнено с участием 24 женщин возрастом 18-29 лет, давших добровольно информированное письменное согласие на участие в нём. Исследование заключалось в изучении у всех 24 женщин $\Gamma_{\text{КАП}}$ и $\Gamma_{\text{ВЕН}}$ при различных физиологических состояниях: голода (при относительном функциональном покое /ОФП/ и умственной работе /УР/ натошак) и насыщения (после перорального приёма 75 г глюкозы в условиях ОФП). В каждом исследовании участвовало от 1 до 3 испытуемых, а также врач и медицинская сестра. Перед началом исследования всем респонденткам ставился катетер в срединную локтевую вену нерабочей руки. Исследование проводилось натошак после 10-12 ч. ночного голодания. $\Gamma_{\text{КАП}}$ и $\Gamma_{\text{ВЕН}}$ измеряли по 11 раз каждого: исходно натошак (в условиях ОФП и голодания); шесть раз при УР натошак через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 ч. от её начала (в условиях УР и голодания); четыре раза во время проведения перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ) в условиях ОФП и насыщения (через 30, 60, 90 и 120 мин. после приема 75 г глюкозы, растворенной в 250 мл воды). Кроме определения абсолютных показателей $\Gamma_{\text{КАП}}$ и $\Gamma_{\text{ВЕН}}$ дополнительно в этих же условиях (ОФП и голодания; УР и голодания; ОФП и насыщения) рассчитывали капиллярно-венозную разницу ($\Gamma_{\text{КАП}}-\Gamma_{\text{ВЕН}}$) для суждения о состоянии местных механизмов поддержания должного уровня гликемии.

Результаты. Анализ исходного содержания $\Gamma_{\text{КАП}}$ и $\Gamma_{\text{ВЕН}}$ всех 24 испытуемых натошак (в условиях голодания при ОФП) и её динамики во время УР показало понижение гликемии на 0,05 мМ ($p>0,05$) – 0,37 мМ ($p<0,05$) для $\Gamma_{\text{КАП}}$ и на 0,14 мМ ($p>0,05$) – 0,30 мМ ($p<0,05$) для $\Gamma_{\text{ВЕН}}$, а также суммарно по всем 48 образцам (24 образца $\Gamma_{\text{КАП}}$ + 24 образца $\Gamma_{\text{ВЕН}}$) через: 1 ч. $-0,13\pm 0,10$ мМ ($p>0,05$); 2 ч. $-0,23\pm 0,10$ мМ ($p<0,05$); 3 ч. $-0,12\pm 0,10$ мМ ($p>0,05$); 4 ч. $-0,27\pm 0,11$ мМ ($p<0,05$); 5 ч. $-0,33\pm 0,11$ мМ ($p<0,05$); 6 ч. $-0,26\pm 0,10$ мМ ($p<0,05$). Эти результаты подтвердили известные факты о роли глюкозы как энергетического субстрата для работы ЦНС, потребность в котором существенно нарастает во время УР, а возможности её восполнения при голодании ограничены, что и приводит к снижению уровня гликемии достоверно выраженному через 2, 4, 5 и 6 ч. УР натошак. Анализ всех 264 случаев индивидуального сопоставления содержания $\Gamma_{\text{КАП}}$ и $\Gamma_{\text{ВЕН}}$ (24 сопоставления/раз $\times 11$ раз = 264 случаев сопоставления) показал, что вариант « $\Gamma_{\text{КАП}}<\Gamma_{\text{ВЕН}}$ » достоверно преобладал над другими: в 2,04 раза ($p<0,05$) над « $\Gamma_{\text{КАП}}>\Gamma_{\text{ВЕН}}$ » и в 7,71 раза ($p<0,001$) над « $\Gamma_{\text{КАП}}=\Gamma_{\text{ВЕН}}$ ». Полученные факты свидетельствуют о том, что в 61,7% случаев в цельной венозной крови, оттекающей от нерабочей руки, содержание глюкозы возрастает по сравнению с притекающей к ней кровью (« $\Gamma_{\text{КАП}}<\Gamma_{\text{ВЕН}}$ »), что позволяет рассматривать клетки этой части тела как ранее неизвестный, новый источник поступления эндогенной глюкозы в кровь, обеспечивающий важный местный механизм поддержания должного уровня гликемии при

голодании. Рассчитанный вклад этого нового источника (местного механизма выделения глюкозы в кровь из клеток нерабочей руки) в поддержании должного уровня гликемии колебался от 8,2% до 26,0% ($p < 0,05$).

Заключение. Выявлено достоверное снижение содержания глюкозы в цельной крови молодых женщин при УР натошак через 2, 4-6 ч. от её начала по сравнению с исходным уровнем гликемии у этих же испытуемых в состоянии ОФП. Установлен важный местный механизм поддержания должного уровня гликемии при различных физиологических состояниях человека, заключающийся в участии в нём клеток (эндотелиоцитов) нерабочей руки, как нового независимого источника (основного и/или промежуточного) поступления глюкозы в кровь при голодании, рассчитанный вклад которого составлял 8,2-26,0% ($p < 0,05$).

Ключевые слова: глюкоза, гликемия, регуляция, голод, насыщение, умственная работа

THE LEVEL OF GLYCEMIA AND THE STATE OF LOCAL MECHANISMS OF ITS REGULATION IN THE NON-LEADING (NON-WORKING) HAND IN WOMEN IN CONDITIONS OF HUNGER AND SATIETY

Pereverzev V.A.¹, Sikorsky A.V.¹, Blazhko A.S.¹, Evseev A.V.², Pravdivtsev V.A.², Welcome M.O.³, Razvodovsky Yu.E.⁴, Aleksandrov D.A.¹, Pereverzeva E.V.¹

¹Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus

²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

³Neil University of Nigeria, Plot 68, Research and Institutions Area, C-OO Cadastral Area, FCS, Jabi Airport Bypass, 240102, Abuja, Nigeria

⁴State Enterprise "Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus" 50, St. Leninsky Komsomol Boulevard, 230009, Grodno, Republic of Belarus

Abstract

Objective. To study the glucose content in whole capillary and whole venous blood (including the capillary-venous difference), obtained from the same hand (non-working, non-leading) in subjects to assess the state of their local mechanisms maintaining the proper level of glycemia under various physiological conditions (hunger and satiety).

Methods. The study was performed with the participation of 24 women aged 18-29 years who gave voluntarily informed written consent to participate in it. The study consisted in studying the level of glucose in the capillaries and the level of glucose in the veins in all 24 women under various physiological conditions: hunger (with relative functional rest and mental work on an empty stomach) and saturation (after oral intake of 75 g of glucose in conditions of relative functional rest). Each study involved from 1 to 3 subjects, as well as a doctor and a nurse. Before the start of the study, all respondents were placed a catheter in the median cubital vein of the non-working arm. The study was conducted on an empty stomach after 10-12 hours of overnight fasting. Capillary glucose and venous glucose were measured 11 times each: initially on an empty stomach (under conditions of relative functional rest and starvation); six times during mental work on an empty stomach after 1, 2, 3, 4, 5 and 6 hours from its beginning (in conditions of mental work and fasting); four times during an oral glucose tolerance test under conditions of relative functional rest and saturation (30, 60, 90 and 120 minutes after taking 75 g of glucose dissolved in 250 ml of water). In addition to determining the absolute indicators of capillary and venous glucose, additionally under the same conditions (relative functional rest and starvation; mental work and starvation; (relative functional rest and saturation), the capillary-venous difference was calculated to judge the state of local mechanisms for maintaining the proper level of glycemia.

Results. Analysis of the initial content of capillary and venous glucose in all 24 subjects on an empty stomach (under fasting conditions with relative functional rest) and its dynamics during mental work showed a decrease in glycemia by 0.05 mM ($p > 0.05$) -0.37 mM ($p < 0.05$) for capillary glucose and by 0.14 mM ($p > 0.05$) -0.30 mM ($p < 0.05$) for venous glucose, as well as in total for all 48 samples (24 samples of capillary glucose + 24 venous glucose sample) after: 1 h -0.13±0.10 mM ($p > 0.05$); 2 h -0.23±0.10 mM ($p < 0.05$); 3 h -0.12±0.10 mM ($p > 0.05$); 4 h -0.27±0.11 mM ($p < 0.05$); 5 h -0.33±0.11 mM ($p < 0.05$); 6 h -0.26±0.10 mM ($p < 0.05$) These results confirmed the well-known facts about the role of glucose as an energy substrate for the work of the central nervous system, the need for which increases significantly during mental work, and the possibilities of replenishing it during fasting are limited, which leads to a decrease in the level of glycemia significantly expressed after 2, 4, 5 and 6 h mental work on an

empty stomach. Analysis of all 264 cases of individual comparison of capillary glucose and venous glucose (24 comparisons/times \times 11 times = 264 cases of comparison) showed that the "GKAP<GVEN" variant significantly prevailed over the others: 2.04 times ($p<0.05$) over "GKAP>GVEN" and 7.71 times ($p<0.001$) over "GKAP=GVEN". The obtained facts indicate that in 61.7% of cases in the whole venous blood flowing from the non-working arm, the glucose content increases compared to the blood flowing to it ("GKAP<GVEN"), which allows us to consider the cells of this part of the body as before. an unknown, new source of endogenous glucose in the blood, providing an important local mechanism for maintaining the proper level of glycemia during fasting. The calculated contribution of this new source (the local mechanism of release of glucose into the blood from the cells of the non-working hand) in maintaining the proper level of glycemia ranged from 8.2% to 26.0% ($p<0.05$).

Conclusion. A significant decrease in the glucose content in the whole blood of young women was revealed during mental work on an empty stomach after 2.4-6 hours from its onset compared with the initial level of glycemia in the same subjects in a state of relative functional rest. An important local mechanism for maintaining the proper level of glycemia under various physiological conditions of a person has been established, which consists in the participation of cells (endotheliocytes and, possibly, others) of the non-working hand in it, as a new independent source (main and / or intermediate) of the supply of glucose into the blood during fasting, calculated whose contribution was 8.2-26.0% ($p<0.05$).

Keywords: glucose, glycemia, regulation, hunger, satiety, mental work

Введение

Уровень глюкозы в крови является очень важным и, в тоже время, достаточно лабильным показателем. Это обусловлено ведущей ролью углеводов (глюкозы) в энергетическом обеспечении жизнедеятельности всех клеток организма (и, прежде всего, нейронов и эритроцитов с общим вкладом в 50-60% при голодании), циркадном поступлении глюкозы в организм (с приёмом пищи) и в кровоток (всасывание из эпителиоцитов кишечника, реабсорбция из первичной мочи в почках или из печени в результате гликогенолиза и/или глюконеогенеза). Суточное поступление углеводов (глюкозы, полученной из них в результате гидролиза полисахаридов в кишечнике или путем преобразования других всосавшихся моносахаридов в печени) составляет в среднем около 250-400 г или 60-70% от всей массы поступивших органических веществ [1, 4, 10, 24]. Такое же количество глюкозы поступает в кровь и обменивается с тканями, т.е. 50-80 раз за сутки вся глюкоза крови (при её среднем количестве, принятом за 1 г/л или 5 г во всей крови) полностью обновляется. При условии равномерного поступления (в кровь) и утилизации (клетками) глюкозы скорость её обмена составит 174-278 мг/мин или 3,48-5,56% от её содержания во всей крови.

Кроме энергетической функции глюкоза имеет важное значение для пластических процессов в клетках [1, 2, 6, 24]. Она является основным источником субстратов для синтеза жирных кислот. Продукты распада глюкозы – α -кетокислоты – служат субстратом для синтеза заменимых гликогенных аминокислот (аланина, глутаминовой и аспарагиновой кислот и др.). УДФ-глюкуроновая кислота, синтезируемая из глюкозы в печени, связывает (обезвреживает) многие токсические соединения и способствует их удалению с желчью – антиоксидантная функция углеводов (глюкозы). Глюкуроновая кислота используется для синтеза гиалуроновой кислоты, хондритинсульфатов (структурная функция глюкозы), гепарина (противосвёртывающая функция). Рибоза и дезоксирибоза, образующиеся при пентозофосфатном окислении глюкозы, являются структурными компонентами мононуклеотидов (АМФ, ГМФ, ТМФ, УМФ, ЦМФ) и входят соответственно в состав олигонуклеотидов, коферментов (ФМН, ФАД, НАД+, НАДФ+), нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), а также в состав макроэргических соединений (АТФ, ГТФ) и вторичных мессенджеров (цАМФ, цГМФ). Отсюда такие важнейшие функции глюкозы (вернее рибозы и дезоксирибозы, получаемых из неё) как: регуляторная – активности ферментов через их коферментную часть, регуляции всех видов энергетических процессов в клетках в составе макроэргических соединений; генетической памяти – хранения и передачи информации, её преобразования в составе нуклеотидов ДНК и РНК. Вышеперечисленные столь важные функции глюкозы и органических веществ, получаемых из неё или с её участием, в организме, высокая скорость обмена глюкозы и её метаболитов между кровью и тканями определяют необходимость постоянного контроля уровня гликемии. Содержание глюкозы в крови при этом выступает одновременно как регулируемым параметром со стороны эндокринной и нервной систем, так и регулирующим фактором функциональной и секреторной активности этих же систем [4, 6, 10, 24].

Обычно количество глюкозы, поступающей в системный кровоток и выводящейся из него в ткани, согласовано между собой и регулируется многими факторами и механизмами: самим этим моносахаридом, употреблением пищи или отказом от неё, умственной и/или физической активностью, влиянием гормонов и нейромедиаторов [1, 2, 4-6, 10, 13, 16, 17, 20, 24]. Поступление глюкозы в кровоток возможно из экзогенных источников (пищи) или из её эндогенных запасов в виде гликогена (из гепатоцитов, а также за счёт эндогенного синтеза в печени, почках и кишечнике). Отток глюкозы из крови в ткани связан с её непрерывной утилизацией клетками нервной системы, мозгового вещества почек и эритроцитами (составляющий суммарно в условиях голодания около 70-80%) и переменной утилизацией другими клетками (мышечными, жировыми, гепатоцитами и пр. с долей 20-30% при голодании и до 70% от суточного поступления при полноценном питании), включающей не только использование этого моносахарида для образования энергии (анаэробный и аэробный гликолиз) и синтеза других веществ (триглицеридов, аминокислот, нуклеотидов и др.), но и депонирование в виде гликогена (в печени для всего организма, в мышцах и клетках нервной системы для них самих). Путём согласования между поступлением глюкозы в кровоток и её оттоком в ткани поддерживается системный баланс глюкозы с целью предотвращения прежде всего гипогликемии (в меньшей степени гипергликемии) и обеспечения непрерывной поставки глюкозы к головному мозгу.

Выраженная гипергликемия у здорового человека обычно имеет место в течение 30-90 мин. после приёма пищи, особенно, богатой углеводами [1, 2, 4-6, 10, 16, 17, 20, 24]. Она обусловлена высокой скоростью поступления экзогенной глюкозы в кровоток и зависит от биодоступности глюкозы в пище, скорости переваривания полисахаридов и всасывания продуктов их гидролиза в кишечнике. При всасывании экзогенной глюкозы её эндогенная продукция угнетается, а скорость утилизации в печени и мышцах (гликолиз и гликогенез), жировой ткани (гликолиз и липогенез) повышается [2, 10]. Этот процесс запускается самой глюкозой за счёт метаболической регуляции (активация глюкокиназы сначала в β -клетках поджелудочной железы и выделения инсулина при уровне гликемии 4,45 ммоль/л и выше, затем в гепатоцитах и синтеза в них гликогена при гликемии $\geq 6,7$ ммоль/л), поддерживается активностью парасимпатической нервной системы и существенно усиливается инсулином. Если уровень гликемии превысит порог в 8-10 ммоль/л глюкоза может кратковременно появиться в значительных количествах в конечной моче [4, 6, 10, 24]. В результате всех вышеперечисленных процессов содержание глюкозы в крови возвращается к её нормальному содержанию. Это действие самой глюкозы (на β -клетки, гепатоциты, эпителиоциты почек), а также ацетилхолина и инсулина, направленное на понижение (нормализацию) высокого уровня гликемии, получило название «регуляторное влияние» или «регуляторный механизм (влияния)» [4, 6, 10, 24].

Голодание – состояние, связанное с использованием эндогенных источников энергии и питательных веществ [1, 24]. Оно может быть обусловлено отсутствием приёма пищи 6 и более часов и/или активным состоянием человека (его трудовой деятельностью и резко возросшими энергетическими запросами организма). У здорового взрослого человека натощак через 8-10 ч ночного голодания (так называемом «физиологическом постабсорбтивном состоянии») уровень гликемии составляет в среднем около 5 ммоль/л при его колебаниях от 3,3 ммоль/л до 5,5 ммоль/л – нормогликемия [1, 2, 4, 6, 10, 24]. В условиях физиологического голодания (натощак, через 8-10 ч до 16 ч после приёма пищи) скорость синтеза эндогенной глюкозы и её использования тканями примерно одинакова и составляет в среднем около $2,2 \pm 0,4$ мг/кг в минуту (154 ± 28 мг/мин для человека массой 70 кг). Для младенцев этот показатель в 3 раза выше частично за счёт большего веса головного мозга у них. Единственным источником поступления глюкозы в кровь при голодании является её эндогенное образование за счёт двух процессов: гликогенолиза в печени и глюконеогенеза, прежде всего, в гепатоцитах и в меньшей степени в клетках почек и тонкого кишечника. В печени запасы гликогена, который может быть мобилизован в кровоток, не велики и составляют в среднем около 70 г (25-150 г), что может поддерживать достаточный уровень гликемии не более 8 ч в условиях физиологического постабсорбционного состояния [4, 10]. При более длительном голодании роль гликогенолиза в поддержании гликемии понижается, а глюконеогенеза постоянно нарастает [2, 10]. В условиях функциональной нагрузки (трудовой деятельности) потребность в глюкозе со стороны работающих органов (головного и спинного мозга, скелетных и сердечной мышц) существенно нарастают по сравнению с постабсорбтивным состоянием в покое [1, 2, 4, 10]. Соответственно существенно сокращается длительность вклада гликогенолиза и увеличивается роль глюконеогенеза в поддержании должного уровня гликемии, который повышается по сравнению с аналогичными показателями содержания глюкозы крови в покое.

Сохранение должного уровня гликемии в условиях покоя при голодании и/или при функциональной активности обеспечивается контррегуляторными механизмами, направленными

на предупреждение гипогликемии, а при её возникновении на повышение содержания глюкозы в крови. Контррегуляторные механизмы влияния включают действие самой глюкозы (снижение её содержания тормозит образование гликогена в печени и выделение инсулина, а также стимулирует выделение контринсулярных гормонов), торможение секреции инсулина (1-й эндокринный механизм защиты от гипогликемии), повышением активности симпатической нервной системы и концентрации ряда гормонов (глюкагона, адреналина, кортизола, соматотропина).

Следовательно, сама глюкоза выступает в качестве как регуляторного (при повышении её содержания в крови), так и контррегуляторного (при снижении её содержания) фактора в регуляции уровня гликемии [1, 2, 4, 10, 17, 24]. Глюкоза – гидрофильная молекула, поэтому она не может пассивно диффундировать через билипидную мембрану в клетку [28, 29]. Она переносится через мембрану в клетку или из клетки с участием белков-транспортёров (переносчиков глюкозы) или через механизм экзоцитоза [2, 4-6, 8, 10, 12, 13, 15, 16, 20, 24, 26, 28, 29, 30]. Существует две основные группы переносчиков глюкозы. Первая группа белков-транспортёров глюкозы – это натрий зависимые переносчики (SGLT – от англ. Sodium-GLucose-Transporter). Выделяют шесть типов этих транспортёров глюкозы. Наиболее изученными из натрий зависимых переносчиков глюкозы являются SGLT-1 и SGLT-2. SGLT-1 располагается на апикальной мембране эпителиальных клеток кишечника или проксимальных прямых канальцев в почках и обеспечивает совместный транспорт (из просвета кишечника или канальца) внутрь них натрия, глюкозы и воды. Его вклад в абсорбцию глюкозы через апикальную мембрану эритроцитов в кишечнике является основным, а в реабсорбции глюкозы в почках не превышает 10% (2-10%). Основной вклад (90-98%) в реабсорбцию профильтрованной глюкозы (а это примерно 144 г/сутки) в почках вносит другой тип переносчика – SGLT-2. Вторая группа переносчиков глюкозы семейства «GLUT» (от англ. GLucose-Transporter) использует преимущественно механизм облегчённой диффузии для транспорта гексоз (прежде всего, глюкозы) и других малых молекул (миоинозитола, уратов и пр.) через клеточную мембрану нередко в обоих направлениях (в клетку и/или из неё), а также через внутриклеточные мембраны. В настоящее время описаны 14 видов этих переносчиков GLUT-1 – GLUT-14.

Таким образом, активность механизмов регуляции гликемии на местном уровне зависит от содержания глюкозы в крови, состояния её белков-переносчиков и метаболизма данного моносахарида в клетках [2, 4-6, 8, 10, 13, 15, 16, 20, 24, 28, 29]. Комплексным показателем, отражающим активность этих местных механизмов регуляции обмена глюкозы в конкретных органах или областях тела, является артериовенозная (или капиллярно-венозная) разница в содержании глюкозы в крови, притекающей и оттекающей от них. Важно отметить, что за этой увлечённостью молекулярными механизмами транспорта глюкозы на уровне клеточных мембран в таких органах как печень, почки, ЖКТ, ЦНС остаются нераскрытыми местные механизмы регуляции её обмена в других областях тела (например, конечностей – рук или ног), клетки которых, согласно наших предварительных исследований [7], могут выступать в качестве нового эндогенного источника поддержания должного уровня гликемии при голодании или УР натошак.

Целью исследования явилось изучение содержания глюкозы в цельной капиллярной и цельной венозной крови ($G_{\text{КАП}}$ и $G_{\text{ВЕН}}$ соответственно) и капиллярно-венозной разницы ($G_{\text{КАП-ВЕН}}$), полученной из одной и той же руки (не рабочей, не ведущей) у испытуемых для оценки состояния у них местных механизмов поддержания должного уровня гликемии при различных физиологических состояниях (голода и насыщения).

Методика

Исследование выполнено с участием 24 женщин возрастом 18-29 лет. Все молодые респондентки, согласившиеся участвовать в исследовании, заполняли анкету «Информированное согласие, утверждённую Комитетом по биомедицинской этике УО «БГМУ». Исследование заключалось в изучении у всех 24 женщин $G_{\text{КАП}}$, $G_{\text{ВЕН}}$ и содержания в сыворотке (плазме, лишенной фибриногена и др. белков свёртывающей системы) венозной крови ряда гормонов при различных физиологических состояниях: голода (при относительном функциональном покое /ОФП/ и активной умственной работе /УР/ натошак) и насыщения (после перорального приёма 75 г глюкозы в условиях ОФП). В каждом исследовании участвовало от 1 до 3 испытуемых, а также врач (А.С. Блажко) и медицинская сестра. Перед началом исследования всем респонденткам ставился катетер в срединную локтевую вену нерабочей руки. Исследование проводилось натошак после 10-12 ч. ночного голодания и получения предварительно (за 1-2 недели) письменного информированного согласия испытуемых на добровольное участие в нём.

Исследование начиналось в 8.00-9.00 и заканчивалось в 16.00-17.00 соответственно. Ход исследования: первый этап – забор у испытуемых в состоянии ОФП цельной капиллярной крови и определение в ней глюкозы ($G_{КАП}$), затем первый забор цельной венозной крови в объёме не менее 10 мл для определения $G_{ВЕН}$ и получения сыворотки из неё для дальнейшего определения в ней ряда гормонов. Второй этап – длительная УР натощак, при этом у испытуемых ежедневно (через 1, 2, 3, 4 и 5 ч.) определяли $G_{КАП}$ и $G_{ВЕН}$ (забор 0,5 мл цельной венозной крови). Через 6 ч. УР (16-18 ч. голодания) определяли $G_{КАП}$ и $G_{ВЕН}$, а также некоторые гормоны в сыворотке венозной крови (10 мл). Третий этап – начинался с приёма 75 г глюкозы, растворенной в 200-250 мл воды, сразу после 7 определения $G_{ВЕН}$ (точка отсчёта /нулевая/ времени при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе /ПТТГ/ в условиях ОФП). Затем через 30, 60, 90 и 120 мин. определяли $G_{КАП}$ и $G_{ВЕН}$, а через 60 и 120 мин. забранные порции венозной крови были большего объёма (не менее 10 мл) для получения из неё сыворотки для определения в ней некоторых гормонов. Измерение уровня гликемии проводилось глюкозооксидазным методом с амперометрической детекцией при помощи системы контроля уровня глюкозы в 1-3 мкл крови «Rightest GM100» (фирмы «Bionime», Швейцария) с точностью до 0,1 мМ. Кроме определения абсолютных показателей $G_{КАП}$ и $G_{ВЕН}$ дополнительно рассчитывали капиллярно-венозную разницу ($G_{КАП}-G_{ВЕН}$) для суждения о состоянии местной регуляции гликемии. Положительные значения $G_{КАП}-G_{ВЕН}$ рассматривалось как свидетельство использования (потребления) глюкозы клетками тканей нерабочей руки. Отрицательные значения $G_{КАП}-G_{ВЕН}$ рассматривалось как свидетельство поступления глюкозы из клеток тканей нерабочей руки в кровь.

УР у всех испытуемых была однотипной и заключалось в выполнении тестов на внимание, мышление и память и заполнении анкет, отражающих психоэмоциональное состояние респонденток, ежедневно (6 раз по 25 мин.) сразу после забора крови из вены. Вторые 30 мин. (также 6 раз) каждая испытуемая изучала медицинские научные тексты и отвечала на вопросы по их содержанию.

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа [3]. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы «STATISTICA 10», серийный номер (SN) BXXR207F383402FA-V (разработчик - StatSoft.Inc). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, а также показатели асимметрии и эксцесса. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (SD) и стандартных ошибок средних величин (m). Сравнение показателей двух независимых групп проводили с помощью параметрического t -критерия Стьюдента. Сравнение количественных показателей между двумя зависимыми показателями у молодых женщин при различных физиологических состояниях (ОФП натощак, УР натощак или после приёма глюкозы) проводили при помощи t -критерия Стьюдента. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений, долей в процентах (C в %), а также долей в виде $KВ$ (C_{KB}) с рассчитанными для них ошибками (ошибками долей $/m_c/$ и ошибками коэффициентов вариации $/m_{KB}/$). Сравнение абсолютных значений номинальных данных проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера (при общем числе наблюдений 5 и более в каждой выборке) при помощи электронного калькулятора в программе «Медстатистика.ру». Оценка различий между двумя долями (20-80%) проводилась с помощью t -критерия, который сравнивался с его критическими значениями для выбранного числа наблюдений, или же путём сравнения C_{KB} (долей менее 20%) распределения признака и их ошибок в двух независимых выборках или к нулевой гипотезе на основании следующего алгебраического выражения неравенства [3]: $(C_{KB1}-C_{KB2})/(\sqrt{\{m_{KB1}^2+m_{KB2}^2\}}) > (3+6/(N-4))$, где N – число испытуемых в меньшей выборке. При выполнении неравенства, т.е. когда левая половина была больше правой, различия считались значимыми. Полученные результаты принимались как значимые при $p \leq 0,05$ или выполнении неравенства: $(C_{KB1} - C_{KB2})/(\sqrt{\{m_{KB1}^2+m_{KB2}^2\}}) > (3+6/(N-4))$ [3].

Результаты исследования

Анализ $G_{КАП}$ и $G_{ВЕН}$ всех 24 испытуемых натощак (в условиях голодания при ОФП) показал, что у большинства из них (у 20 респонденток) оно находилось в пределах физиологической нормы, а в 4-х случаях имело место нарушение гликемии натощак. Во время УР содержание глюкозы в крови понижалось на 0,05 мМ ($p > 0,05$) – 0,37 мМ ($p < 0,05$) для $G_{КАП}$ (табл. 1) и на 0,14 мМ ($p > 0,05$) - 0,30 мМ ($p < 0,05$) для $G_{ВЕН}$ (табл. 1). Суммарно по всем 48 образцам (24 образца $G_{КАП}$ + 24 образца $G_{ВЕН}$)

это понижение уровня гликемии составило у женщин после начала УР через: 1 ч. $-0,13 \pm 0,10$ мМ ($p > 0,05$); 2 ч. $-0,23 \pm 0,10$ мМ ($p < 0,05$); 3 ч. $-0,12 \pm 0,10$ мМ ($p > 0,05$); 4 ч. $-0,27 \pm 0,11$ мМ ($p < 0,05$); 5 ч. $-0,33 \pm 0,11$ мМ ($p < 0,05$); 6 ч. $-0,26 \pm 0,10$ мМ ($p < 0,05$). Это подтверждает известные факты [1, 2, 5, 10, 24] о роли глюкозы как энергетического субстрата для работы ЦНС, потребность в котором существенно нарастает (на 40-100%) во время умственной деятельности, а возможности её восполнения ограничены, что и приводит к снижению уровня гликемии достоверно выраженному через 2, 4, 5 и 6 ч. УР натошак.

В качестве источников поступления глюкозы в кровь рассматриваются: пищеварительная система в течение первых 6-ти часов после приёма пищи за счёт извлечения глюкозы из неё; печень через 6 и более часов голодания; печень и почки в равной степени при голодании более 18 ч. [4, 10, 24]. Печень рассматривается как орган депо глюкозы, запасаемой в виде гликогена, и мобилизуемой из неё при голодании за счет активации ферментов гликогенолиза. Кроме того, в печени активно протекает процесс глюконеогенеза, в результате которого глюкоза, образующаяся из других органических веществ, может поступать в кровь. Почки рассматриваются не только как орган возврата глюкозы в кровь из первичной мочи, но и как орган глюконеогенеза, который вместе с печенью обеспечивает потребности организма (прежде всего, эпителиоцитов мозгового вещества самих почек, нейронов и эритроцитов) в глюкозе. В ранее опубликованной нами работе [7], выполненных при участии 13 молодых женщин, были представлены данные о возможном участии в этом процессе (восполнения уровня гликемии при голодании) клеток тканей нерабочей руки. Подтверждением этому новому факту являются результаты и настоящего исследования при учёте индивидуального сопоставления содержания глюкозы в цельной капиллярной и венозной крови у каждой испытуемой, проведенные 11 раз и представленные в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Капиллярно-венозная разница содержания глюкозы цельной крови ($\Gamma_{\text{КАП}} - \Gamma_{\text{ВЕН}}$) нерабочей руки у женщин при разных функциональных состояниях и рассчитанный вклад в поддержание должного уровня гликемии (РВвПДУГ)

Функциональное состояние	Содержание глюкозы в цельной крови (мМ)				РВвПДУГ в:	
	$\Gamma_{\text{КАП}}$ М	$\Gamma_{\text{ВЕН}}$ М	$\Gamma_{\text{КАП}} - \Gamma_{\text{ВЕН}}$ М \pm m	Вклад в $\uparrow\downarrow$ (Δ от КАП)	абсолютных значений	процентах
1. ОФП натошак (10-12 ч. голодания)	4,72	5,10	$-0,38 \pm 0,17^*$	$\uparrow 8,05\% ^*$	31 мг/мин*	20,1% *
2.1. через 1 ч. УР (11-13 ч. голодания)	4,61	4,96	$-0,35 \pm 0,11^*$	$\uparrow 7,59\% ^*$	28 мг/мин*	12,1% *
2.2. через 2 ч. УР (12-14 ч. голодания)	4,55	4,81	$-0,26 \pm 0,12^*$	$\uparrow 5,71\% ^*$	21 мг/мин*	9,1% *
2.3. через 3 ч. УР (13-15 ч. голодания)	4,67	4,91	$-0,24 \pm 0,11^*$	$\uparrow 5,14\% ^*$	19 мг/мин*	8,2% *
2.4. через 4 ч. УР (14-16 ч. голодания)	4,48	4,80	$-0,32 \pm 0,14^*$	$\uparrow 7,14\% ^*$	26 мг/мин*	11,3% *
2.5. через 5 ч. УР (15-17 ч. голодания)	4,35	4,82	$-0,47 \pm 0,15^*$	$\uparrow 10,8\% ^*$	38 мг/мин*	16,5% *
2.6. через 6 ч. УР (16-18 ч. голодания)	4,51	4,80	$-0,29 \pm 0,09^*$	$\uparrow 6,45\% ^*$	24 мг/мин*	10,4% *
3.1. ОФП, 30 мин. после приёма глюкозы	7,89	7,86	$+0,03 \pm 0,28$	$\downarrow 0,38\%$	2,4 мг/мин	1,6%
3.2. ОФП, 60 мин. после приёма глюкозы	8,57	8,83	$-0,26 \pm 0,17$	$\uparrow 3,03\%$	21 мг/мин	13,6%
3.3. ОФП, 90 мин. после приёма глюкозы	7,54	7,60	$-0,06 \pm 0,16$	$\uparrow 0,80\%$	4,9 мг/мин	3,2%
3.4. ОФП, 120 мин. после приёма глюкозы	6,64	7,13	$-0,49 \pm 0,20^*$	$\uparrow 7,38\% ^*$	40 мг/мин*	26,0% *

Примечание – * – различия достоверны $/p < 0,05/$ между связанными показателями внутри каждой подгруппы (от 1 до 3.4.); ОФП – относительный функциональный покой; УР – умственная работа; Гл – глюкоза; Гол-я – голодания; формула для расчёта РВ: $\text{РВ} = \text{КАП} - \text{ВЕН} (\text{ммоль/л}) \times \text{молекулярная масса глюкозы} (180 \text{ мг/ммоль}) \times \text{О} (\text{объём крови, протекающий через верхние конечности, при ОФП и УР он равен } 0,45 \text{ л/мин})$; $\text{РВ}_{\text{ОФП}} = 0,38 \text{ ммоль/л} \times 180 \text{ мг/ммоль} \times 0,45 \text{ л/мин} = 31 \text{ мг/мин}$; РВ в ПДУГ (% от потребления) в состоянии ОФП рассчитывался согласно рекомендаций [4, 10, 24] от средних значений в 154 мг/мин потребления глюкозы, а при умственной работе – 231 мг/мин

Сравнительный индивидуальный анализ капиллярно-венозной разницы гликемии позволил рассчитать вклад клеток нерабочей руки в поддержание уровня глюкозы в венозной крови по сравнению с капиллярной и в её потребление организмом при разных функциональных состояниях. Если допустить, что верхние конечности получают 9% минутного объёма кровотока [74] или 450 мл цельной крови ($5000 \text{ мл/мин} \times 0,09 = 450 \text{ мл/мин}$), то выход глюкозы в кровь у молодых женщин в среднем по всей группе в состоянии относительного функционального покоя составил 31 мг/мин, а её вклад в повышение венозной гликемии по сравнению с капиллярной был равен 8,1% (табл. 1). Известно [4, 10, 24], что в условиях физиологического покоя натошак (через

10-16 ч. после приёма пищи) скорость синтеза эндогенной глюкозы и её использования тканями примерно одинакова и составляет в среднем около $2,2 \pm 0,4$ мг/кг в минуту (154 ± 28 мг/мин для человека массой 70 кг). Учитывая приведенные выше факты о поступлении эндогенной глюкозы в кровь из клеток нерабочей руки (31 мг/мин) и данные научных источников [4, 10, 24], можно утверждать, что их вклад в поддержание уровня гликемии натощак в состоянии функционального покоя составил у молодых женщин в среднем $20,1 \pm 8,9\%$. Подобная картина отмечена на всём протяжении голодания молодых женщин, как во время относительного функционального покоя, так и при УР. Таким образом, одним из источников поступления глюкозы в кровь у большинства испытуемых во время голодания и работы натощак являются клетки тканей верхних конечностей, вероятнее всего: эндотелиоциты сосудов (как основной и/или промежуточный источник); возможно, эпителиоциты кожи или другие клетки. После перорального приёма 75 г глюкозы в течение первых полутора часов достоверных различий в капиллярно-венозной разнице гликемии из нерабочей руки не было выявлено, так как основным источником её поступления в кровь и развития постпрандиальной гипергликемии становился ЖКТ. Через 120 мин. после приёма глюкозы вклад клеток верхних конечностей в повышение содержания глюкозы в венозной крови и её потребления организмом восстанавливались до прежних величин 7,38% и 26,0% соответственно.

Суммарные результаты 264 сопоставлений капиллярно-венозная разницы гликемий в условиях голодания при ОФП, УР натощак (интенсивного использования глюкозы ЦНС) и проведения ПТТГ показывают (табл. 2), что в 163 случаях (или $61,7 \pm 3,0\%$; $t=20,567$; $p<0,001$) источником глюкозы для поступления в кровь являются у человека клетки тканей верхних конечностей (эндотелиоциты сосудов и, возможно, другие), что предполагает участие в этом процессе гораздо большего числа клеток, а не только гепатоцитов, энтероцитов тонкого кишечника или эпителиоцитов почечных канальцев.

Таблица 2. Распределение различных соотношений между содержаниями глюкозы в цельной капиллярной и цельной венозной кровью, забранной из нерабочей руки у молодых женщин, при различных функциональных состояниях

Функциональное состояние (ФС)	Распределение ССГ у молодых женщин				— $p<0,05$ различия достоверны по t-критерию
	АЗС	Удельный вес случаев, % от N			
	N; П+P+V	П в % $C \pm m_{C(KB)}$	P в % $C \pm m_{C(KB)}$	V в % $C \pm m_{C(KB)}$	
1) относительный функциональный покой (ОФП) натощак(10-12 ч. голодания)	24 8+1+15	$33,3 \pm 9,8$ $33,3 \pm (5,3)$	$4,2 \pm 4,2$ $4,2 \pm (0,6)$	$62,5 \pm 11,1$ $62,5 \pm (12,0)$	
2) длительная (6-и часовая) умственная работа (УР) натощак	144 38+9+97	$26,4 \pm 3,7$ $26,4 \pm (1,7)$	$6,2 \pm 2,0$ $6,2 \pm (0,4)$	$67,4 \pm 3,9$ $67,4 \pm (5,5)$	
3) прием 75 г кристаллической глюкозы, растворенной в 250 мл воды	96 34+11+51	$35,4 \pm 4,9$ $35,4 \pm (2,9)$	$11,5 \pm 3,3$ $11,5 \pm (0,8)$	$53,1 \pm 5,1$ $53,1 \pm (4,8)$	
4) ОФП + шестичасовая УР натощак (16-18 ч. голодания)	168 46+10+112	$27,4 \pm 3,4$ $27,4 \pm (1,6)$	$5,9 \pm 1,8$ $5,9 \pm (0,3)$	$66,7 \pm 3,6$ $66,7 \pm (5,0)$	
5) ОФП + шести часовая УР натощак + приём 75 г глюкозы	264 80+21+163	$30,3 \pm 2,8$ $30,3 \pm (1,4)$	$8,0 \pm 1,7$ $8,0 \pm (0,4)$	$61,7 \pm 3,0$ $61,7 \pm (3,6)$	
(—) — различия достоверны между показателями удельного веса обмена глюкозы при разных ФС по t-критерию Стьюдента ($p \leq 0,05$) для случаев КАП<ВЕН (Выделения глюкозы в кровь); а также по коэффициенту вариации для случаев КАП=ВЕН (Равновесия).	1	2		1	2

Примечание: ССГ – сопоставления содержания глюкозы; АЗС – абсолютные значения случаев; N – число случаев ССГ в цельной капиллярной крови (КАП) и цельной венозной крови (ВЕН) при каждом ФС; П (Потребление) – число случаев, когда содержание глюкозы выше в цельной капиллярной крови (КАП>ВЕН), т.е. имеет место Потребление глюкозы клетками из крови; В (Выделение) – число случаев, когда содержание глюкозы выше в цельной венозной крови (КАП<ВЕН), т.е. имеет место Выделение глюкозы в кровь; Р (Равновесие) – число случаев, когда содержание глюкозы в оттекающей цельной венозной крови и в цельной капиллярной крови одинаково (КАП=ВЕН), т.е. между потреблением и выделением глюкозы клетками нерабочей руки и кровью имеется равновесие

Рассчитанный вклад этих клеток нерабочих верхних конечностей в поддержании должного уровня гликемии и использование глюкозы тканями составляет $8,2-26,0\%$.

Анализ всех 264 случаев индивидуального сопоставления содержания $\Gamma_{\text{КАП}}$ и $\Gamma_{\text{ВЕН}}$ показал, что вариант « $\Gamma_{\text{КАП}} < \Gamma_{\text{ВЕН}}$ » достоверно преобладал над другими: в 2,04 раза над « $\Gamma_{\text{КАП}} > \Gamma_{\text{ВЕН}}$ » и в 7,71 раза над « $\Gamma_{\text{КАП}} = \Gamma_{\text{ВЕН}}$ » (табл. 2). Полученные факты свидетельствуют о том, что в 61,7% случаев в цельной венозной крови, оттекающей от нерабочей руки, содержание глюкозы возрастает по сравнению с притекающей к ней кровью (« $\Gamma_{\text{КАП}} < \Gamma_{\text{ВЕН}}$ »). Это позволяет утверждать, что клетки нерабочей руки в 61,7% случаев являются источником поступления глюкозы в кровь. В зависимости от функционального состояния организма молодых женщин, распределения случаев поступления глюкозы в кровь (« $\Gamma_{\text{КАП}} < \Gamma_{\text{ВЕН}}$ ») и равновесия между её поступлением и потреблением (« $\Gamma_{\text{КАП}} = \Gamma_{\text{ВЕН}}$ ») изменяются в противоположных направлениях (табл. 2). Максимальные различия между этими показателями в 14,9 раза ($p < 0,001$) имеют место во время относительного функционального покоя натошак, а минимальные в 4,6 раза после приёма 75 г глюкозы во время проведения ПТТГ (табл. 2).

Таким образом, на основе 264 сопоставлений капиллярно-венозной разницы гликемий (из нерабочей руки у 24 респонденток) показано наличие в 61,7% случаев ($t=20,567$; $p < 0,001$) ранее неизвестного источника поступления эндогенной глюкозы в кровь, обеспечивающего новый местный механизм поддержания должного уровня гликемии при голодании. Таковым новым источником являются у человека клетки тканей верхних конечностей (эндотелиоциты сосудов и/или другие), а не только хорошо известные гепатоциты, энтероциты тонкого кишечника или эпителиоциты почек. Рассчитанный вклад этого нового источника (местного механизма выделения глюкозы в кровь из клеток нерабочей руки) в поддержании должного уровня гликемии составляет 8,2-26,0% ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов исследования

Учитывая представленные доказательства достаточного весомого (от 8,2% до 26,0%) вклада клеток тканей верхних конечностей в поддержании должного уровня гликемии при ОФП и УР в качестве источника глюкозы (табл. 1), сопоставимого с вкладом печени и почек, закономерно встаёт вопрос об участии в этом конкретных видов клеток. Хорошо известные факты [2, 4-6, 8, 10, 11, 24] о путях и механизмах обмена глюкозы в организме и крови позволяют утверждать об участии в них эпителиоцитов кишечника, печени, почек и эндотелиоцитов сосудов (рис), которые являются как источниками поступления глюкозы в кровь, так и удаления её из крови. Это обусловлено следующими фактами. Во-первых, для однослойных эпителиев (например, призматического эпителия слизистой оболочки тонкого кишечника, призматического и кубического эпителиев почечных канальцев, эндотелиоцитов), а также гепатоцитов характерна высокая проницаемость их мембран (как апикальной, так и базальной) для глюкозы за счёт наличия в их мембранах соответствующих белков-транспортёров семейства SGLT₁₋₆ (от англ. Sodium-GLucose-coTransporter) и GLUT₁₋₁₄ (от англ. GLUcose-Transporter) [4, 6, 8, 10, 15, 16, 20, 24, 28, 29]. Во-вторых, движение глюкозы в эндотелиоцитах может происходить в противоположных направлениях по отношению к крови: поступать в кровь (например, через эндотелиоциты в сосудах кишечника и почек) или удаляться из крови (через эндотелиоциты в сосудах головного мозга, скелетных мышц или других органов). В-третьих, поступление глюкозы и её выход из эндотелиоцитов в кровь или в межклеточное пространство происходит в основном унипортом с участием белков семейства GLUT₁₋₅ (ГЛЮТ₁₋₅) [8, 11]. Эти белки-транспортёры являются для глюкозы двусторонне проходимыми каналами и направление её движения определяется, прежде всего, концентрацией этого моносахарида в плазме крови, в клетках (эндотелиоцитах) и вне их. В-четвертых, эндотелиоциты способны запасать глюкозу в виде гликогена, а их общая масса от 1 до 1,8 кг сопоставима с массой печени [11].

Следует отметить, что метаболизм глюкозы имеет основополагающее значение для функции эндотелиальных клеток (рис.), выступая в качестве основного источника для выработки энергии, синтеза основных биомолекул и окислительно-восстановительного гомеостаза. Метаболизм эндотелиальных клеток имеет решающее значение для прорастания сосудов и служит движущей силой ангиогенеза [18]. Помимо гликолиза, окислительного фосфорилирования, метаболизма глутамина и окисления жирных кислот [26], эндотелиальные клетки запасают и катаболизируют гликоген, необходимый для быстрого поддержания функций эндотелия при физиологических и патологических стимулах (диабет, рак). Интересно, что переключение метаболических процессов предшествует функциональным изменениям и патологическим состояниям в эндотелиальных клетках [12, 13, 15, 20, 30]. Хотя основным источником АТФ в эндотелиальных клетках является аэробный гликолиз [26], данные убедительно указывают на то, что хранение и расщепление гликогена может играть решающую роль при функциональных или патологических состояниях.

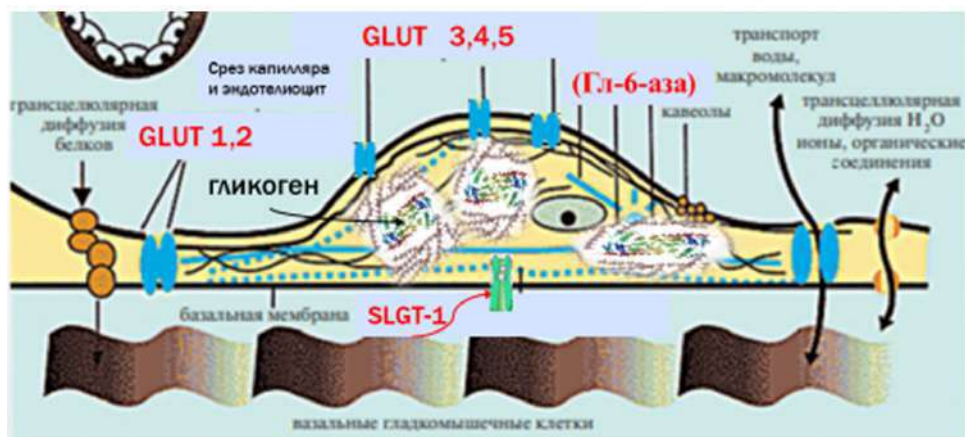


Рис. Эндотелиоциты и их участие в обмене глюкозы

Действительно, переносчики глюкозы – GLUT1, GLUT4 [26], GLUT3 [20] высоко экспрессируются в эндотелиальных клетках. Gaudreault N и соавт. (2004) сообщили об экспрессии GLUT-1, -2, -3, -4 и -5 на апикальной стороне эндотелиальных клеток, тогда как SGLT-1 преимущественно располагался на аблюминальной (базолатеральной) стороне. Однако следует отметить, что GLUT3 преимущественно экспрессируется на базолатеральной стороне. Экспрессия этих переносчиков глюкозы в значительной степени зависит от физиологического состояния и развития заболевания. Например, Gaudreault N, et al. (2004) показали, что длительная гипергликемия, вызванная введением стрептозотоцина у животных, значительно подавляет GLUT-1, 3, 4 и 5, в то же время повышая регуляцию GLUT-2, оставляя SGLT-1 неизменным [15]. Напротив, Knott RM и соавт. (1996) продемонстрировали, что одно часовое воздействие на эндотелиальные клетки глюкозы в концентрации 5 мМ приводит к повышению уровня экспрессии GLUT-3.

Синтез и хранение гликогена в эндотелиальных клетках, вероятно, впервые были продемонстрированы Numano F, et al. (1974) and Takeuchi T, Miyayama H (1973). Активность гликогенсинтазы и фосфорилазы в цитоплазматическом матриксе эндотелия была продемонстрирована Atemiua T (1983) в гребешковом капилляре цыпленка, что указывает на роль эндотелиальных клеток в гликогенезе и гликогенолизе [12]. Аналогичные данные о метаболизме глюкозы в эндотелиальных клетках сосудов представлены Yokota C, Okuda Y (2002). Кроме того, глюкозо-6-фосфатаза, фермент, обнаруженный в основном в печени и почках, играет важную роль в обеспечении глюкозы в периоды голодания. Хотя информация скудна, предполагается, что глюкозо-6-фосфатаза экспрессируется в эндотелиальных клетках [14, 19]. Хотя механизмы контроля эндотелиального метаболизма глюкозы точно не известны, данные свидетельствуют о том, что гликогенин, аутоглюкозилирующий белок, участвует в инициации биосинтеза гликогена. Самоглюкозилирование приводит к образованию олигосахаридной цепи, которая, будучи достаточно длинной, поддерживает действие гликогенсинтазы по ее удлинению и формированию зрелой молекулы гликогена [21, 22, 25]. Интересно, что гликогенин коэкспрессируется с GLUT3, что позволяет клеткам, запасаящим гликоген, достаточно эффективно обменивать глюкозу в соответствии с преобладающими метаболическими потребностями синтеза или деградации гликогена [17]. Таким образом, функция гликогенина зависит от эффективного поглощения глюкозы [17]. Таким образом, глюкоза крови может выступать в качестве регулятора синтеза или деградации гликогена в эндотелиоцитах, а они в свою очередь в качестве такового (регулятора) для уровня гликемии. Полученные нами результаты о повышенном уровне $\Gamma_{\text{вен}}$ по сравнению с $\Gamma_{\text{кап}}$ в 61,7% случаев сопоставления этих показателей крови, забранной из нерабочей руки и исключающей влияние гепатоцитов, энтероцитов, нефроцитов, подтверждают факт участия эндотелиоцитов (как основного или промежуточного звена) сосудов нерабочей руки в регуляции должного уровня гликемии в зависимости от физиологического состояния организма человека (табл. 1, 2).

Таким образом, установлен ещё один важный местный механизм поддержания должного уровня гликемии при различных физиологических состояниях человека, заключающийся в участии в нём клеток (эндотелиоцитов сосудов нерабочих конечностей /рук/), как нового независимого источника (основного и/или промежуточного) поступления глюкозы в кровь при голодании в состоянии ОФП и функциональной активности (УР).

Выводы

1. Выявлено достоверное снижение содержания глюкозы в цельной крови молодых женщин при умственной работе натощак через 2, 4-6 ч. после её начала по сравнению с исходным уровнем гликемии у этих же испытуемых в состоянии относительного функционального покоя.
2. Установлен важный местный механизм поддержания должного уровня гликемии при различных физиологических состояниях человека, заключающийся в участии в нём клеток (эндотелиоцитов) нерабочей руки, как нового независимого источника (основного и/или промежуточного) поступления глюкозы в кровь при голодании (в условиях ОФП или УР). Рассчитанный вклад этих клеток нерабочих верхних конечностей в поддержании должного уровня гликемии составляет 8,2-26,0% ($p < 0,05$).

Литература (references)

1. Алкоголь, когнитивные функции и гомеостаз глюкозы / под ред. В. А. Переверзева. – LAP: Saarbrücken/Deutschland, 2015. – С.100 p. [Pereverzev V. A. *Alkohol, kognitivnye funkcii i gomeostaz glukozy / pod red. V. A. Pereverzeva.* – Saarbrücken/Deutschland, 2015. – P.100. (in Russian)]
2. Биологическая химия / В.К. Кухта и др. Под ред. А.Д. Тагановича. – М.: Минск, 2008. – 688 с. [Kukhta V.K. et al. *Biologicheskaja himija.* Biological Chemistry – Moscow: Minsk; 2008. – 688 p. (in Russian)]
3. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – СПб: Фолиант, 2006. – 432 с. [Zaytsev V.M., Lifyandskiy V.G., Marinkin V.I. *Prikladnaja medicinskaja statistika.* Applied Medical Statistics. – St. Petersburg; 2006. – 432 p. (in Russian)]
4. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. Эндокринология по Вильямсу. Руководство. – Москва: Медицина, 2010. – 448 с. [Kronenberg G.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. *Saharnyj diabet i narushenija uglevodnogo obmena. Jendokrinologija po Vil'jamsu. Rukovodstvo.* Diabetes Mellitus and Carbohydrate Metabolism Disorders. – Moscow: Meditsina, 2010. – 448 p. (in Russian)]
5. Лелевич В.В., Лелевич С.В., Виницкая А.Г. Алкоголь и мозг (метаболические аспекты). – Гродно: ГрГМУ, – 2019. – С. 244. [Lelevich V.V., Lelevich S.V., Vinickaja A.G. *Alkohol' i mozg (metabolicheskie aspekty).* Alcohol and the brain (metabolic aspects). – Grodno: GrGMU, – 2019. –244 p. (in Russian)]
6. Мак Д., Майкл Т. Секреты эндокринологии: пер. с англ. 4-е изд., испр. и доп. – М.: БИНОМ, 2010. – 548 с. [Mak D., Majkl T. *Sekrety jendokrinologii. 4-e izd.* Secrets of endocrinology. 4-th ed. – Moscow: BINOM, 2010. – 548 p. (in Russian)]
7. Переверзев В.А., Сикорский А.В., Блашко А.С. и др. К вопросу о новых источниках поступления эндогенной глюкозы в кровь при голодании // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №4.– С. 44-51. [Pereverzev V.A., Sikorskij A.V., Blazhko A.S. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N4.– P. 44-51. (in Russian)]
8. Перенос глюкозы через мембрану унипортным транспортом // https://meduniver.com/Medical/genetika/perenos_glukozi_cherez_membranu.html. [Perenos glukozy cherez membranu uniportnym transportom. Glucose transfer through the membrane by uniport transport. https://meduniver.com/Medical/genetika/perenos_glukozi_cherez_membranu.html (in Russian)]
9. Петров С.В. Общая хирургия. – Санкт-Петербург, 1999. – 672 с. [Petrov S.V. *Obshhaja hirurgija.* General Surgery. – St. Petersburg, 1999. – 672 p. (in Russian)]
10. Физиология эндокринной системы / под ред. Дж. Гриффина и С. Охеды, пер. с англ. – М., 2008. – С. 454-489. [Fiziologija jendokrinnoj sistemy. Physiology of the endocrine system / ed. Griffin and S. Ojeda. – Moscow, 2008. – 489 p. (in Russian)]
11. Эндотелий. Медицинская Энциклопедия // <http://www.medical-enc.ru26endothelium.shtml> [Jendotelij. Medicinskaja Jenciklopedija. Endothelium. Medical Encyclopedia. <https://medical-enc.ru26endothelium.shtml> (in Russian)]
12. Amemiya T. Glycogen metabolism in the capillary endothelium. Electron histochemical study of glycogen synthetase and phosphorylase in the pecten capillary of the chick // *Acta Histochemica.* – 1983. – V.73, N1. – P. 93-96.
13. Artwohl M., Brunmair B.C., Fürnsinn T. et al. Insulin does not regulate glucose transport and metabolism in human endothelium // *The European Journal of Clinical Investigation.* – 2007. – V.37, Iss.8. – P. 643-650.

14. Broadwell R.D., Cataldo A.M., Salzman M. Cytochemical localization of glucose-6-phosphatase activity in cerebral endothelial cells // The Journal of Histochemistry and Cytochemistry. – 1983. – V.31, N6. – P.818-22.
15. Gaudreault N., Scriven D.R., Moore E.D. Characterisation of glucose transporters in the intact coronary artery endothelium in rats: GLUT-2 upregulated by long-term hyperglycaemia. – Diabetologia. – 2004. – V.47, N12. – P. 2081-2092.
16. Glucose homeostasis / Editor Leszek Szablewski. – InTech, 2014. – 174 p.
17. Hahn D., Blaschitz A., Korgun E.T. et al. From maternal glucose to fetal glycogen: expression of key regulators in the human placenta // Molecular Human Reproduction. – 2001. – V.7, Iss.12. – P. 1173-1178.
18. Katerina Rohlenova, Koen Veys, Ines Miranda-Santos et al. Endothelial Cell Metabolism in Health and Disease // Trends in Cell Biology – Journal. – 2018. – V.28, Iss.3. – P. 224-236.
19. Kazimierzczak J. Selective demonstration of vascular endothelium by a modified method for glucose-6-phosphatase // Acta pathologica et microbiologica Scandinavica. – 1965. – V.63. – P. 319-20.
20. Knott R.M., Robertson M., Muckersie E. and Forrester J.V. Regulation of glucose transporters (GLUT-1 and GLUT-3) in human retinal endothelial cells // The Biochemical Journal. – 1996. – V.318(Pt.1). – P. 313-317.
21. Mu J., Roach P.J. Characterization of human glycogenin-2, a self-glucosylating initiator of liver glycogen metabolism // The Journal of Biological Chemistry. – 1998. – V.273(52). – P. 34850-34856.
22. Mu J., Skurat A.V., Roach P.J. Glycogenin-2, a novel self-glucosylating protein involved in liver glycogen biosynthesis // The Journal of Biological Chemistry. – 1997. – V.272(44). – P. 27589-27597.
23. Numano F., Takahashi T., Kuroiwa T., Shimamoto T. Glycogen in endothelial cells. Electronmicroscopic studies of polyglucose synthesized by phosphorylase in endothelial cells of aorta and heart muscle of rabbits // Experimental and Molecular Pathology. – 1974. – V.20(2). – P. 168-174.
24. Pereverzev V.A., Sikorsky A.B., Welcome M.O. et al. Classification of fasting normoglycemia based on regulatory, psychophysiological and clinic-biochemical approaches // Bulletin of the Smolensk Medical Academy. – 2018. – V.17, N3. – P. 74-84.
25. Skurat A.V., Dietrich A.D., Zhai L., Roach P.J. GNIP, a novel protein that binds and activates glycogenin, the self-glucosylating initiator of glycogen biosynthesis // The Journal of Biological Chemistry – 2002. – V.277(22). – P. 19331-19338.
26. Susan, Wai Sum Leung, Yi Shi. The glycolytic process in endothelial cells and its implications // Acta Pharmacologica Sinica. – 2022. – V.43. – P. 251-259.
27. Takeuchi T., Miyayama H. Macromolecular particles of polyglucose synthesized under histochemical conditions in the endothelial cells of rabbit blood vessels // The Histochemical Journal. – 1973. – V.5(5). – P. 451-461.
28. Thorens B., Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century // The American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. – 2010. – V.298, N2. – P.141-145.
29. Wright E.M., Loo D.F., Hirayama B.A. Biology of Human Sodium Glucose Transporters // Physiological Reviews – 2011. – V.91. – P. 733-794.
30. Yokota C., Okuda Y. Glucose metabolism in vascular endothelial cells // Nihon Rinsho. – 2002. – V.60, N7. – P. 324-330.

Информация об авторах

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

Сикорский Анатолий Викторович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских болезней №2 УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: rector@bsmu.by

Блажко Андрей Сергеевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь, E-mail: 220270@mail.ru

Вэлком Мэнизибэя Осайн – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры физиологии человека НИЛ университета, Абужа, Нигерия. E-mail: menimed1@yahoo.com

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

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

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

Александров Денис Александрович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: dextran.by@gmail.com

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 617.583:616.72-018.3-089.844 3.3.3 Патологическая физиология 3.1.8 Травматология и ортопедия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.2 EDN: AIWBYF

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИКРОФРАКТУРИРОВАНИЯ С ВВЕДЕНИЕМ ПЛАЗМЫ, ОБОГАЩЁННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОХОНДРАЛЬНЫХ ДЕФЕКТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

© Васюков В.А.¹, Воротников А.А.¹, Айрапетов Г.А.¹, Чекрыгин С.Ю.¹, Яцуква В.Е.²

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Россия, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

²Южно-Уральский государственный медицинский университет, Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64

Резюме

Цель. Проанализировать результаты морфологического исследования экспериментального материала. На основании сравнения результатов оценить эффективность комбинированного метода лечения полнослойных остеохондральных дефектов коленного сустава с использованием внутрисуставного введения плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP-терапия) после микрофрактурирования в эксперименте.

Методика. Исследование выполнено на 27 экспериментальных животных (овцы романовской породы, возрастом от 5 месяцев до 1 года, весом от 20 до 35 кг), условно разделенных на 3 экспериментальные группы по 9 животных. Интраоперационно моделировали полнослойный очаговый дефект гиалинового хряща с захватом поверхностной части субхондральной кости диаметром 5,0 мм по внутренней поверхности медиального мыщелка бедренной кости обеих задних конечностей. В первой группе слева выполняли остеохондральный дефект с микрофрактурированием, справа – остеохондральный дефект не подвергался иным воздействиям. Во второй группе слева выполнялся дефект, микрофрактурирование с введением плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP), справа выполнялся дефект. В третьей группе слева выполняли остеохондральный дефект, микрофрактурирование и через 3 недели вводили PRP, справа производили остеохондральный дефект.

Результаты. Сравнительный анализ результатов через 1, 3, 6 месяцев клинических и морфологических изменений в трех клинко-экспериментальных группах показал, что в 3 экспериментальной группе регенерация хрящевой ткани происходит более интенсивно.

Выводы: наиболее эффективным методом лечения остеохондральных дефектов коленного сустава в ходе работы показал себя комбинированный метод с помощью микрофрактурирования с использованием PRP внутрисуставно в период регресса воспалительных процессов и купирования послеоперационного гемартроза в коленном суставе.

Ключевые слова: хрящ, рассекающий остеохондрит, болезнь Кенига, PRP, остеохондральный дефект, тромбоцитарные факторы

THE EFFECTIVENESS OF MICROFRACTURING WITH THE INTRODUCTION OF PLATELET-ENRICHED PLASMA IN THE TREATMENT OF OSTEOCHONDRAL DEFECTS IN THE EXPERIMENT

Vasyukov V.A.¹, Vortnikov A.A.¹, Airapetov G.A.¹, Chekrygin S.Yu.¹, Yatsukova V.E.²

¹Stavropol State Medical University, Russia, 355017, Stavropol, Mira Street, 310

²South Ural State Medical University, Russia, 454092, Chelyabinsk, Vorovskogo Street, 64

Abstract

Objective. Analyze the results of the morphological study of the experimental material. On the basis of comparison of the results, to evaluate the effectiveness of the combined method of treatment of full-thickness osteochondral defects of the knee joint using intra-articular injection of platelet-rich plasma (PRP-therapy) after microfracturing in the experiment.

Methods. the study was carried out on 27 experimental animals (sheep of the Romanov breed, aged from 5 month to 1 years, weighing from 20 to 35 kg), conventionally divided into 3 experimental groups of 9

animals. Intraoperatively, a full-thickness focal defect of the hyaline cartilage was modeled with the capture of the superficial part of the subchondral bone 5.0 mm in diameter along the inner surface of the femoral condyle of both hind limbs. In the first group, an osteochondral defect of the left knee joint was performed with microfracturing, in the right knee joint, an osteochondral defect was not subjected to other influences. In the second group, a defect of the left knee joint was performed, microfracturing with the introduction of platelet-rich plasma (PRP), and a defect in the femoral condyle was performed on the right. In the third group on the left, an osteochondral defect was performed.

Results. Comparative analysis of the results after 1, 3, 6 months of clinical and morphological changes in the three clinical-experimental groups showed that in the third experimental group, the regeneration of cartilage tissue occurs more intensively.

Conclusions. The most effective method for treating osteochondral defects of the knee joint was the combined method using microfracturing using intra-articular PRP during the period of regression of inflammatory processes and relief of postoperative hemarthrosis in the knee joint.

Keywords: cartilage, osteochondritis dissecans, Koenig's disease, PRP, osteochondral defect, platelet factors

Введение

Лечение локальных остеохондральных дефектов суставного хряща, является одной из важных и недостаточно изученных проблем современной артрологии. Существует большое количество заболеваний и повреждений, сопровождающихся поражением суставного хряща, однако рассекающий остеохондрит занимает лидирующее место [1, 3]. Это патологическое состояние, при котором происходит асептический некроз субхондральной кости, что приводит к дезинтеграции хондрального покрова с соответствующими клиническими проявлениями [3]. Отсутствие активной тактики ведения пациента неизбежно приводит к деформирующему артрозу с последующим снижением функции сустава и трудоспособности [1]. Полноценное восстановление хряща на разных стадиях его дегенерации может предотвратить раннее развитие остеоартрита, а также способствует восстановлению функции конечности [2, 7]. Простой в исполнении и популярной методикой лечения сегодня, является микрофрактурирование в патологическом очаге, которое стимулирует регенеративные процессы [1, 2]. Использование метода в сочетании с PRP-терапией в специальной литературе отражено недостаточно [1, 3]. Для обоснованного и безопасного внедрения в лечебный процесс новых технологий необходимо проведение экспериментальных исследований. Результаты, полученные в эксперименте на животных, позволяют учесть детали патогенеза заболевания и по возможности оптимизации его лечения.

Цель исследования – проанализировать результаты морфологического исследования экспериментального материала. На основании сравнения результатов оценить эффективность комбинированного метода лечения полнослойных остеохондральных дефектов коленного сустава с использованием внутрисуставного введения плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP-терапия) после микрофрактурирования в эксперименте.

Методика

Исследование выполнено на 27 экспериментальных животных (овцы романовской породы, возраст от 5 месяцев до 1 года, вес от 20 до 35 кг). Для проведения исследования получено заключение этического комитета №92 от 28.10.2020г. Все особи были условно разделены на 3 экспериментальные группы по 9 животных. Во всех 3 группах интраоперационно моделировали полнослойный очаговый дефект гиалинового хряща с захватом поверхностной части субхондральной кости диаметром 5,0 мм по внутренней поверхности медиального мыщелка бедренной кости обеих задних конечностей, левая конечность – экспериментальная, правая – контрольная. В 1 экспериментальной группе, помимо дефекта, выполнялось микрофрактурирование, во 2 экспериментальной группе – микрофрактурирование с введением PRP, в 3 экспериментальной группе – микрофрактурирование и введение PRP через 3 недели после операции. На контрольной правой конечности во всех группах производили остеохондральный дефект без иных воздействий. Операции выполняли под общей анестезией с использованием раствора 2% Рометара 0,5 мл/кг. Операционное поле обрабатывалась раствором антисептика форисепт. Оперированную конечность фиксировали к хирургическому столу в положении умеренной флексии. Внутренним парapatеллярным доступом перпендикулярно проекции суставной щели длиной 4 см выполняли артротомию коленного сустава. На обнаженном

медиальном мыщелке бедра формировали дефект диаметром 5,0 мм с захватом субхондральной кости при помощи бора для аутохондропластики. В завершении операции, выполняли послойное ушивание послеоперационной раны. Микрофрактурирование выполнялось при помощи шила, в дефекте хряща производили микропереломы субхондральной кости на глубину 5 мм в количестве 4 на 1см² до появления геморрагий. Забор крови для PRP проводился из венозной крови, около 15 мл крови экспериментального животного. Для приготовления PRP использовали обычную центрифугу (Excelsa Baby II 206-R). После операции животные содержались в виварии. Животных выводили по 3 из эксперимента через 1, 3 и 6 мес. Эвтаназию производили с использованием раствора тиопентала натрия в летальной дозе (2,5 мл/кг). Выделенные костно-хрящевые фрагменты исследовали визуально, оценивали амплитуду движений в суставе, восстановление контура суставной поверхности, внутрисуставной спаечный процесс, наличие эрозий суставной поверхности и внешний вид регенерата с помощью специальной шкалы, предложенной Driscoll et al. в 2002 г. Данная шкала носит комплексный характер и базируется на критериях доказательной медицины. Критериями оценки морфометрического исследования являлись: удельный объем хондроцитов, удельный объем хрящевого матрикса, удельный объем соединительной ткани, средняя глубина дефекта от толщины здорового хряща. Статистический анализ проводился с использованием t-критерия Стьюдента и программы STATISTICA 13.3 (StatSoft.Inc).

Результаты исследования и их обсуждение

1) Полнослойный дефект суставного хряща и субхондральной костной пластинки на нагружаемой части медиального мыщелка правого бедра (контроль).

Макроскопическая оценка. Через 1 месяц после формирования дефекта глубина кратера «минус-ткань» сформированного очагового дефекта составляла 3/4 толщины, края не сглажены, граница между новообразованной тканью и сохраненным гиалиновым суставным хрящом прослеживается четко. Через 3 месяца после формирования дефекта глубина кратера «минус-ткань» составляла 2/3 толщины, края не сглажены, граница между новообразованной тканью и сохраненным гиалиновым суставным хрящом прослеживается четко. Существенных изменений в правом коленном суставе к 6 месяцам наблюдения не отмечалось. Глубина кратера «минус – ткань» составляла около 3/5 толщины от здорового хряща, края не сглажены, граница между новообразованной тканью и сохраненным гиалиновым суставным хрящом прослеживается четко.

Микроскопическая оценка представлена на рис. 1.

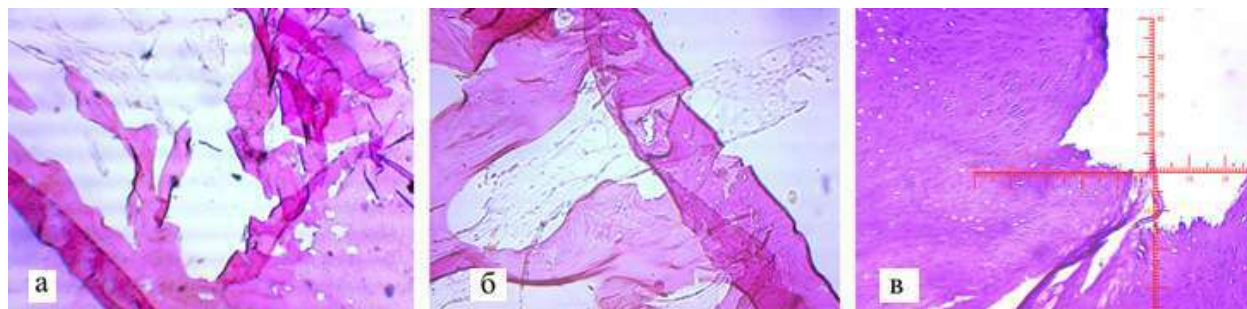


Рис. 1. Микроскопическая картина остеохондрального дефекта, контрольная группа: а – через 1 месяц, б – через 3 месяца, в – через 6 месяцев. Окраска: гематоксилином и эозином (ув.40)

Через 1 месяц выявленные морфологические изменения представляли собой признаки неполной репаративной регенерации костной и хрящевой ткани. Новообразованный гиалиновоподобный суставной хрящ несет в себе свойства незрелого. Через 3 месяца субхондральная костная пластинка имеет искривление в сторону субхондральной кости, обнаруживаются признаки ремоделирования хрящевой ткани, что указывает на частичное восстановление структуры хряща. Спустя 6 месяцев процесс регенерации хрящевой ткани носит незавершенный характер. Субхондральная костная пластинка и субхондральная губчатая кость уплотнены и утолщены, выступают в сторону поверхности.

2) Полнослойный дефект суставного хряща и субхондральной костной пластинки на нагружаемой части внутреннего мыщелка бедра в 1 экспериментальной группе.

Макроскопическая оценка. Через 1 месяц глубина кратера «минус-ткань» составляет 3/4 толщины, края ровные, гладкие. Граница между новообразованной тканью и сохранным гиалиновым суставным хрящом прослеживается четко. Через 3 месяца определялась «минус-ткань», составляющая около 2/3 толщины сформированного дефекта с ровными гладкими краями, граница между новообразованной тканью и сохранным гиалиновым суставным хрящом прослеживается четко. Спустя 6 месяцев определялась «минус-ткань», составляющая 1/2 толщины сформированного дефекта. Края гладкие ровные, граница между новообразованной тканью и сохранным гиалиновым суставным хрящом прослеживается четко.

Микроскопическая оценка в динамике представлена на рис. 2.

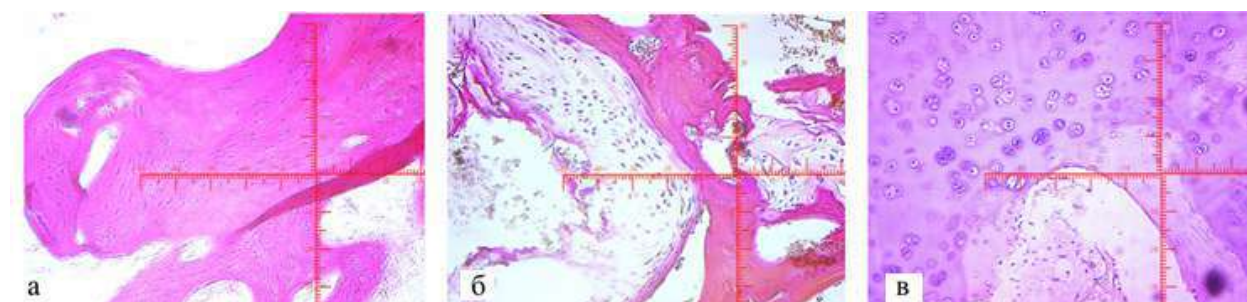


Рис. 2. Микроскопическая картина остеохондрального дефекта, 1 экспериментальная группа: а – через 1 месяц, б – через 3 месяца, в – через 6 месяцев. Окраска: гематоксилином и эозином (ув.40)

Через 1 месяц полость остеохондрального дефекта была заполнена фиброретикулярной тканью на 1/3 с наличием новообразованных сосудов. Отмечается пролиферация фибробластов. В фиброретикулярной ткани сохраняются очаговые лимфогистиоцитарные инфильтраты. Определяются единичные хондрогенные островки. Через 3 месяца дефект полностью заполнен молодой хрящеподобной тканью, образованной хондробластами и оксифильным межклеточным веществом. Надхрящница состоит из 2 слоёв: наружный (волоконистый) и внутренний (хондрогенный). Рост хряща происходит по аппозиционному типу. Ослаблен синтез ДНК. Через 6 месяцев преобладали хондроциты 2 типа. Полость остеохондрального дефекта мышелка заполнена незрелой хрящеподобной тканью. Полной регенерации хряща не происходит. Субхондральная костная пластинка восстановлена на всем протяжении, за исключением области в центральном отделе дна сформированного дефекта.

В 1 экспериментальной группе регенерация хряща происходит медленно. Процесс восстановления остеохондральных дефектов шел по пути локального (SIRS) синдрома системного воспалительного ответа - за счет потенциала собственного организма. Полученные в ходе исследования результаты микроскопического исследования в 1 экспериментальной группе, согласуются с литературными данными, свидетельствуют о течении фазовопротекающего воспалительного процесса репаративной регенерации остеохондрального дефекта [2].

3) Полнослойный дефект суставного хряща и субхондральной костной пластинки на нагружаемой части внутреннего мышелка бедра во 2 экспериментальной группе.

Макроскопическая оценка. Через 1 месяц после формирования дефекта определялась «минус-ткань», составляющая 1/2 толщины сформированного дефекта с ровными гладкими краями, граница между новообразованной тканью и сохранным гиалиновым суставным хрящом прослеживается четко, так как новообразованная ткань резко полнокровна. Через 3 месяца: «минус-ткань», составляющая 1/3 толщины кратера дефекта с ровными гладкими краями, граница между новообразованной тканью и сохранным гиалиновым суставным хрящом прослеживается четко. Через 6 месяцев определялась «минус-ткань», составляющая около 1/4 толщины сформированного дефекта, с ровными гладкими краями, граница между новообразованной тканью и сохранным гиалиновым суставным хрящом прослеживается четко, так как новообразованная ткань умеренно полнокровна.

Микроскопическая оценка в динамике представлена на рис. 3. Через 1 месяц в полости дефекта формируется органотипический соединительнотканый регенерат. В периостальной зоне регенерата определяются хондрогенные островки в количестве 5 в поле зрения микроскопа. Хондрогенные островки имеют такое же строение, как и в 1 экспериментальной группе, но они больше по размерам. Грануляционная ткань не определяется. Спустя 3 месяца полость дефекта

была полностью заполнена новообразованной молодой хрящеподобной тканью. В полости дефекта фиброретикулярная ткань не обнаружена. Хондробласты более интенсивно пролиферируют, они более дифференцированы, лакуны располагаются более тесно. Надхрящница полностью сформирована. Наблюдается интенсивный рост хряща по аппозиционному типу. Через 6 месяцев в области дефекта остеохондральной полости формируется незрелая хрящевая ткань. Хондроциты более дифференцированы. Наблюдается интенсивный рост хряща по аппозиционному типу. Субхондральная костная пластинка неравномерно восстановлена, определяется между губчатой костью и соединительной тканью, форма её извилистая.

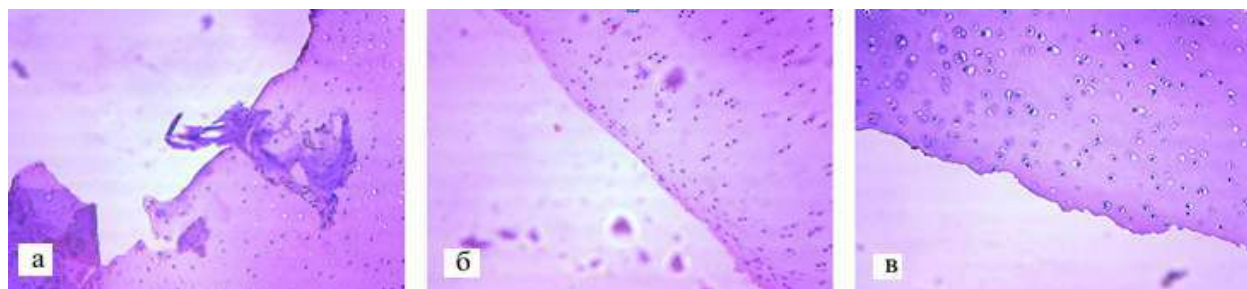


Рис. 3. Микроскопическая картина остеохондрального дефекта, 2 экспериментальная группа: а – через 1 месяц, б – через 3 месяца, в – через 6 месяцев. Окраска: гематоксилином и эозином (ув.40)

Во 2-й экспериментальной группе происходит более интенсивная регенерация хрящевой ткани. В результате дегрануляции, тромбоциты высвобождают свое содержимое, и начинается каскад последовательных процессов [4]. PRP активно участвует в процессах регенерации клетки, активизирует митотические процессы и способствует ангиогенезу [5]. Факторы роста в α -гранулах, посредством экзоцитоза высвобождаются из тромбоцитов во внеклеточную среду [6]. Некоторые авторы, как Ежов М.Ю. и др (2015) склонны считать, что присутствие эритроцитов в PRP, как негативный фактор, так как наличие гемартроза способствует гиперпродукции простагландинов и цитокинов, вызывающих воспалительные процессы, уменьшают выживаемость тромбоцитов. Введение внутрисуставно плазмы, обогащенной тромбоцитами сразу после операции в условиях гемартроза, тормозит процессы репаративной регенерации остеохондрального дефекта поскольку наличие свежих эритроцитов способствует поддержанию воспалительного процесса, уменьшения количества тромбоцитов, сокращения жизненного цикла их, тем самым уменьшается содержание факторов роста, что замедляет процессы репаративной регенерации остеохондрального дефекта, о чём свидетельствуют результаты, полученные во 2 экспериментальной группе.

4) Полнослойный дефект суставного хряща и субхондральной костной пластинки на нагружаемой части внутреннего мыщелка бедра в 3 экспериментальной группе.

Макроскопическая оценка. Через 1 месяц определялась «минус-ткань», составляющая 1/3 толщины сформированного дефекта с ровными гладкими краями, граница между новообразованной тканью и сохраненным гиалиновым суставным хрящом прослеживается четко, новообразованная ткань резко полнокровна. Через 3 месяца определялась «минус-ткань», составляющая 1/4 толщины сформированного дефекта с ровными гладкими краями, граница между новообразованной тканью и сохраненным гиалиновым суставным хрящом прослеживается четко. К 6 месяцам определяется практически полное восстановление дефекта, края ровные, граница между новообразованной тканью и сохраненным гиалиновым хрящом сглажена.

Микроскопическая оценка представлена на рис. 4. Через 1 месяц органический регенерат из фиброзной ткани полностью заполняет полость дефекта и плотно сращен с его стенками, коллагеновые волокна формируют плотные пучки. Отмечается усиленная пролиферация фибробластов. В фиброретикулярной ткани определяется большое количество хондрогенных островков (более 10 в поле зрения). Они значительно крупнее, чем во 2 экспериментальной группе. Спустя 3 месяца полость дефекта заполнена хрящеподобной тканью с наличием лакун и межклеточного вещества. Отмечается пролиферация хондробластов и их дифференцировка. Хрящеподобная ткань плотно сращена со стенками полости, остатки фиброретикулярной ткани не обнаружены. Через 6 месяцев после формирования дефекта полость дефекта полностью заполнена зрелой хрящевой тканью типа гиалинового хряща. Субхондральная костная пластинка восстановлена на всём её протяжении.

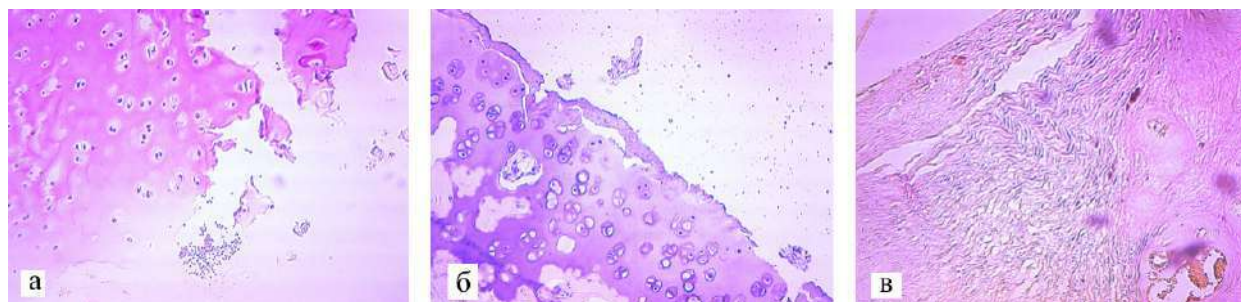


Рисунок 4. Микроскопическая картина остеохондрального дефекта, 3 экспериментальная группа: а – через 1 месяц, б – через 3 месяца, в – через 6 месяцев. Окраска: гематоксилином и эозином (ув.40)

В 3 экспериментальной группе регенерация хрящевой ткани происходит более интенсивно. PRP вводилась внутрисуставно через 3 недели после операции в период регресса воспалительных процессов в коленном суставе и купирования послеоперационного гемартроза экспериментального животного.

5) Результаты макроскопической оценки по шкале Driscoll во всех группах экспериментального исследования и контрольной группе представлены в табл. 3.

Таблица 3. Средние показатели суммы баллов ($M \pm m$) макроскопической оценки по шкале Driscoll

Наблюдение, мес.	Контроль	1 ЭГ	2 ЭГ	3 ЭГ
1 мес., n=3	4,0±0,0	5,67±0,58	6,33±0,58	8,0±0,0
3 мес., n=3	4,67±0,58	6,33±0,58	8,0±0,0	9,33±0,58
6 мес., n=3	5,33±0,58	7,0±0,0	8,67±0,58	10,0±0,0

Примечание: n – количество животных $p < 0,05$

Результаты, полученные в 3 экспериментальной группе, оказались статистически значимо выше, чем во всех экспериментальных группах и в контрольной.

6) Морфометрическая оценка за весь период проведения экспериментального исследования в контрольной и всех экспериментальных группах. Средние значения показателей $M \pm m$ представлены в таблицах 4-7.

Таблица 4. Удельный объём хондроцитов, %

Наблюдение, мес.	Контроль	1 ЭГ	2 ЭГ	3 ЭГ
1 мес.	3,02±0,07	3,21±0,2	3,35±0,31	3,25±0,13
3 мес.	3,35±0,13	3,83±0,08	4,15±0,14	5,08±0,27
6 мес.	3,48±0,18	4,09±0,15	5,95±0,19	8,48±0,25

Таблица 5. Удельный объём хрящевого матрикса, %

Наблюдение, мес.	Контроль	1 ЭГ	2 ЭГ	3 ЭГ
1 мес.	22,93±0,13	23,09±0,12	23,11±0,18	23,05±0,17
3 мес.	23,26±0,23	27,99±0,63	32,8±0,18	36,67±0,48
6 мес.	24,18±0,27	34,54±0,53	41,81±0,61	57,87±0,4

Таблица 6. Удельный объём соединительной ткани %

Наблюдение, мес.	Контроль	1 ЭГ	2 ЭГ	3ЭГ
1 мес.	70,75±0,44	69,92±0,6	69,77±0,23	69,86±0,16
3 мес.	69,75±0,19	66,97±0,14	60,93±0,33	55,9±0,52
6 мес.	68,48±0,43	62,82±0,28	52,73±0,41	32,97±0,39

Таблица 7. Средняя глубина дефекта, %

Наблюдение, мес.	Контроль	1 ЭГ	2 ЭГ	3 ЭГ
1 мес.	67,67±0,38	67,41±0,6	67,23±0,21	67,45±0,05
3 мес.	64,2±0,31	60,87±0,3	36,4±0,46	27,35±0,4
6 мес.	61,98±0,15	54,87±0,23	15,47±0,42	2,0±0,4

Статистически значимые результаты были получены спустя 3 и 6 месяцев от начала исследования ($p < 0,05$), спустя 1 месяц результаты не имели статистической значимости ($p > 0,05$). Лучшие результаты получены в 3 экспериментальной группе.

Заключение

Анализ результатов проведенного морфологического исследования экспериментального материала показал, что регенерация хрящевой ткани в области остеохондрального дефекта происходит в три этапа. I этап – образование грубоволокнистой соединительной ткани, которая заполняет дефект. II этап – образование хрящеподобной ткани. III этап – образование хрящевой ткани различной степени зрелости. Сравнительный анализ морфологических изменений показал, что наилучшие результаты выявлены в 3 экспериментальной группе. Таким образом, в ходе работы наиболее эффективным методом лечения остеохондральных дефектов коленного сустава показал себя комбинированный метод с помощью микрофрактурирования с использованием PRP внутрисуставно в период регресса воспалительных процессов и купирования послеоперационного гемартроза в коленном суставе.

Литература (references)

1. Айрапетов Г. А., Воротников А. А., Коновалов Е. А. Методы хирургического лечения локальных дефектов гиалинового хряща крупных суставов (обзор литературы) // Гений ортопедии. – 2017. – №4. – С. 485-491. [Ajrapetov G. A., Vorotnikov A. A., Kononov E. A. Metody hirurgicheskogo lechenija lokal'nyh defektov gialinovogo hrjashha krupnyh sustavov (obzor literatury) // Genij ortopedii. – 2017. – N4. – P. 485-491. (in Russian)]
2. Айрапетов Г. А., Загородний Н. В., Воротников А. А. Экспериментальный метод замещения костно-хрящевых дефектов суставов (ранние результаты) // Медицинский вестник Юга России. – 2019. – №2. – С. 71-76. [Ajrapetov G. A., Zagorodnij N. V., Vorotnikov A. A. Jeksperimental'nyj metod zameshhenija kostno-hrjashhevyyh defektov sustavov (rannie rezul'taty) // Medicinskij vestnik Juga Rossii. – 2019. – N2. – P. 71-76. (in Russian)]
3. Воротников А. А. и др. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. – 2020. [Vorotnikov A. A. i dr. OBZOR LITERATURY. – 2020. (in Russian)]
4. Демкин С. А. и др. Морфогенез гиалинового хряща коленного сустава на фоне внутрисуставного введения обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы и/или препарата гиалуроновой кислоты крыс с экспериментальным остеоартрозом // Травматология и ортопедия России. – 2016. – Т. 22. – №4. – С. 76-87. [Demkin S. A. i dr. Morfogenez gialinovogo hrjashha kolennogo sustavana fone vnutrisustavnogo vvedenija obogashhennoj trombocitami autologichnoj plazmy i/ili preparata gialuronovoj kisloty krysa s jeksperimental'nyim osteoartrozom // Travmatologija i ortopedija Rossii. – 2016. – T. 22. – №4. – P. 76-87. (in Russian)]

5. Маланин Д.А. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с остеоартрозом коленного сустава II стадии // Гений ортопедии. – 2017. – №1. – С. 44-51. [Malanin D. A. Obogashhennaja trombocitami autologichnaja plazma v lechenii pacientov s osteoartrozom kolennogo sustava II stadii // Genij ortopedii. – 2017. – N1. – P. 44-51. (in Russian)]
6. Khan W. S., Johnson D. S., Hardingham D. S. The potential use of stem cells for knee articular cartilage repair // Knee. – 2010. – Т. 17. – N6. – P. 369-374.
7. Wall E.J. healing potential of stable juvenile osteochondritis dissecans knee lesions // The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume. – 2008. – Т. 90. – N12. – С. 2655-2659.

Информация об авторах

Васюков Вячеслав Анатольевич – ассистент кафедры травматологии и ортопедии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vasykov1234@gmail.com

Воротников Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vorotnikov@mail.ru

Айрапетов Георгий Александрович – доктор медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: airapetovga@yandex.ru

Чекрыгин Сергей Юрьевич – ассистент кафедры травматологии и ортопедии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Evrocheka@yandex.ru

Яцукова Варвара Егоровна – студент ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России. E-mail: iatsukova.varvara@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-091.0

3.3.4 Патологическая анатомия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.3 EDN: AYKJRE

ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ НА ЛЕТАЛЬНЫЙ ИСХОД ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ© Дмитриев И.В.^{1,2}, Игнатова Н.Б.¹, Абросимов С.Ю.^{1,2}, Буньков К.В.¹, Киреева О.К.¹¹Смоленский областной институт патологии Россия, 214018, Смоленск, проспект Гагарина, 27²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме***Цель.** Уточнить характер и степень значения коморбидной патологии, у умерших от COVID-19 больных.**Методика.** Произведен ретроспективный нерандомизированный, сравнительный комплексный анализ материалов 944 протоколов патологоанатомических вскрытий, умерших от COVID-19 в 2020-2022 гг. и исследовавшихся в отделении клинической патологии №2 и отделении инфекционной патологии ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», а так же 944 протоколов патологоанатомических вскрытий, умерших в 2017-2019 гг., и исследовавшихся в тех же отделениях ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». При этом коронавирусная инфекция фигурировала в рубрике «Основное заболевание», как при монокаузальном, так и при бикаузальном типах диагнозов. Следовательно, новая коронавирусная инфекция COVID-19 либо играла ведущую роль в летальном исходе, либо имела существенное значение в танатогенезе, в т.ч. в развитии смертельных осложнений. Анализ протоколов включал изучение макроскопических и микроскопических изменений. Первую группу исследования формировали путем сплошной выборки умерших больных с положительным результатом на РНК SARS-CoV-2 выявленной методом полимеразной цепной реакции прижизненно или посмертно. Учитывали клинически значимые и морфологически подтвержденные патологические процессы.**Результаты.** Среди умерших от COVID-19 женщин было 44% (415 человек), мужчин – 56% (529 человек). Средний возраст умерших женщин в данной группе был 73,5±13,48 года; у умерших мужчин – 66,4±12,42 лет. Среди умерших без COVID-19 женщин было 57% (538 человек), а мужчин – 43% (406 человек); средний возраст умерших женщин был 78,1±14,91 года; у умерших мужчин – 67,22±12,22 года. В группе с COVID-19 встречались чаще: ожирение в 2,6 раза, диабет и ишемическая болезнь сердца в 1,7 раза, последствия перенесенного инсульта в 6,4 раза, артериальная гипертензия в 1,6 раза, хронический бронхит и постинфарктный кардиосклероз в 1,4 раза, жировой гепатоз в 1,5 раза. И, наоборот, в группе, умерших от COVID-19 реже встречались: хроническая алкогольная интоксикация в 3,6 раза, цирроз печени в 2,7 раза, хронический панкреатит в 1,4 раза. Одинаковым в обеих группах было количество случаев диффузно-мелкоочагового кардиосклероза, хронического пиелонефрита, эмфиземы легких и пневмосклероза.**Заключение.** Большинство умерших от COVID-19 либо имело помимо него еще одну тяжело протекавшую нозологическую форму, либо несколько заболеваний, отягощающих течение друг друга. Характер этих заболеваний отличался по сравнению с умершими пациентами, которые не имели коронавирусной инфекции. Летальный исход от COVID-19 намного чаще наступает у пациентов, страдающих определенными заболеваниями, а именно сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, последствиями перенесенного инсульта, ожирением. Ряд заболеваний, а именно хроническая алкогольная интоксикация, цирроз печени, лимфомы, рак разных локализаций и некоторые другие встречались в данном исследовании у умерших от COVID-19 реже, чем у умерших не от данной инфекции. Это может быть связано как с внешними факторами (показания к госпитализации в доковидный период, профиль стационаров и т.п.), так и с особенностями взаимодействия конкретного человека и микроорганизма. Ведь могли иметь место изменения не только иммунной системы, но и в целом реактивности организма, а также ряд неизвестных к настоящему времени факторов.*Ключевые слова:* коморбидная патология, коронавирусная инфекция (COVID-19)

THE EFFECT OF COMORBID PATHOLOGY ON THE LETHAL OUTCOME OF CORONAVIRUS INFECTION

Dmitriev I.V.^{1,2}, Ignatova N.B.¹, Abrosimov S.Yu.^{1,2}, Bunkov K.V.¹, Kireeva O.K.¹¹Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract***Objective:** Clarify the nature and degree of significance of comorbid pathology for patients who died from COVID-19.**Methods.** A retrospective, non-randomized, comparative comprehensive analysis of the materials of 944 protocols of pathoanatomical autopsies those who died from COVID-19 in 2020-2022 and were examined in the Department of Clinical Pathology No. 2 and the Department of Infectious Pathology of the Smolensk Regional Institute of Pathology, as well as 944 protocols of pathoanatomical autopsies those who died in 2017-2019 and were examined in the same departments of the Smolensk Regional Institute of Pathology. At the same time, coronavirus infection appeared in the "Underlying disease" section, both in monocausal and bicausal types of diagnoses. Consequently, the new coronavirus infection COVID-19 either played a leading role in death or was significant in thanatogenesis, including progress of fatal complications. Analysis of the protocols has included the research of macroscopic and microscopic changes. The first group for the research was formed by a continuous sample of deceased patients with a positive result on SARS-CoV-2 RNA detected by Polymerase Chain Reaction (PCR-test) in life or posthumously. Clinically significant and morphologically confirmed pathological processes have been taken into consideration.**Results.** Among those who died from COVID-19, 44% (415 people) were women and 56% (529 people) were men. The average age of the deceased women in this group was 73.5 ± 13.48 years; in deceased men – 66.4 ± 12.42 years. Among those who died without COVID-19, women were 57% (538 people) and men 43% (406 people); the average age of the women who died was 78.1 ± 14.91 years; in deceased men – 67.22 ± 12.22 years. In the group with COVID-19, there were more common: obesity by 2.6 times, diabetes and coronary heart disease by 1.7 times, the consequences of a stroke by 6.4 times, arterial hypertension by 1.6 times, chronic bronchitis and postinfarction atherosclerosis by 1.4 times, fatty hepatosis by 1.5 times. Conversely, in the group who died from COVID-19, there were less often: chronic alcohol intoxication by 3.6 times, cirrhosis of the liver by 2.7 times, chronic pancreatitis by 1.4 times. There was approximately the same the number of cases of diffuse-small-point atherosclerosis (of different origin), chronic pyelonephritis, emphysema and pneumosclerosis in both groups.**Conclusions.** 1. Most of those who died from COVID-19 either had another severe illness in addition, or several nosological forms that aggravate the course of each other. The specification of these diseases has been different compared with deceased patients who did not have coronavirus infection. Deaths from COVID-19 were happened more often in case patients had been suffering from certain diseases, especially diabetes, hypertension, coronary heart disease, the consequences of stroke, obesity. A number of diseases were found in this research, especially chronic alcohol intoxication, cirrhosis of the liver, lymphomas, cancer of different localizations and some others for those who died from COVID-19 less often than for those who had not died from this infection. This may be due to both external factors (indications for hospitalization in the doskovid period, the profile of hospitals, etc.), and to the peculiarities of the interaction of a particular person and a microorganism. After all, there could have been changes not only in the immune system, but also in the reactivity of the body as a whole, as well as a number of factors unknown to date.**Keywords:** comorbid pathology, coronavirus infection (COVID-19)**Введение**

Коморбидность (с лат. – «со» – вместе + «*morbus*» – болезнь, недуг) – это сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [6]. Изучение коморбидности весьма важно, т.к. она имеет место уже в 90 % у пациентов среднего возраста и с возрастом их количество увеличивается. Доказано, что у пациентов пожилого возраста артрит сочетался: в 60% с бронхиальной астмой, в 16% с сахарным диабетом 2 типа, в 50% с гипертонической болезнью и в 20% с сердечно-сосудистыми заболеваниями [9]. Но

коморбидность до сих пор понятие неоднозначное. И разные авторы подходят к нему с разных позиций. Одни выделяют три типа взаимоотношений в рамках коморбидности: синтропию, т.е. сочетание двух и более патологий с общей этиологией и патогенезом; дистропию, т.е. отсутствие возможности сочетания определенных заболеваний и нейтропию, т.е. случайный вариант сочетания заболеваний [6]. Другие исследователи рассматривают следующие виды коморбидности: 1) транссиндромальная (два и/или более синдрома, связанных патогенетически); 2) транснозологическая (две и/или более нозологических формы, но патогенетически не связанных между собой). По этиологии и патогенезу рассматривают следующие формы коморбидности: 1) причинная (действие одного этиологического фактора, например табак); 2) осложнённая (появление осложнений в разных органах-мишенях); 3) ятрогенная (например, ожирение при длительном приеме назначенных врачом глюкокортикостероидов); 4) неутонченная (подразумевает единый патогенез, который, однако, требует дальнейших исследований); 5) «случайная», при которой сочетание нозологических форм на данном этапе развития науки не доказано, что не исключает этого в будущем [1].

Для количественной оценки коморбидности предложено множество индексов и систем: индекс Charlson; индекс KaplanFeinstein, индекс GIC (Geriatric Index of Comorbidity), Индекс TIBI (Total Illness Burden Index), индекс сосуществующих болезней ICED (Index of Co-Existent Disease), шкала хронических заболеваний CDS (Chronic Disease Score) и другие. Достаточно часто используется индекс Charlson, существующий и в виде онлайн-калькулятора. Однако в этом индексе нет ряда тяжелых заболеваний, а в имеющихся недостаточно учитывается степень их тяжести. Наличие коморбидной патологии играет огромную роль при коронавирусной инфекции. Основной группой риска в плане летального исхода являются больные пожилого возраста, особенно имеющие несколько хронических заболеваний, ведь коморбидность это еще и значимый фактор риска относительно летального исхода. Выбор методики анализа то же существенно влияет на результаты исследования. Так если ученые пользовались многофакторной моделью Кокса с коррекцией по возрасту и полу, то влияние на летальный исход больных COVID-19 оказывали только ожирение, диабет и ишемическая болезнь сердца. Если же применялась однофакторная модель Кокса, то при тех же исходных данных на летальный исход влияли, помимо перечисленных, еще и артериальная гипертензия, инсульт и солидные опухоли [2].

Методика

Произведен ретроспективный нерандомизированный, сравнительный комплексный анализ материалов 944 протоколов патологоанатомических вскрытий, умерших от COVID-19 в 2020-2022 гг. и исследовавшихся в отделении клинической патологии № 2 и отделении инфекционной патологии ОГБУЗ "Смоленский областной институт патологии", а также 944 протоколов патологоанатомических вскрытий, умерших в 2017-2019 гг., и исследовавшихся в тех же отделениях ОГБУЗ "Смоленский областной институт патологии". При этом коронавирусная инфекция фигурировала в рубрике «Основное заболевание», как при монокаузальном, так и при других типах диагнозов. Первую группу для исследования формировали путем сплошной выборки умерших больных с положительным результатом на РНК SARS-CoV-2 выявленной методом полимеразной цепной реакции прижизненно или посмертно. Анализ протоколов включал изучение макроскопических и микроскопических изменений. Наличие в протоколе вскрытия данных о хотя бы одной нозологической форме, помимо основного заболевания, расценивалось как коморбидность. Учитывались все клинически значимые и морфологически подтвержденные патологические процессы. Объем выборки был обусловлен научными соображениями и критериями включения в исследование. Полученные результаты анализировали при помощи программы StatSoft Statistica v 10. Если во всех группах было нормальное распределение, то оценивали статистическую значимость различий показателей, сравнивая рассчитанное значение F-критерия Фишера, определяя уровень значимости «*p*» с помощью статистической программы. Для оценки статистической значимости различий применяли также критерий хи-квадрат, тест Манна – Уитни. Границей значимости считалась вероятность ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Исходя из методики исследования, коронавирусная инфекция либо играла ведущую роль в летальном исходе, либо имела существенное значение в танатогенезе, в т.ч. в развитии смертельных осложнений. Анализ изучения 944 протоколов умерших от COVID-19 показал, что

среди них женщин было 44% (415 человек), мужчин – 56% (529 человек). Средний возраст умерших женщин в данной группе был $73,5 \pm 13,48$ года; у умерших мужчин – $66,4 \pm 12,42$ лет. Среди умерших без COVID-19 женщин было 57% (538 человек), а мужчин – 43% (406 человек); средний возраст умерших женщин был $78,1 \pm 14,91$ года; у умерших мужчин – $67,22 \pm 12,22$ года. Большинство умерших в обеих группах имело коморбидную патологию, однако она отличалась по группам. Наличие коморбидной патологии у умерших от COVID-19 и без COVID-19 представлено в таблице.

Таблица. Коморбидная патология у умерших от COVID-19 и без COVID-19

Коморбидная патология	Умершие с COVID-19 Абс. числа/ проценты	Умершие без COVID-19 Абс. числа/ проценты	Сила связи и её цифровое значение; уровень значимости (p)
Сахарный диабет 2 типа	397 / 42,05	224 / 23,72	слабая (0,172); p<0,001
Сахарный диабет 1 типа	4 / 0,42	9 / 0,95	несущественная (0,024); p>0,05
Хронический бронхит	558 / 59,11	391 / 41,41	слабая (0,161); p<0,001
Пневмосклероз	471 / 49,89	414 / 43,85	несущественная (0,035); p>0,05
Эмфизема легких	229 / 24,26	247 / 26,16	несущественная (0,015); p>0,05
Бронхиальная астма	51 / 5,40	28 / 2,97	несущественная (0,057); p>0,05
Ожирение	514 / 54,45	198 / 20,97	средняя (0,326); p<0,001
Артериальная гипертензия	811 / 85,91	498 / 52,75	сильная (0,403); p<0,001
Ишемическая болезнь сердца (разные формы суммарно)	707 / 74,89	402 / 42,58	средняя (0,311); p<0,001
Стенокардия (клинически)	23 / 2,44	50 / 5,29	несущественная (0,082); p>0,05
Сложные нарушения ритма и проводимости сердца	192 / 20,33	222 / 23,52	несущественная (0,067); p>0,05
Постинфарктный кардиосклероз	226 / 23,94	158 / 16,73	несущественная (0,092); p>0,05
Диффузно-мелкоочаговый кардиосклероз	643 / 68,11	602 / 63,77	несущественная (0,031); p >0,05
Последствия перенесенного инсульта	71 / 7,52	11 / 1,16	слабая (0,160); p<0,001
Хронический пиелонефрит	698 / 73,94	625 / 66,20	несущественная (0,070); p >0,05
Жировой гепатоз	314 / 33,26	211 / 22,35	слабая (0,117); p<0,001
Хронический панкреатит	208 / 22,03	301 / 31,88	слабая (0,108); p<0,001
Хронический холецистит	258 / 27,33	101 / 10,68	средняя (0,224); p<0,001
Цирроз печени	32 / 3,39	87 / 9,21	слабая (0,114); p<0,001
Хроническая алкогольная интоксикация	29 / 3,07	103 / 10,91	слабая (0,145); p<0,001
Злокачественные опухоли из эпителия	52 / 5,51	154 / 16,31	слабая (0,170); p <0,001
Лейкозы	13 / 1,37	8 / 0,84	несущественная (0,023); p>0,05
Лимфомы	5 / 0,52	7 / 0,74	несущественная (0,014); p>0,05

В табл. показано, что у умерших от COVID-19 по сравнению с умершими пациентами, которые не имели коронавирусной инфекции чаще встречаются: ожирение в 2,6 раза, диабет и ишемическая болезнь сердца в 1,7 раза, хронический бронхит и постинфарктный кардиосклероз в 1,4 раза, хронический холецистит в 2,6 раза, жировой гепатоз в 1,5 раза, последствия перенесенного инсульта в 6,4 раза, артериальная гипертензия в 1,6 раза. По данным таблицы №1 в группе умерших от COVID-19 реже встречались: хроническая алкогольная интоксикация в 3,6 раза, цирроз печени в 2,7 раза, хронический панкреатит в 1,4 раза, сложные нарушения ритма и проводимости сердца (по данным ЭКГ) в 1,2 раза, стенокардия (клинически) в 2,2 раза. Примерно одинаковым в обеих группах было количество случаев диффузно-мелкоочагового кардиосклероза (разного генеза), хронического пиелонефрита, эмфиземы легких и пневмосклероза.

По данным литературы, если коморбидной патологии у больного COVID-19 не было, то летальный исход наблюдался в 9,4%, при одном коморбидном заболевании – в 13,9%, при мультиморбидности – в 24,8%. Существенно увеличивали вероятность летального исхода сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, психические нарушения, ИБС, ОНМК (в т. ч. последствия), острый инфаркт миокарда (в т. ч. в анамнезе), хроническая болезнь почек,

аритмии, злокачественные опухоли. СПИД, туберкулез, беременность, хирургическая патология не приводили к увеличению количества умерших от COVID-19 пациентов. Однако пациенты с нозологическими формами, не увеличивающими летальность, были значительно моложе [5].

По данным у умерших от COVID-19 по сравнению с пациентами, которые не имели данной инфекции в 1,5 и более раз чаще встречались: жировой гепатоз, хронический бронхит и постинфарктный кардиосклероз, диабет и ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, последствия перенесенного инсульта и ожирение. Эти результаты в основном совпадают с данными других исследователей [7], которые показали, что больные COVID-19 часто имели избыточную массу тела и коморбидную патологию, которая после данного заболевания переходила в более тяжелые формы [4]. По литературным данным пациенты с COVID-19 страдали артериальной гипертензией в 59%, ожирением в 19,3%, сахарным диабетом в 21,9% [3].

Однако в группе умерших от COVID-19 был ряд патологических процессов, которые встречались реже, чем в другой группе. Это были: хроническая алкогольная интоксикация, цирроз печени, хронический панкреатит, стенокардия (клинически), сложные нарушения ритма и проводимости сердца (по данным ЭКГ). Примерно одинаковым в обеих группах было количество случаев диффузно-мелкоочагового кардиосклероза (разного генеза), хронического пиелонефрита, эмфиземы легких и пневмосклероза. И показатели силы связи и уровня значимости по каждому из этих заболеваний варьировали незначительно, в отличие от других нозологических форм, где их колебания были существенными.

Относительно опухолей у больных COVID-19, то здесь тоже не все так просто. В доковидный период больничная летальность на 1000 пациентов стационаров в Российской Федерации по классу МКБ-10 C81-C96 (злокачественные новообразования лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей составляла 35,4 (1,60%) [8]. По данным (табл.1) частота злокачественных опухолей из эпителия в 3 раза выше у умерших больных без COVID-19 при наличии статистически значимой слабой связи. При этом у умерших больных без COVID-19 в абсолютных цифрах в 1,5 раза выше распространенность лейкозов, но при отсутствии достоверной связи. Возможно, имеют место уже не характер и особенности данных заболеваний, а социальные факторы. Например, стационары, где лечились пациенты с опухолями до эпидемии COVID-19 не являются подразделениями онкологического диспансера и, следовательно, показания к госпитализации были в основном urgentные с тяжелым состоянием больных и последующей высокой летальностью. В литературе имеются единичные сообщения о ремиссии и даже выздоровлении от лимфом после COVID-19, но в целом прогноз для онкологических больных гораздо хуже, чем у больных с COVID-19, но без опухолей [10]. И особенно ярко это видно для опухолей системы крови. У больных, например, в Италии, в зависимости от формы и стадии заболевания с учетом возраста летальность была выше в 2-3,7 раза, чем в общей популяции [11].

При, казалось бы, несложном сравнении частоты любой патологии у умерших от COVID-19 с частотой аналогичной патологии у умерших без COVID-19 надо не забывать и о индивидуальной оценке каждого больного с учетом всей его патологии и степени её тяжести. Необходимо учитывать и еще ряд факторов, например, организацию медицинской помощи. Естественно, что разнообразие нозологических форм у умерших без COVID-19 существенно выше, т.к. госпитализируются не только экстренные, но и плановые больные. Ведь в период эпидемии больных отбирают не столько врачи, сколько сам вирус COVID-19 и это наиболее тяжелые больные. К тому же лечащему врачу, который работает еще и в защитном костюме, при наличии положительного теста на COVID-19, непросто понять в приемном покое, или это декомпенсированная коморбидная патология, или это маска коронавирусной инфекции в виде тяжелого осложнения. Ведь в период эпидемии в сознании медицинского персонала невольно имеется приоритет инфекционной патологии. Отмечаются также особенности лекарственного, технического снабжения лечебно-диагностической деятельности и кадрового обеспечения работы больницы и т.д. Хотя отделения стационаров были одни и те же, и профиль отделений стационаров, куда госпитализировали больных COVID-19, оставался относительно стабильным. Так больного с инсультом и COVID-19 из санпропускника направляли в неврологию, а больного с кровотечением из язвы желудка и COVID-19 госпитализировали в хирургию. Это дает возможность в дальнейших исследованиях оценить работу того же персонала в условиях эпидемии в тех же помещениях, которые не всегда было просто приспособить. В идеале решением этой проблемы могло бы быть строительство отдельной крупной многопрофильной инфекционной больницы. Во внеэпидемический период эта больница могла бы выполнять функции, например, центра реабилитации больных разных профилей, в т.ч. и после COVID-19, для всего региона. А часть оборудования во внеэпидемический период в данном учреждении (аппараты ИВЛ и т.д.) было бы законсервировано. Хотя это и потребует больших затрат, но мы имели бы резерв врачей-инфекционистов, т.к. вероятно, это не последняя эпидемия.

Выводы

1. Большинство умерших от COVID-19 либо имело помимо него еще одну тяжело протекавшую нозологическую форму, либо несколько заболеваний, отягощающих течение друг друга. Характер этих заболеваний отличался по сравнению с умершими пациентами, которые не имели коронавирусной инфекции.
2. Летальный исход от COVID-19 намного чаще наступает у пациентов, страдающих определенными заболеваниями, а именно сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, последствиями перенесенного инсульта, ожирением.
3. Ряд заболеваний, а именно хроническая алкогольная интоксикация, цирроз печени, лимфомы, рак разных локализаций и некоторые другие встречались в данном исследовании у умерших от COVID-19 реже, чем у умерших не от данной инфекции. Это может быть связано как с внешними факторами (показания к госпитализации в доковидный период, профиль стационаров и т.п.). Но нельзя исключать и внутренние факторы. Ведь могли иметь место изменения не только иммунной системы, но и в целом реактивности организма, а также ряд неизвестных к настоящему времени факторов.
4. Учитывая большое количество пораженных органов и тканей, при диагностике и лечении COVID-19, возможно, необходимо сразу расценивать его в качестве системного заболевания, а не как респираторную патологию с последующими осложнениями.

Литература (references)

1. Вёрткин А.Л. Коморбидность: история, современное представление, профилактика и лечение // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т.14, №2. – С. 74-79. [Vjortkin A.L. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. Cardiovascular therapy and prevention. – 2015. – V.14, N2. – P.74-79. (in Russian)]
2. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – №3. – С. 25-36. [Glybochko P.V., Fomin V.V., Moiseev S.V. i dr. *Kliničeskaja farmakologija i terapija*. Clinical pharmacology and therapy. – 2020. – N3. – P. 25-36. (in Russian)]
3. Зайрат'янц О.В., Самсонова М.В., Черняев А. Л. и др. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий // Судебная медицина. – 2020. – Т.6, №4. – С.10-23. [Zajrat'janc O. V., Samsonova M.V., Chernjaev A.L. i dr. *Sudebnaja medicina*. Forensic medicine. – 2020. – V.6, N.4 – P. 10-23. (in Russian)]
4. Кравцова А.В., Гуляева А.А., Голованова Е.Д. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, № 4. – С. 59-65. [Kravciva A.V., Guljaeva A.A., Golovanova E.D. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2021. – Т.20, № 4. – P. 59-65. (in Russian)]
5. Молочков А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю. и др. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области //Альманах клинической медицины. – 2020. – №48. – С.1-10. [Molochkov A.V., Karateev D.E., Ogneva E.Ju. i dr. *Al'manah kliničeskoj mediciny*. Almanac of Clinical Medicine. – 2020. – N48. – P.1-10. (in Russian)]
6. Оганов Р.Г., Денисов И. Н., Симаненков В.И и др. Коморбидная патология в клинической практике. //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т.16, №6. – С. 5-56. [Oganov RG, Denisov IN, Simanenkov VI, i dr. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika*. Cardiovascular therapy and prevention. – 2017. – V.16, N6. – P. 5-56. (in Russian)]
7. Рачеева Ю.В., Авчинникова Д.А., Быкова А.В. и др. Динамика состояния и лабораторный профиль пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной пневмонией // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, № 1. – С. 58-64. [Racheeva Ju.V., Avchinnikova D.A., Bykova A.V. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2021. – V.20, № 1. – P. 58-64. (in Russian)]
8. Щепин В.О. Госпитализированная заболеваемость и смертность взрослого населения Российской Федерации//Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2014. – Т.22, №2. – С. 3-8. [Shhepin V.O. *Problemy social'noj gigieny, zdravooxranenija i istorii mediciny*. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. – 2014. – V.22, N2. – P. 3-8. (in Russian)]

9. Caughey G.E., Ramsay E.N., Vitry A.I., et al. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study // Journal of Epidemiol and Community Health 2020. – V.64, N12. – P. 1036-1042.
10. Kuderer N.M., Choueiri T.K., Shah D.P. et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study// Lancet– 2020. – V.395, N10241. – P. 1907-1918.
11. Passamonti F., Cattaneo C., Arcaini L. et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study // Lancet Haematology – 2020. – V.7, N10. – P. 737-745.

Информация об авторах

Дмитриев Игорь Владимирович – кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». 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

Буньков Кирилл Вадимович – заведующий-врач-патологоанатом отделения клинической патологии №2 ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», кандидат медицинских наук. E-mail: grei.dorian2015@yandex.ru

Киреева Ольга Константиновна – заведующая-врач-патологоанатом отделения инфекционной патологии ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: knyagina201016@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 612.352.12-008.9-055.2

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.4 EDN: BTBNRM

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПАЛЛАДИЯ И МЕКСИДОЛА НА ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У ЖИВОТНЫХ НА ФОНЕ ОБЛУЧЕНИЯ РЕНТГЕНОВСКИМИ ЛУЧАМИ
© Магеррамова Н.Ф., Джафарова Р.Э.*Азербайджанский Медицинский Университет, Азербайджанская республика, Баку, AZ1022, ул. Е. Гасымзаде, 14**Резюме*

Цель. Изучить противорадиационную активность нового комплексного соединения (НКС) на основе палладия и мексидола.

Методика. Эксперимент ставили на белых беспородных крысах, разделенных на 5 групп: в 1-й группе находились животные в интактном состоянии. Во 2-й контрольной группе животные получали 1/30 ЛД₅₀ НКС. Животные 3-5 групп, подвергались разовому облучению рентгеновскими лучами интенсивностью в 2; 4; 6,2 Гр. Эти группы были разделены на 2 подгруппы, где в 1-й подгруппе животные подвергались облучению, находясь в интактном состоянии, а животные 2-й подгруппы облучались на фоне внутрибрюшинного введения 1/30 ЛД₅₀ НКС. Через 8 ч., 1, 5 и 30 суток в крови животных определялось содержание лейкоцитов, лимфоцитов, эритроцитов, тромбоцитов.

Результаты. Визуальные наблюдения выявили, что животные, которые получали НКС легче переносили действие радиации. На фоне облучения 4Гр разница в показателях содержания лейкоцитов в крови животных обеих подгрупп через 8 ч. составляла 28,4%, через сутки -55,4%, через 5 суток – 0,8% и через месяц – 168%. А на фоне облучения 6,2 Гр – через 8 ч. – 39,6%, через сутки- 75,4%, через 5суток – 86,9% и через месяц – 229,8%. Полученные данные позволяют утверждать, что на фоне облучения мощностью 4 и 6,2 Гр предварительное применение НКС значительно снижает негативное влияние облучения на содержание лейкоцитов в крови. Патологическое изменение содержания в крови эритроцитов, лимфоцитов и тромбоцитов менее выражено и также на фоне применения НКС значительно нивелируются.

Заключение. НКС в дозе 1/30 ЛД₅₀ препятствует патологическим изменениям количественного состава форменных элементов крови при разовом облучении рентгеновскими лучами интенсивностью в 2,0, 4,0 и 6,2 Гр.

Ключевые слова: рентгеновское облучение, новое комплексное соединение на основе мексидола и палладия, форменные элементы крови, визуальные интегральные показатели, радиопротектор

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF THE PALLADIUM AND MEXIDOL BASED COMPLEX COMPOUND IMPACT ON THE STATE OF BLOOD AND HAEMATOLOGICAL PARAMETERS OF THE ANIMALS EXPOSED TO X-RAY RADIATION

Maharramova N.F., Jafarova R.E.

Azerbaijan Medical University, 14, Gasymzadeh St., AZ1022, Baku city, Republic of Azerbaijan

Abstract

Objective. Study the anti-radiation activity of new complex compound (NCC) based on palladium and mexidol.

Methods. The experiments were carried out on white outbred rats divided into 1st group - intact animals; 2nd group – the control group, the groups from 3 to 5 contained the animals which were exposed to the following single doses of radiation accordingly: 2, 4, and 6 Gy. These groups also were divided into two subgroups, where the 1st subgroup included the animals that were exposed to radiation in an intact state, while the animals in the 2nd subgroup were exposed to radiation against the background of intraperitoneal injection of 1/30 LD₅₀ NCC. The leucocyte, lymphocyte, erythrocyte and platelet blood counts were determined 8 hours, 1.5 and 3 days after the exposure.

Results. Visual observation revealed that the integrated indicators of animals that received NCC demonstrated lesser changes, this showing that the animals in the NCC subgroup better tolerated the harmful impact of radiation. The blood count against the 4 Gy radiation exposure background demonstrated that the difference between the indicators in subgroups was 28.4%, 55.4%, 0.8% and 168% after 8 hours, one day, 5 days and 1 month accordingly. The differences between the same indicators against the 6.2 Gy radiation exposure background were as follows: 39.6%, 75.4%, 86.9% and 229.8% after 8 hours, one day, 5 days and 1 month accordingly. The results obtained suggest that the preliminary administration of NCC against the background of irradiation with a power of 4 and 6.2 Gy, significantly reduces the harmful effect of on the blood leucocyte counts. The pathological changes in lymphocyte, erythrocyte and platelet blood counts are less marked and such changes are leveled off against the background of NCC administration.

Conclusion. NCC at dose 1/30 LD₅₀ prevents the pathological changes in the quantitative composition of blood corpuscles, thereby providing a radioprotective effect against the background of X-ray radiation of various intensities. with a single exposure to X-rays with an intensity of 2.0, 4.0 and 6.2 Gy.

Keywords: X-ray radiation, new complex compound (NCC) based on palladium and mexidol, blood corpuscles, visual integrated indicators, radioprotector

Введение

Все большую актуальность приобретает тема защиты организма от лучевого воздействия. В этом направлении во всем мире проводятся ряд серьезных исследований [1, 9]. Проблема актуализуется в связи с развитием науки и техники, а также изменением окружающей среды, в том числе и техногенного происхождения. Как например случаи радиационного заражения окружающей среды при аварии Чернобыльской атомной электростанции (АЭС) в Украине и АЭС «Фукусима-1» в Японии. Потенциальную угрозу для всего Кавказа представляет, построенная на сейсмоопасной зоне Мецаморская АЭС, работающая на реакторе 1-го поколения. Ничто не гарантирует 100% безопасность и других установок, работающих на атомных реакторах, например подводных лодок и т.п.

Современные методы радиодиагностики, такие как КТ, рентген, а также лечение лучевой терапией также приводят к избыточному облучению организма. Повышенные дозы радиации организм получает и при полете на авиалайнерах.

В настоящее время для профилактики радиационного поражения используется ряд соединений, оказывающих противолучевой эффект, так называемые медицинские средства противорадиационной защиты. Их подразделяют на препараты, применяемые в ранние сроки поражения и радиопротекторы, применяемые для профилактики лучевого поражения и снижения тяжести его негативного действия [4].

Радиозащитные средства позволяют снизить процент летальности от острой лучевой болезни при воздействии мощных доз облучения, а также являются средствами профилактики отдаленных последствий облучения, таких как онкологические заболевания, развитие катаракты, снижение активности иммунной и антиоксидантной системы и др. [3, 4]. Ряд исследований выявили, что наиболее подвержена вредному воздействию облучения кроветворная система [8].

Эффективность радиозащитных препаратов оценивают в ФУД (фактор уменьшения дозы), представляющий отношение доз облучения, вызывающих одинаковый эффект при применении радиопротектора и без него. Но в эксперименте чаще используют более простой способ. Суть его заключается в определении «процента защиты» - разности между выраженностью эффекта на фоне применения изучаемого препарата и без него.

Следует отметить, что несмотря на положительно зарекомендовавшие себя препараты радиационной защиты различного химического строения, необходимость поиска в более эффективных и менее токсичных соединениях остается актуальным. Исходя из этого мы сочли целесообразным изучить противорадиационную активность НКС, синтезированного в НИЦ Азербайджанского Медицинского Университета. Соединение изначально предполагалось для применения в химиотерапии онкологических заболеваний. Изучение острой, субхронической и хронической токсичности выявили относительную низкую, по сравнению с цисплатиной токсичность данного соединения. Учитывая наличие в составе соединения антиоксиданта мексидола и 2-х валентного палладия, было сделано предположение о возможности наличия у данного соединения противолучевого эффекта.

Цель исследования – изучить противорадиационную активность нового комплексного соединения на основе палладия и мексидола.

Методика

Изучали радиозащитные свойства НКС (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин аммоний тетрахлолопалладиевокислый). ЛД₅₀ для крыс-самцов – 430 mg/kg, для белых мышей самцов – 355 mg/kg. Согласно классификации токсичности по Hodge и Sterner (1943) относится к группе умеренно токсичных веществ, а по классификации токсичности химических веществ в соответствии с ГОСТом 12.1.007-76 квалифицируется как соединение 3-го класса опасности, которые разрешены к применению в медицине.

Эксперимент ставили на 260 белых беспородных лабораторных крысах. Критерии включения животных в эксперимент: половозрелый возраст, вес в пределах 200-220 г, шерстяной покров без повреждений, пол – самцы. Все животные, используемые в экспериментах, содержались в одинаковых условиях ухода и пищевого режима. Все эксперименты на животных проводились согласно «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях», Страсбург, 1986 г. Проведение эксперимента разрешено решением Этического Комитета при Азербайджанском Медицинском Университете за №10 от 16.10.2019 г.

Животные были разделены на 5 групп: 1-я группа, состояла из 10 животных в интактном состоянии. Во второй контрольной группе (10 крыс) животные получали 1/30 ЛД₅₀ НКС. Животные в 3 группе подвергались разовому облучению в 2 Гр., в 4-й группе – 4 Гр., в 5-й группе – 6,2 Гр. Эти группы были разделены на 2 подгруппы по 40 животных в каждой. Животные в 1-й подгруппе каждой группы подвергались облучению находясь в интактном состоянии, а животные 2-й подгруппы облучались на фоне внутрибрюшинного введения 1/30 ЛД₅₀ НКС за полчаса до облучения.

Животные подвергались облучению в клетках по 5 животных в каждой на рентгеновском аппарате РУМ-17, 1974 г. производства. Поглощенные дозы облучения: 2,0; 4,0; 6,2 Гр. Через 8 ч., через 1, 5, 30 сутки животные декапитировали, кровь забирали для биохимических исследований.

Лабораторные исследования крови проводили на аппарате Auto Hematology Analyzen Ratyo RT - 7600, Китайского производства, 2019 г. В крови животных определяли 20 показателей, но в данных исследованиях оценивалось содержание в крови эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов и тромбоцитов как наиболее информативных показателей.

Статистический анализ количественных данных проведен с применением непараметрических методов – критерий Уилкоксона-Манна-Уитни. При изучении зависимостей между показателями применена формула Спирмена коэффициента ранговой корреляции:

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum d^2}{n(n^2 - 1)}$$

где: d – разность рангов, n – количество рангов.

При применении вышеуказанных методов для статистической обработки были использованы программы MS EXCEL и S-PLUS.

Результаты исследования и их обсуждение

Прежде чем определять влияние рентгеновского облучения на содержание форменных элементов крови выявляли как эти показатели будут изменяться на фоне применения НКС в дозе 1/30 ЛД₅₀. Наблюдения за животными показало, что во второй контрольной группе все 10 крыс до конца эксперимента остались живы. Визуальные наблюдения также не выявили изменений веса, состояния шерстяного покрова, потребления пищи и воды, количества болюсов, поведенческих реакций. Биохимический анализ крови (табл. 1) также не выявил существенных отклонений от интактных показателей. Таким образом, в малых дозах исследуемое соединение не оказывает негативное действие на кроветворную систему.

Таблица 1. Изменение картины крови после внутрибрюшинного введения комплексного соединения на основе палладия и мексидола

Показатели	Интактные животные	На фоне введения комплексного соединения на основе палладия и мексидола			
		Через 8 часов	Через 1 сутки	Через 5 суток	Через 1 месяц
Лейкоциты 10 ⁹ /L	15,95(12,0-22,6)	16,29(12,0-22,7)	16,71(12,0-20,9)	16,19(12,2-21,8)	16,11(10,7-22,1)
%		2,12	4,76	1,50	1,00
P		0,880	0,344	0,631	0,705
Лимфоциты 10 ⁹ /L	8,49(6,3-11,3)	8,47(6,4-11,2)	8,71(6,4-11,4)	8,47(5,9-12,0)	8,32(6,0-12,3)
%		0,21	2,62	0,21	1,98
P		0,880	0,820	0,850	0,820
Эритроциты 10 ⁹ /L	7,05(6,4-8,3)	6,97(6,0-8,5)	6,68(5,9-8,0)	6,51(5,7-7,8)	6,96(6,3-7,9)
%		1,13	5,25	7,66	1,28
P		1,000	0,209	0,069	0,879
Тромбоциты 10 ⁹ /L	833,8(710-988)	838,0(730-1000)	834,0(740-980)	840,0(740-980)	844,0(710-1010)
%		0,50	0,02	0,74	1,22
P		0,909	0,910	1,000	1,000

Следующим этапом наших исследований было выявления изменений изучаемых показателей у животных 3-5 групп на фоне рентгеновского облучения различной интенсивности. Во всех группах летальных исходов не наблюдалось. С увеличением интенсивности облучения отмечалась повышение потери веса, изменения поведенческих реакций. Так, в первой подгруппе 3-ей группы, снизились груминг и вертикальная стойка, повысилась агрессивность и двигательная активность, тогда как во второй подгруппе изменения в поведении животных не наблюдалось. В первой подгруппе 4-й группы крысы были малоподвижными, на внешние раздражители отвечали агрессивно, во второй подгруппе отмечалась двигательная активность и агрессивность. В 5-й группе в первой подгруппе, животные были сильно ослабленными, исхудавшими, шерстяной покров местами облезлый, на внешние раздражители не отвечали, наблюдалась одышка, тогда как животные во второй подгруппе, несмотря на потерю веса были достаточно подвижны, шерстяной покров нормальный, на внешние раздражители отвечали агрессивностью. Таким образом, визуальные наблюдения показали, что животные, которые получали НКС до облучения легче переносили пагубное действие облучения.

Роль радиационного излучения на систему крови изучена рядом авторов, которые утверждают, что при повышении уровня радиации, а также времени воздействия его на живой организм в первую очередь происходит изменения количественного состава крови [3, 5, 6]. В ходе собственных исследований было установлено, что на фоне облучения рентгеновскими лучами интенсивностью 2 Гр (табл. 2) спустя 8 ч. у животных третьей группы 1-й подгруппы по сравнению с интактными значениями (ИЗ) наблюдается незначительное понижение содержания лейкоцитов (3,76% (p=0,336)). Через сутки содержание лейкоцитов в крови стало повышаться, увеличиваясь по сравнению с ИЗ на 4,57% (p=0,216). На 5-е сутки содержание лейкоцитов в крови превышало ИЗ уже на 7%. Через месяц наблюдений этот показатель оказался сниженным по сравнению с ИЗ на 6,39% (p=0,053).

Таблица 2. Изменение картины крови после облучения рентгеновскими лучами 2 Гр

Время	Наличие НКС	Лейкоциты 10 ⁹ /L	Лимфоциты 10 ⁹ /L	Эритроциты 10 ⁹ /L	Тромбоциты 10 ⁹ /L
Через 8 часов	Без НКС	15,35(12,6-18,4)	5,28(3,2-6,6)	7,06(6,5-8,2)	847,0 (720-970)
	На фоне НКС	14,25(10,2-17,0)	9,34(7,2-11,0)	6,96(6,2-8,3)	829,0 (730-970)
Через 1 сутки	Без НКС	16,68(14,1-19,5)	4,37(2,9-6,0)	7,04(6,3-7,9)	834,0 (690-950)
	На фоне НКС	14,00(11,0-16,4)	9,24(7,4-10,8)	6,97(6,3-8,2)	815,0 (730-900)
Через 5 суток	Без НКС	17,06(14,0-20,0)	4,13(3,0-5,9)	7,07(6,3-8,0)	843,0 (730-920)
	На фоне НКС	13,90(11,0-17,0)	9,26(7,1-10,9)	6,95(6,4-8,0)	794,0 (730-890)
Через 1 месяц	Без НКС	14,93(12,7-17,0)	6,91(5,5-8,5)	7,11(6,4-8,3)	841,0 (790-900)

	На фоне НКС	14,89(13,0-16,9)	9,34(7,2-10,9)	7,07(6,4-7,5)	812,0 (720-950)
--	-------------	------------------	----------------	---------------	-----------------

В этой группе во 2-й подгруппе (табл. 2), где животные до облучения получали НКС, содержание лейкоцитов крови по сравнению с ИЗ незначительно снижалось: через 8 ч. на 10,7% ($p=0,036$), через 1 сутки – на 12,2%, через 5 суток – на 12,9% ($p=0,028$). К концу месяца этот показатель стал увеличиваться и был меньше ИЗ на 6,65% ($p=0,086$). Разница значений в процентах между показателями 1-й и 2-й подгрупп и статистическая достоверность этого различия также показана в табл.2. из которой видно, что при облучение в 2 Гр на фоне применения НКС во все периоды эксперимента по сравнению с показателями животных, которые НКС не получали содержание лейкоцитов в крови значительно отличается как по динамике изменений, так и в количественном выражении. Но в целом эти изменения в обеих подгруппах не сильно расходятся с интактными значениями и угрозу для жизни животных не представляют. К концу 30-х суток эти изменения стремятся к интактным значениям.

Количество лимфоцитов в крови животных в первой подгруппе через 8 ч. после облучения снижалось на 37,8%, через сутки уже на 48,5%, а на 5 сутки на 51,4%. Результаты анализов крови в месячный срок показал, что количество лимфоцитов повысилось по сравнению с ИЗ на 18,6%, тогда как во 2-й подгруппе этот показатель повышался через 8 ч. на 10%, через 1 сутки – на 8,8%, через 5 суток – на 9,1%, через 30 суток – на 10%.

Результаты сравнения результатов 1-й и 2-й подгрупп (табл. 2) выявили, что разница в определенные временные периоды между ними значительна и статистически достоверна. Количество эритроцитов во все исследуемые временные периоды в крови животных как 1-й, так 2-й подгруппы оставалось в пределах нормы. Незначительные колебания в показателях статистической достоверностью не обладало. Действие рентгеновского излучения в 2 Гр на содержание тромбоцитов в крови животных обеих подгрупп также мало выражено.

В крови животных 4-й группы, подвергшихся облучению рентгеновскими лучами интенсивностью 4 Гр (табл. 3) спустя 8 ч. в 1-й подгруппе содержания лейкоцитов повышалось на 49,1%, через сутки на 123%. На 5-е сутки происходило резкое понижение содержания лейкоцитов до 15,88 (12,9-18,7) $10^9/L$, что практически равноценно интактным показателям, и продолжая понижаться в дальнейшем через 1 м. доходило до значений 6,13 (2,3-8,3) $10^9/L$, снижаясь по сравнению с ИЗ на 61,6%. Во 2-й подгруппе наблюдалась следующая картина: через 8 ч. этот показатель повышался на 6,7%, через 1 и 5 сутки доходил практически до ИЗ, а через месяц на 3,3% превышал их.

Анализ результатов обеих подгрупп показывает, что содержание лейкоцитов (табл. 3.) наиболее активно в патологическую сторону изменяется в первой подгруппе. Разница между показателями этих подгрупп через 8 ч. составляет 28,4% при $p=0,0002$, через сутки 55,4% при $p=0,0002$, через 5 суток 0,8% при $p=0,7052$ и через 30 суток – 168% при $p=0,00002$. Полученные данные позволяют утверждать, что на фоне облучения мощностью 4 Гр предварительное применение НКС значительно снижает негативное влияние облучения на содержание лейкоцитов в крови.

Таблица 3. Изменение картины крови после облучения рентгеновскими лучами 4 Гр

Время	Наличие НКС	Лейкоциты $10^9/L$	Лимфоциты $10^9/L$	Эритроциты $10^9/L$	Тромбоциты $10^9/L$
Через 8 часов	Без НКС	23,78 (19,4-27,1)	2,86 (1,8-4,3)	8,38 (7,2-9,0)	1061,0 (960-1200)
	На фоне НКС	17,02 (15,3-18,9)	7,38(6,1-8,7)	6,92(6,4-7,3)	823,0 (740-960)
Через 1 сутки	Без НКС	35,57 (29,7-40,5)	2,34 (1,9-2,9)	9,16 (7,5-10,5)	1007,0 (900-1200)
	На фоне НКС	15,88 (12,9-18,7)	6,78 (5,8-8,5)	6,95 (6,3-7,5)	870,0 (750-920)
Через 5 суток	Без НКС	15,82(13,7-17,7)	1,92 (1,7-2,1)	8,00 (6,5-8,9)	853,0(730-970)
	На фоне НКС	15,95 (13,1-17,9)	6,46(5,2-7,9)	6,45 (1,9-8,0)	778,0(700-870)
Через 1 месяц	Без НКС	6,13 (2,3-8,3)	5,55 (3,9-7,2)	6,86(4,5-8,3)	730,0 (650-810)
	На фоне НКС	16,48 (14,4-18,0)	8,11 (6,4-10,5)	6,97(6,4-7,5)	793,0 (710-930)

Количество лимфоцитов в первой подгруппе через 8 ч. снижалось на 66,3%, через сутки – на 72,4% и продолжая понижаться на 5-е сутки снижался на 77,3%. В месячный срок количество лимфоцитов повысилось до значений 5,55 (3,9-7,2) $10^9/L$, однако оставаясь пониженным по сравнению с ИЗ на 34,6%. Во 2-й подгруппе этот показатель через 8 ч. снижался на 13%, через

сутки на 20,1%, на 5-е сутки на 23,9%. А через месяц количество лимфоцитов повысилось до значений $8,11 (6,4-10,5)10^9/L$, однако оставался пониженным по сравнению с ИЗ на 4,5%. Как видно из результатов, содержание лимфоцитов в крови животных, получавших НКС превышает этот показатель у животных не получавших НКС на 158% при $p=0,0002$; через сутки эта разница составляла 189,7%, при $p=0,0002$, через 5 суток уже 236,5%, при $p=0,0002$, через 30 суток – 46,1%, при $p=0,0005$ (табл.3). Таким образом, негативное действие радиационного излучения мощностью 4 Гр на содержание лимфоцитов значительно ослабляется на фоне предварительного применения НКС.

Количество эритроцитов в первой подгруппе через 8 ч. повышалось на 18,9%, через сутки на 29,9%; на 5-е сутки содержание эритроцитов в крови несколько понизилось и доходило до $8,00 (6,5-8,9)10^9/L$, однако превосходя ИЗ на 13,5%. Результаты анализов крови в месячный срок показал, что количество эритроцитов повысилось до значений $6,86 (4,5-8,3)10^9/L$, снизившись по сравнению с ИЗ на 2,7%. Во 2-й подгруппе количество эритроцитов через 8 снижалось на 1,8%. Через сутки и в последующие периоды этот показатель мало изменялся и через сутки по сравнению с ИЗ был ниже на 1,4%; на 5-е сутки на 8,5%, через месяц – на 1,1%. Разница показателей обеих групп в процентном выражении и статистическая достоверность различий (табл.3), имело следующее значение: содержание эритроцитов в крови животных, получавших НКС через 8 ч. ниже, чем у животных не получавших НКС на 17,4% при $p=0,0004$; через сутки эта разница составляла 24,1%, при $p=0,0002$, через 5 суток 19,4%, при $p=0,0035$, через месяц – 1,6%, при $p=0,9395$. Как видно из полученных результатов, при воздействии на экспериментальных животных рентгеновского излучения мощностью 4 Гр наблюдается хоть и мало выраженное, но изменение в содержании эритроцитов, тогда как на фоне применения НКС содержание эритроцитов практически остается на уровне интактных значений.

Исследования Patchen M.L., MacVittie T.J. (1983) показали, что наиболее активно как по срокам реагирования, так и по количеству при радиационном поражении патологически изменяется количественный состав лейкоцитов, тогда как изменение содержания эритроцитов наступает в более поздние сроки и при большей интенсивности радиации. При чем при средней интенсивности радиационного облучения сначала отмечается повышение количества лейкоцитов и лимфоцитов, что указывает активацию воспалительного процесса и ответа организма на него, а далее истощение компенсаторных механизмов приводит к снижению их количества в крови [4]. Такую же картину мы наблюдали в своих исследованиях. И поэтому снижение интенсивности подобной динамики позволяет судить о радиопротекторной активности НКС.

Количество тромбоцитов в первой подгруппе через 8 ч. повышалось на 20,0%, через сутки этот показатель несколько снижался и доходил до значений $1007,0 (900-1200) 10^9/L$, превышая интактные значения на 13,9%; на 5-е сутки содержание тромбоцитов в крови продолжало понижаться и доходило до $853,0 (730-970)10^9/L$, будучи меньше ИЗ на 3,5%. В месячный срок количество тромбоцитов понизилось до значений $730,0 (650-810)10^9/L$, снизившись по сравнению с ИЗ на 17,3%. Во 2-й подгруппе содержание тромбоцитов в крови через 8 ч. снижалось на 6,9%. Через сутки этот показатель начинал повышаться, почти доходя до ИЗ, оставаясь меньше него на 1,6%; на 5-е сутки содержание тромбоцитов в крови продолжало снижаться и было меньше ИЗ на 12%, а через месяц немного повышалось, но при этом оставаясь пониженным по сравнению с ИЗ на 10,3%. Как видно из полученных данных при воздействии на экспериментальных животных рентгеновского излучения мощностью 4 Гр наблюдается небольшое повышение содержания тромбоцитов, которое уже через с. приходит к нормальным значениям, а далее незначительно снижается. На фоне применения НКС содержание тромбоцитов практически остается на уровне интактных значений. Сравнивая результаты обеих подгрупп видим, что содержание тромбоцитов в крови животных, получавших НКС через 8 ч. ниже, чем у животных не получавших НКС на 22,4% при $p=0,0002$; через сутки эта разница составляла 13,6%, при $p=0,0004$, через 5 суток 8,8%, при $p=0,0579$, через месяц – 8,6%, при $p=0,0875$, что свидетельствует о том, что негативное действие облучения полностью нивелируются на фоне применения НКС.

Таблица 4. Изменение картины крови после облучения рентгеновскими лучами 6,2 Гр

Время	Наличие НКС	Лейкоциты $10^9/L$	Лимфоциты $10^9/L$	Эритроциты $10^9/L$	Тромбоциты $10^9/L$
Через 8 часов	Без НКС	33,75(29,7-36,7)	1,15(0,5-1,9)	8,61(7,1-10,1)	1160,0(1000-1300)
	На фоне НКС	20,37(18,7-25,0)	5,42(4,8-6,3)	7,07(6,4-8,5)	904,0(750-1000)
Через 1 сутки	Без НКС	82,23(70,7-90,9)	0,65(0,2-1,0)	3,23(2,3-4,5)	1182,0(1000-1300)
	На фоне НКС	20,22(16,5-23,4)	5,13(4,6-6,1)	6,96(6,5-7,7)	905,0(810-1000)

Через 5 суток	Без НКС	91,67(83,7-01,3)	0,66(0,3-0,9)	3,11(2,0-4,3)	944,0(890-1000)
	На НКС	11,99(10,1-14,5)	5,10(4,7-6,0)	6,94(6,3-7,9)	826,0(730-970)
Через 1 месяц	Без НКС	4,63(3,7-5,4)	2,86(1,7-3,9)	5,34(4,8-6,2)	286,0(120-410)
	На фоне НКС	15,27(12,7-18,1)	6,19(5,0-7,0)	7,00(6,6-7,3)	712,0(620-810)

Животные 5-й группы, подвергались облучению рентгеновскими лучами интенсивностью 6,2 Гр. (табл. 4) и спустя 8 часов в 1-й подгруппе наблюдалось повышение в крови содержания лейкоцитов на 111,6%, через сутки на 415,5%. на 5-е сутки на 474,7%. Определения через месяц выявило, что содержание лейкоцитов в крови резко снизилось до значений 4,63 (3,7-5,4) $10^9/L$, что на 71% ниже ИЗ. Во 2-й подгруппе содержания лейкоцитов через 8 ч. повышалось на 27,7%, через суток содержание лейкоцитов в крови продолжало оставаться практически на том же уровне в пределах 20,22 (16,5-23,4) $10^9/L$. На 5-е сутки этот показатель снизился до 11,99 (10,1-14,5) $10^9/L$, что на 24,8% ниже интактных значений. Через 30 суток содержание лейкоцитов доходило практически до интактных значений 15,27 (12,7-18,1) $10^9/L$, что на 4,3% ниже их.

Анализ результатов обеих подгрупп показывает, что содержание лейкоцитов резко изменившийся в патологическую сторону в первой подгруппе, во второй группе изменяется менее активно. Так, разница между показателями этих подгрупп через 8 ч. составляет 39,6% при $p=0,0002$, через сутки 75,4% при $p=0,0002$, через 5 суток 86,9% при $p=0,0002$ и через 30 суток – 229,8% при $p=0,00002$. Полученные данные позволяют утверждать, что на фоне облучения мощностью 6,2 Гр предварительное применение НКС значительно снижает негативное влияние облучения на содержание лейкоцитов в крови.

Количество лимфоцитов в первой подгруппе через 8 ч. снижалось на 86,5%, через сутки этот показатель продолжал понижаться и был меньше на 92,3% и продолжал практически оставаться без изменений на 5-е сутки (0,66 (0,3-0,9) $10^9/L$). Результат анализов крови в месячный срок показал, что количество лимфоцитов повысилось до значений 2,86 (1,7-3,9) $10^9/L$, однако оставаясь пониженным по сравнению с ИЗ на 66,3%. Во 2-й подгруппе содержание лимфоцитов в крови через 8 ч. снижалось на 36,2%, через сутки на 39,6% и на 5-е сутки – на 39,9%. В месячный срок количество лимфоцитов повышалось до 8,11 (6,4-10,5) $10^9/L$, однако оставаясь пониженным по сравнению с ИЗ на 27,1%. Результаты разницы показателей показывает, что содержание лимфоцитов в крови животных, получавших НКС превышает этот показатель у животных не получавших НКС на 373,4% при $p=0,0002$; через сутки эта разница составляла 689,2%, при $p=0,0002$, через 5 суток уже 672,7%, при $p=0,0002$, через 30 суток – 116,4%, при $p=0,0005$. Как видно из полученных результатов, негативное действие радиационного излучения мощностью 6,2 Гр на содержание лимфоцитов значительно ослабляется на фоне предварительного применения НКС.

Количество эритроцитов в первой подгруппе через 8 ч. повышалось на 22,1%. Через сутки этот показатель снижаясь доходил до значений 3,23 (2,3-4,5) $10^9/L$, уменьшаясь по сравнению с интактными значениями на 54,2%; на 5-е сутки был меньше ИЗ на 55,9%. В месячный срок количество эритроцитов повысилось до значений 5,34 (4,8-6,2) $10^9/L$, оставаясь сниженным по сравнению с ИЗ на 24,3%. Во 2-й подгруппе содержание эритроцитов через 8 ч. повышался незначительно (на 0,28%). В последующие периоды этот показатель мало изменялся и через сутки был на 1,3%; на 5-е сутки – на 1,6%, через месяц – на 0,7% больше ИЗ. Разница показателей обеих групп имело следующее значение: через 8 ч. 17,9% при $p=0,0016$; через сутки 115,5%, при $p=0,0002$, через 5 суток 123,2%, при $p=0,0002$, через месяц – 31,1%, при $p=0,0002$. Как видно из полученных результатов, при воздействии на экспериментальных животных рентгеновского излучения мощностью 6,2 Гр наблюдается мало выраженное изменение в содержании эритроцитов, тогда как на фоне применения НКС содержание эритроцитов практически остается на уровне интактных значений.

Количество тромбоцитов в первой подгруппе через 8 ч. повышалось на 31,25%. Через сутки этот показатель несколько снижался и доходил до значений 1182,0 (1000-1300) $10^9/L$, превышая ИЗ на 33,7%; на 5-е сутки продолжая понижаться доходил до 944,0 (890-1000) $10^9/L$, что меньше ИЗ на 6,81%. Результат анализов крови в месячный срок показал, что количество тромбоцитов понизилось до 286,0 (120-410) $10^9/L$, снизившись по сравнению с ИЗ на 67,6%. Во 2-й подгруппе содержание тромбоцитов через 8 ч. снижалось на 2,3%. Через этот показатель уже превышал ИЗ на 2,4%; на 5-е сутки снова снижаясь доходил до 826,0 (730-970) $10^9/L$, снижаясь по сравнению с ИЗ на 6,5%, а через месяц немного повышаясь доходил до 712,0 (620-810) $10^9/L$, однако оставаясь пониженным по сравнению с ИЗ на 19,4%. Как видно из полученных результатов, при воздействии на экспериментальных животных рентгеновского излучения мощностью 6,2 Гр в анализах крови

уже через 8 ч. наблюдается повышение содержания тромбоцитов, которое к 5 суткам начинает снижаться и к концу месяца снижается на 67,7%. Тогда как на фоне применения НКС содержание тромбоцитов во все периоды исследования незначительно отличается от интактных значений. Разница показателей обеих групп имело следующее значение: содержание тромбоцитов в крови животных, получавших НКС через 8 ч. ниже, чем у животных не получавших НКС на 22,1% при $p=0,0003$; через сутки эта разница составляла 23,4%, при $p=0,0003$, через 5 суток 12,5%, при $p=0,0016$, через месяц – 149%, при $p=0,0002$, что доказывает протекторное действие НКС.

В литературе имеется достаточно данных об исследовании различных соединений на наличие противолучевых свойств, которые могут быть применены в медицинской практике для защиты людей от воздействия рентгеновского облучения [2,7]. По мнению многих авторов при этом наиболее уязвимой является система крови и оценка радиопротективных свойств соединений оценивается по результатам оценки изменений в ней [3, 5, 6]. Наши данные согласуются с литературными данными. А исследуемый НКС значительно снижает изменения в картине крови на фоне рентгеновского излучения. Singh V.K., Seed T.M., 2020 отмечали, что при радиационном лечении онкологических больных, и успешность применения этой методики зависит от поддержания референсных значений содержания в крови форменных элементов, что во многом предотвращает развитие интоксикации и серьезных осложнений [8]. Применение НКС на фоне радиации различной интенсивности в практически нетоксичных дозах равных $1/30$ ЛД₅₀ позволяло значительно снизить изменение количественного состава лейкоцитов и лимфоцитов в крови, что делает актуальным дальнейшее исследование данного соединения с целью применения в практической медицине в качестве протекторного средства.

Таким образом, по результатам, проведенных исследований по выявлению радиозащитных свойств у нового комплексного соединения на основе палладия и мексидола можно заключить, что данное соединение в дозе равной $1/30$ ЛД₅₀ препятствует патологическим изменениям количественного состава форменных элементов крови, оказывая тем самым радиопротекторное действие на фоне рентгеновского облучения различной интенсивности. Дальнейшее исследование соединения в данном аспекте представляется нам актуальным.

Выводы

1. Рентгеновское излучение приводит к изменениям количественного состава форменных элементов крови, таких как лейкоциты, лимфоциты, эритроциты, тромбоциты. Патологические изменения увеличиваются с повышением интенсивности радиации.
2. На фоне применения НКС патологическое изменение количественного содержания в крови лейкоцитов и лимфоцитов значительно снижается, а количественный состав эритроцитов и тромбоцитов мало отличается от показателей интактных животных. Таким образом НКС оказывает выраженное протекторное на систему крови на фоне радиационного излучения.
3. Чем выше интенсивность радиационного излучения, тем больше разница между показателями 1-й и 2-й подгрупп, т.е. с увеличением интенсивности облучения защитное действие НКС становится более выраженной.

Литература (references)

1. Bashir K.M., Choi J.S. Clinical and physiological perspectives of β -glucans: the past, present, and future // International Journal Molecular Sciences. – 2017. – V.18, N9. – P. 1906.
2. Cho K., Imaoka T., Klovov D. et al. Funding for radiation research: past, present and future // International Journal of Radiation Biology. – 2019. – V.95, N7. – P. 816-840.
3. Hofer M., Hoferova Z., Falk M. Pharmacological modulation of radiation damage. Does it exist a chance for other substances than hematopoietic growth factors and cytokines? //International Journal Molecular Sciences. – 2017. – V.18, N7. – P.1385.
4. Mishra K.N., Moftan B.A., Alsbeih G.A. Appraisal of mechanisms of radioprotection and therapeutic approaches of radiation countermeasures. // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2018. – V.106. – P. 610-617.
5. Patchen M.L., MacVittie T.J. Dose-dependent responses of murine pluripotent stem cells and myeloid and erythroid progenitor cells following administration of the immunomodulating agent glucan// Immunopharmacology. – 1983. – V.5, N4. – P. 303-313.
6. Pospíšil M., Jarý J., Netřková J., Marek M. Glucan-induced enhancement of hemopoietic recovery in gamma-irradiated mice // Experientia. – 1982. – V.38, N10. – P. 1232-1234.

7. Singh V.K., Hanlon B.K., Santiago P.T., Seed T.M. A review of radiation countermeasures focusing on injury-specific medicinals and regulatory approval status: Part III. Countermeasures under early stages of development along with Standard of Care' Medicinal and procedures not requiring regulatory approval for use // International Journal of Radiation Biology. – 2017. – V.93, N9. – P. 885-906.
8. Singh V.K., Seed T.M. Pharmacological management of ionizing radiation injuries: current and prospective agents and targeted organ systems // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2020. – V.21,N3. – P. 317-337.
9. Vetvicka V., Vannucci L., Sima P., Richter J. Beta glucan: supplement or drug? From laboratory to clinical trials // Molecules. – 2019. – V.24, N7. – P. 1251.

Информация об авторах

Магеррамова Нигяр Фахраддин кызы – диссертант Научно-исследовательского центра Азербайджанского Медицинского Университета. E-mail: rjafarova@bk.ru

Джафарова Рена Энвер кызы – доктор биологических наук, зав отделом токсикологии Научно-исследовательского центра Азербайджанского Медицинского Университета. E-mail: rjafarova@bk.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии интересов.

ОБЗОРЫ

УДК 616-091.0

3.3.4 Патологическая анатомия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.5 EDN: BWNZUU

К ВОПРОСУ О СТРУКТУРЕ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА
© Дмитриев И.В.^{1,2}, Игнатова Н.Б.¹, Абросимов С.Ю.^{1,2}, Моисеенкова С.Д.¹¹Смоленский областной институт патологии Россия, 214018, Смоленск, проспект Гагарина, 27²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Уточнить формулировку рубрик перинатального патологоанатомического диагноза и предложить вариант его новой структуры.

Методы. Использовались концептуальный, процессный, ситуационный, экспертных оценок, логический и системный типы анализа.

Результаты. Проанализированы несколько вариантов структуры перинатального патологоанатомического диагноза и предложена его модифицированная структура, включающая 4 части: 1) Патология ребенка (плода). Основное заболевание: Коморбидные заболевания (фоновое или конкурирующее или сочетанное) – при наличии: Осложнения (основного и коморбидных заболеваний): Сопутствующие заболевания и состояния: 2) Патология последа. Основная, обусловившая смерть ребенка (плода): Способствующая смерти ребенка (плода): Прочая: 3) Патология матери. Основное заболевание или состояние, обусловившее смерть ребенка (плода): Способствующие смерти ребенка (плода): Прочие: 4) Обстоятельства смерти.

Заключение. Отсутствие утвержденной формы перинатального патологоанатомического диагноза создает проблемы при сличении его с клиническим диагнозом, при взаимодействии врачей разных профилей, при оценке качества медицинской помощи, при наличии претензий родственников по оказанию медицинской помощи, при взаимодействии больниц со страховыми компаниями, при судебных разбирательствах и т.д. Есть сложности и с анализом всего многообразия информации о патологии родов и ребенка, отраженной в этом диагнозе. После всестороннего обсуждения и достижения консенсуса по данному вопросу необходимо оформить законодательно одну из выбранных структур перинатального патологоанатомического диагноза. Все рубрики перинатального патологоанатомического диагноза желательно оформлять в нозологических формах, указанных в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) с их кодами. При отсутствии в МКБ-10 нозологических форм и иных состояний или при необходимости дополнительной их расшифровки (в дополнение к МКБ-10) диагноз пишут в общепринятых терминах, согласно действующим клиническим классификациям.

Ключевые слова: перинатальный патологоанатомический диагноз, структура

TO THE ISSUE OF THE STRUCTURE OF PERINATAL PATHOLOGIC-ANATOMICAL DIAGNOSIS**Dmitriev I.V.^{1,2}, Ignatova N.B.¹, Abrosimov S.Yu.^{1,2}, Moiseenkova S.D.¹**¹Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. Clarify the formulation of the headings of the perinatal pathological diagnosis and propose a variant of its new structure.

Methods. Conceptual, process, situational, expert assessments, logical and system types of analysis were used.

Results. Several variants of the structure of the perinatal pathological diagnosis were analyzed and its modified structure is proposed, including 4 parts: Perinatal pathological-anatomical diagnosis: 1) Pathology of the child (fetus). The main disease: Comorbid diseases (background or competing or combined) – in the presence of: Complications (main and comorbid diseases): Concomitant diseases and conditions: 2) Pathology of the afterbirth. Main, which caused the death of the child (fetus): Contributing to the death of the child (fetus): Other: 3) Pathology of the mother. Underlying disease or condition

causing the death of the child (fetus): Contributing to the death of the child (fetus): Other: 4) Circumstances of death.

Conclusion. The absence of approved form of perinatal pathological diagnosis creates problems in comparing it with a clinical diagnosis, in the interaction of doctors with different profiles, in assessing the quality of medical care, in the presence of claims of relatives in the provision of medical care, in the interaction of hospitals with insurance companies, in litigation, etc. There are difficulties with the analysis of the whole variety of information about the pathology of childbirth and the child, reflected in this diagnosis. After a comprehensive discussion and consensus on this issue, it is desirable to legislate one of chosen structures of perinatal pathological diagnosis. All headings of the perinatal pathoanatomical diagnosis should be formalized in nosological forms specified in ICD-10 with their codes. In case of nosological forms absence and other conditions in ICD-10 or if it is necessary to get their additional decoding (in addition to ICD-10), the diagnosis should be written in generally accepted terms, according to current clinical classifications.

Keywords: perinatal pathological-anatomical diagnosis, structure

Введение

Младенческая смертность это один из важнейших показателей социально-демографического развития страны, который характеризует в т.ч. и состояние системы здравоохранения. Государство в настоящее время уделяет огромное внимание её снижению. Только в строительство перинатальных центров вложены многие миллиарды рублей. И это дает эффект. Но для улучшения использования вложенных средств в данной сфере необходим постоянный подробный мониторинг всей имеющейся патологии у матерей и новорожденных, особенно в случае их смерти. К сожалению, этому мешает отсутствие официально утвержденной структуры перинатального патологоанатомического диагноза (ППД). Нет соответственно и официально утвержденной структуры перинатального клинического диагноза. При написании ППД, по сравнению с диагнозами у взрослых, перед патологом всегда стоит более сложная задача. Это связано с необходимостью детально и поэтапно исследовать не только всю медицинскую документацию по ребенку, но и по его матери на всех этапах её наблюдения, а также учесть изменения последа. Ведь эта проблема может рассматриваться только в рамках единой морфофункциональной системы мать-плацента-плод и никак иначе. После оформления окончательного ППД, его сличают с клиническим диагнозом ребенка с целью определения совпадения или расхождения диагнозов. И, если есть расхождение, то к какой категории оно относится. А как можно сравнить диагнозы с разной структурой? Непонятно на какие документы ссылаться при диалоге с клиницистами, если они оформили свой перинатальный диагноз по своему разумению в тех терминах и по той структуре, которые они считают целесообразными? Ответов на эти вопросы в доступных официальных документах нет. А при наличии расхождения диагнозов необходимо еще разобрать данный случай на разных уровнях, дать экспертное заключение. И все становится еще более сложным, если имеют место дефекты в оказании медицинской помощи. Ведь лечить можно только исходя из диагноза. Здесь мы уже нередко выходим за рамки медицины и вынуждены переходить в юриспруденцию, экономику, социологию и т.д. Но, к сожалению, законодательная база по данным направлениям в плане ППД крайне скудная.

Цель – уточнить формулировку рубрик перинатального патологоанатомического диагноза и предложить вариант его новой структуры.

Введение

Диагноз – это краткое заключение о состоянии здоровья пациента или о причине смерти, оформленное в соответствии с действующими классификациями и номенклатурой болезней. Требования к диагнозу: 1) иметь определенную структуру, т.е. отдельные рубрики; 2) каждая рубрика должна содержать нозологическую форму (при невозможности – синдром); 3) быть развернутым, т.е. по каждой патологии отражать её форму, тип, активность, стадию и функциональные нарушения; 4) опираться только на объективные факты обследования, изложенные в логическом порядке; 5) отражать динамику развития патологических процессов; 6) соответствовать международным номенклатуре и классификациям болезней.

За последние годы при написании диагноза изменилась концепция оформления рубрики «Основное заболевание». Ранее она могла быть написана в виде комбинированного основного заболевания по одному из трех типов: 1) одна нозологическая форма (монокаузальный тип); 2) две нозологических формы (бикаузальный тип), оформленных как два конкурирующих заболевания или два сочетанных, или как основное и фоновое; 3) три и более нозологических формы (мультикаузальный тип или полипатия). Но все эти несколько нозологических форм относились именно к основному заболеванию.

Однако более жесткие требования к работе с МКБ-10 по выбору и учету причин смерти населения, а также на основании определения «основного заболевания» данному в пункте 18 статьи 2 ФЗ-№323 [7] привели к невозможности наличия в рубрике «Основное заболевание» нескольких нозологических форм. Это повлекло за собой помимо рубрики «Основное заболевание» появление отдельной рубрики диагноза «Коморбидные заболевания», куда и записываются при необходимости или сочетанные, или конкурирующие или фоновые заболевания [4,8]. Таким образом, в настоящее время диагноз желательно оформлять следующим образом:

1) Основное заболевание: 2) Коморбидные заболевания (фоновые или конкурирующие, или сочетанные) – при наличии: 3) Осложнения основного и коморбидных заболеваний: 4) Сопутствующие заболевания:

Всем этим критериям и должен отвечать современный ППД. Он оформляется после аутопсии и заполнения «Медицинского свидетельства о перинатальной смерти». В настоящее время не вызывает сомнения, что ППД должен структурно отличаться от диагноза в более поздние периоды развития индивидуума. Но какова структура ППД, какие рубрики он имеет? Большинство ученых, работавших по данной проблеме, предлагают обоснованные, хотя и отличающиеся друг от друга структуры ППД. Например, одни авторы [6] видят структуру ППД таким образом:

I. Патология ребенка (плода) 1. Основное заболевание. А. Единичная первоначальная причина смерти. Б. Комбинированное основное заболевание: а) два конкурирующих основных заболевания; б) два сочетанных основных заболевания; в) основное и фоновое заболевания. В. Полипатия. 2. Осложнение (осложнения). 3. Непосредственная причина смерти. 4. Сопутствующие заболевания.

II. Патология матери и последа (внешние причины) 1. Основное заболевание (состояние) матери, последа или внешняя причина, обусловившие первоначальную причину смерти ребенка (плода) 2. Другие заболевания или состояния матери, последа, способствующие смерти ребенка (плода). 3. Другие обстоятельства, имевшие отношения к смерти ребенка (плода).

В вышеописанном диагнозе написание отдельной рубрикой непосредственной причины смерти, с одной стороны, экономит время на поиск её при необходимости в «Медицинском свидетельстве о перинатальной смерти», но с другой стороны непосредственная причина смерти обязательно пишется в рубрике «Осложнения» и обосновывается в клинико-патологоанатомическом эпикризе, т.е. имеет место дублирование информации. Так же в данном диагнозе уже в двух рубриках идет речь о причинах смерти, хотя и разных, но это помимо возможного отсутствия нозологической формы, может создать проблемы еще и с кодированием.

Другие исследователи [2] видят структуру ППД следующим образом: 1) основное заболевание (в т.ч. конкурирующее, фоновое, сочетанное): 2) реанимационная патология: 3) осложнения основного заболевания: 4) сопутствующие заболевания: 5) патология последа: 6) патология беременности и родов:

Это целесообразная схема диагноза, но в данном случае стоит подумать: стоит ли вводить рубрику «реанимационная патология»? Да, эта патология действительно важна в перинатальном периоде, но почему тогда её не ввести в другие возрастные периоды, когда её значение тоже велико? И вот вопрос: правильно проводимая, но длительная искусственная вентиляция легких для этих детей должна выноситься в диагноз или нет? И если пойти далее по этому пути, то появится рубрика «трансфузионная патология», а потом «хирургическая патология» и так далее. Ведь если мы беремся выхаживать ребенка с массой тела 500 г, а иногда и меньше, то понимаем, что большинство из этих детей скончались бы без медицинской помощи, т.е. воздействий на ребенка извне, влияние и степень которых нередко очень сложно оценить даже коллегиальными усилиями, в которых иногда принимают участие не только медицинские работники. Относительно рубрик «патология последа» и «патология беременности и родов», то желательна их детализация по степени влияния на летальный исход, в зависимости от указанных в них патологических процессов.

Некоторые исследователи [3] считают, что ППД должен выглядеть так: I. Патология ребенка (плода). 1. Основное заболевание. 2. Конкурирующие, сочетанные, фоновые заболевания (коморбидные заболевания — при наличии). 3. Осложнения основного (и коморбидных — при наличии). 4. Сопутствующие заболевания.

II. Патология последа. III. Патология матери, беременности и родов.

Это тоже приемлемая структура диагноза, но, как и в предыдущей структуре, возможно стоит в рубриках «Патология последа» и «Патология матери, беременности и родов» детализировать отдельными подпунктами патологические процессы, по степени их влияния на летальный исход ребенка.

Другие исследователи [1] предлагают иной вариант ППД: 1) Патология плода (новорожденного): 2) Патология последа: 3) Патология матери: 4) Патология беременности: 5) Патология родов.

Это неплохая схема ППД, но она также нуждается в существенной детализации каждой рубрики. При этом иногда сложно установить срок развития определенной патологии матери, т.е. до или во время беременности. И ещё нередко патология матери качественно трансформируясь переходит в патологию беременности.

Исходя из вышесказанного, предлагается следующая структура ППД из 4 взаимосвязанных частей. Перинатальный патологоанатомический диагноз: 1) Патология ребенка (плода). Основное заболевание: Коморбидные заболевания (фоновое или конкурирующее, или сочетанное) - при наличии: Осложнения (основного и коморбидных заболеваний): Сопутствующие заболевания и состояния: 2) Патология последа. Основная, обусловившая смерть ребенка (плода): Способствующая смерти ребенка (плода): Прочая: 3) Патология матери. Основное заболевание или состояние, обусловившее смерть ребенка (плода): Способствующие смерти ребенка (плода): Прочие: 4) Обстоятельства смерти:

Заполнение рубрики «Основное заболевание», касающееся патологии ребенка (плода), подразумевает внесение в неё только одной нозологической формы (как и у взрослых), что обусловлено требованиями МКБ-10 по выбору и статистическому учету причин смерти, нормативными документами [7] и отраслевыми рекомендациями [4,8].

Рубрика «Коморбидные заболевания» заполняется лишь при их наличии. В ней необходимо будет выбрать лишь одну из трёх вышеуказанных форм: «конкурирующие» или «фоновые» или «сочетанные» заболевания. При этом допустимо, но нежелательно записывать в выбранную рубрику несколько нозологических форм, т.к. при этом теряется сам смысл рубрификации диагноза. В рубрику «Обстоятельства смерти» записываются такие данные, как например, роды в машине скорой помощи, роды на дому и т.д. Ведь понятно, что роды на фельдшерско-акушерском пункте и роды в условиях перинатального центра – это разные роды в плане последствий для матери и ребенка, особенно если у них имелась какая-либо серьезная патология.

Если официально будет утверждена любая из вышеописанных схем ППД, то это повлечет и аналогичную структуру оформления заключительного клинического перинатального диагноза. Возможно, кому-то данная структура ППД покажется громоздкой, но с нашей точки зрения эта детализация изначально позволит клиницистам уже на этапе лечения четко определять взаимоотношения и роль различных патологических процессов в системе мать-плацента-плод. А патологам подробно анализировать все этапы танатогенеза, в том числе и с учетом воздействия внешних факторов. И плюс эта структура ППД максимально приближена к структуре «Медицинского свидетельства о перинатальной смерти».

Процессы подробного описания клинических и морфологических изменений в системе мать-плацента-плод с возможностью их компьютерной обработки идут и в общемировом масштабе. Так в дополнение к используемой в настоящее время МКБ-10 в 2016 г. опубликовано руководство «Применение ВОЗ Международной классификации болезней (МКБ-10) к случаям смерти в перинатальном периоде: МКБ-перинатальная смертность (МКБ-ПС)» [5]. Это сделано для согласования отчетности в разных странах на основе кодов матери и ребенка в контексте перинатальной смерти с уточнением времени её наступления. Применение МКБ-ПС позволяет более детально анализировать большинство патологических состояний в перинатальном периоде и своевременно разрабатывать меры их профилактики.

Вероятно, в перспективе стоит обсудить возможность написания диагнозов в терминах МКБ-10 (с учетом требований МКБ-ПС) с соответствующими кодами или без них (для состояний, не имеющих кода). Опасения, что при этом исчезнет индивидуальная патология каждого ребенка, сомнительны. Ведь никто не запрещает доктору после кода МКБ-10 написать подробный перечень

патологических процессов, согласно тем классификациям или клиническим рекомендациям, сторонником которых он является. При сохранении же теперешнего положения довольно сложно не только производить сопоставление диагнозов, но и оценивать лечебную тактику. Ведь часто доктора используют в диагнозах массу терминов из разных источников с датой их публикации, иногда отличающейся в десятки лет. При ситуации, когда термины в патологоанатомическом диагнозе и «Медицинском свидетельстве о перинатальной смерти» не совпадают, то возникают сложности в общении не только с клиницистами, но и с родственниками, а иногда и с правоохранительными органами. Тенденцию развития процессов в сторону унификации с кодированием подтверждает не только требование заполнять медицинские свидетельства о смерти только в терминах МКБ-10, но и указание ставить коды МКБ-10 в рубриках диагноза, появление МКБ-ПС, выход унифицированной электронной формы МКБ-10. Скорее всего, этот процесс будет прогрессировать и после введения в действие МКБ-11 в электронном варианте. Уже есть приказ Минздрава РФ N385 от 22.04.2021 о подготовке перехода на МКБ-11.

Если в МКБ-10 содержится около 14 тысяч нозологических единиц, то в одиннадцатой версии их будет около 55 тысяч. Хотя это резкое увеличение произошло не столько за счет заболеваний и их вариантов, сколько из-за появления множества сопутствующих факторов и крайне детализированной классификации «Предметов, живых существ или веществ, причастных к причинению вреда», а также новым разделам. Например, есть раздел «Коды расширения», специально предназначенный для подробного описания нозологических форм и состояний. Он содержит несколько подразделов, и в том числе «Состояние плода и новорожденного в контексте состояния матери». МКБ-11 может применяться в условиях цифрового здравоохранения и имеет интерфейс прикладного программирования. Еще одно преимущество МКБ-11, что она совместима с системами информационно-коммуникативных технологий, т.е. совокупностью средств, механизмов и способов, применяемых для автоматизированной обработки, сбора и хранения информации.

Конечно, на начальном этапе возможны определенные трудности с увеличением времени на оформление ППД, но постепенно это многократно окупит себя. В том числе при разработке клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи. Ведь в настоящее время государство использует лишь малую толику информации, заключенной в ППД, потому что её крайне длительно обрабатывать вручную.

Все вышеуказанные предложения, на наш взгляд, позволят использовать сразу многоуровневую систему классификации причин смерти (мать-послед-ребенок) с более развернутой информацией по каждому случаю смерти ребенка. При этом количество патологических состояний, которые привели к одной и той же причине смерти ребенка существенно расширится. Анализ данной информации позволит более качественно разрабатывать программы профилактики выявленной патологии и вырабатывать более правильную тактику диагностики и лечения ряда нозологических форм. Это в общегосударственном масштабе даст возможность целевым образом направлять ресурсы на требуемые в конкретной ситуации мероприятия по снижению материнской и детской смертности. Станет и гораздо проще работать с информацией, заключенной в диагнозе при анализе работы определенной больницы, научных исследованиях и т.д. В настоящее время на общероссийском уровне относительно доступна только информация из "Медицинского свидетельства о перинатальной смерти", на основе которой и принимаются все решения по данной проблеме. А вот анализ при помощи всех рубрик ППД иногда используется на региональном уровне, а чаще лишь в научных исследованиях или отдельных случаях претензий по качеству оказания медицинской помощи. Но на рецензию медицинские документы направляются в разные регионы страны. И здесь, судя по материалам судебной практики, все бывает очень индивидуально из-за множества объективных и субъективных причин. Ведь нечто само собой разумеющееся для патологоанатомов нередко вызывает вопросы даже у медицинских работников. А если дело доходит до судебных разбирательств, то тут уже играют роль не только слова, но и запятые, за которыми судьбы людей. Все вышеуказанные варианты структуры ППД имеют под собой достаточные основания, и каждая из них имеет свои плюсы и минусы. Одни из них лаконичны. Другие, наоборот, местами избыточно детализированы, но в целом любой из вариантов, после его обсуждения всеми заинтересованными сторонами, может быть отправной точкой для оформления в виде официального нормативного документа, естественно с соответствующими комментариями.

Дискуссии о структуре ППД идут длительное время, но до сих пор они не нашли своего выражения в официальных документах. Наличие же официально утвержденной структуры ППД позволило бы избежать ряда проблем медицинского, юридического, этического, финансового и социального характера, возникающих после смерти ребенка.

Выводы

1. Отсутствие утвержденной формы ППД создает ряд проблем: при сличении его с клиническим диагнозом, при взаимодействии врачей разных специальностей, при оценке качества медицинской помощи, при наличии претензий родственников по оказанию медицинской помощи, при взаимодействии больниц со страховыми компаниями, при судебных разбирательствах и т.д. Есть сложности и с анализом всего многообразия информации о патологии родов и ребенка.
2. Для всестороннего обсуждения предлагается следующая структура ППД: Перинатальный патологоанатомический диагноз: 1) Патология ребенка (плода). Основное заболевание: Коморбидные заболевания (фоновое или конкурирующее, или сочетанное) – при наличии: Осложнения (основного и коморбидных заболеваний): Сопутствующие заболевания и состояния: 2) Патология последа. Основная, обусловившая смерть ребенка (плода): Способствующая смерти ребенка (плода): Прочая: 3) Патология матери. Основное заболевание или состояние, обусловившее смерть ребенка (плода): Способствующие смерти ребенка (плода): Прочие: 4) Обстоятельства смерти:
3. После обсуждения и достижения консенсуса по данному вопросу желательно оформить законодательно одну из выбранных структур ППД.
4. Все рубрики ППД предлагается оформлять в нозологических формах, указанных в МКБ-10 с их кодами. При отсутствии в МКБ-10 нозологических форм и иных состояний или при необходимости дополнительной их расшифровки (в дополнение к МКБ-10) диагноз пишут в общепринятых терминах, согласно действующим классификациям.

Литература (references)

1. Власюк В.В. Проблемы детской патологической анатомии и новые патологоанатомические приказы // Архив патологии. – 2016. – Т.78, №6. – С. 65-66. [Vlasjuk V.V. *Arhiv patologii*. Arkhiv patologii. – 2016. – V.78, N 6. – P. 65-66. (In Russian)]
2. Глуховец Б.И., Перетятко Л.П., Глуховец Н.Г. Некоторые проблемы патологоанатомического диагноза в перинатологии // Архив патологии. – 2003. – Т.65, №5. – С.60-61. [Gluhovec B.I., Peretjatko L.P., Gluhovec N.G. *Arhiv patologii*. Arkhiv patologii. – 2003. – V.65, N 5. – P. 60-61. (In Russian)]
3. Насыров Р.А., Мельникова В.Ф., Красногорская В.Ф. и др. Принципы проведения патоморфологических исследований в случаях перинатальной смерти // Педиатр. – 2018. – Т.9, №3. – С. 85-105. [Nasyrov R.A., Mel'nikova V.F., Krasnogorskaja O.L. et al. *Pediatr*. Pediatr. (St. Petersburg). – 2018. – V.9, N 3. – P.85-105. (In Russian)]
4. Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти. Методические рекомендации Департамента здравоохранения города Москвы, №№ 45-56; 2019. 01.04.22 *Metodicheskie rekomendacii Departamenta zdavoohranenija goroda Moskvy*. Methodological recommendations of the Department of Health of the City of Moscow, №№ 45-56; 2019. 01.04.22 URL:<http://www.mosgorzdrav.ru> (in Russian)]
5. Применение ВОЗ Международной классификации болезней (МКБ-10) к случаям смерти в перинатальном периоде (МКБ-ПС) // Женева: Всемирная организация здравоохранения. – 2016. 02.04.2022 URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251914/9789244549759-rus.pdf?sequence=1> (in Russian) *Primenenie VOZ Mezhdunarodnoj klassifikacii boleznej (MKB-10) k sluchajam smerti v perinatal'nom periode (MKB-PS)* // Geneva: World Health Organization. – 2016. 02.04.2022 URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251914/9789244549759-rus.pdf?sequence=1> (in Russian)]
6. Самохин П.А., Дель Т.А. Перинатальный патологоанатомический диагноз // Архив патологии. – 2003. – Т.65 №5. – С.54-59. [Samohin P.A., Del' T.A. *Arhiv patologii*. Arkhiv patologii. – 2003. – V. 65, N 5. – P.54-59. (In Russian)]
7. Федеральный закон от 21 ноября 2011 N 323-ФЗ (ред. от 26 марта 2022) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». 04.04.2022 URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ / *Federal'nyj zakon ot 21nojabrja 2011 N 323-FZ (red. ot 26 marta 2022) «Ob osnovah ohrany zdorov'ja grazhdan v Rossijskoj Federacii»* Federal Law No. 323-FZ of November 21, 2011 (as amended on March 26, 2022) «On the Basics of Public Health protection in the Russian Federation» 04.04.2022 URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (in Russian)]
8. Формулировка патологоанатомического диагноза. Клинические рекомендации. Серия «Клинические рекомендации Российского общества патологоанатомов» / Под ред. Г.А. Франка, О.В. Зайратьянца, П.Г.

Малькова, Л.В. Кактурского. – М.: Практическая медицина, 2016. – 32 с. [*Formulirovka patologoanatomicheskogo diagnoza. Klinicheskie rekomendacii. Serija «Klinicheskie rekomendacii Rossijskogo obshhestva patologoanatomov»*]. Pod red. G.A. Franka, O.V. Zajrat'janca, P.G. Mal'kova, L.V. Kakturskogo. – Moscow: Practical medicine», 2016. – 32p. (in Russian)]

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 ФГБОУВО «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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-092:615.21

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.6 EDN: CBDCNC

АКВАПОРИНЫ В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ЦНС И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ МИШЕНЕЙ

© Новиков В.Е., Понамарева Н.С., Пожилова Е.В.

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

Цель. Анализ результатов научных исследований о роли аквапоринов в физиологии и патологии ЦНС и возможности их использования в качестве фармакологических мишеней.

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

Результаты. Аквапорины (AQP) – белки, участвующие в трансмембранном транспорте воды и других веществ. Они формируют водные каналы клеточных мембран и широко представлены в различных клетках млекопитающих, в том числе мембранах клеток головного и спинного мозга человека. К настоящему времени открыто около 300 типов белков семейства аквапоринов, из них 13 (AQP0–AQP12) выявлены в клетках человека. В зависимости от проницаемости для молекул выделяют определенные функциональные группы белков AQP: собственно аквапорины (AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6, AQP8), которые проницаемы преимущественно для воды; акваглицеропорины (AQP3, AQP7, AQP9, AQP10), которые обеспечивают транспорт воды, мочевины, глицерина и некоторых монокарбоксилатов; супераквапорины (AQP11 и AQP12), модулирующие экспрессию других типов AQP. Локализация разных типов AQP в структурах ЦНС, их функциональная активность и вовлеченность в развитие заболеваний ЦНС различаются. В ЦНС представлены в основном AQP трех типов: AQP1, AQP4 и AQP9. Результаты научных исследований свидетельствуют о важнейшей роли AQP в поддержании водно-солевого гомеостаза и обеспечении физиологических процессов в ЦНС, а также подтверждают роль AQP в патогенезе ряда заболеваний ЦНС (отека головного мозга различного генеза, инвазии опухолевых клеток и формировании перитуморозного отека, в развитии аутоиммунного заболевания – оптикомиелита, болезни Альцгеймера). Модуляция функциональной активности аквапоринов может оказывать влияние на течение этих заболеваний. Поэтому закономерен интерес к лекарственным средствам, способным изменять экспрессию AQP.

Заключение. Белки семейства аквапоринов обеспечивают трансмембранный транспорт воды и имеют существенное значение в развитии патологических состояний ЦНС. Они могут быть потенциальными мишенями для фармакологического воздействия при ряде заболеваний ЦНС. Поиск лекарственных средств, влияющих на экспрессию и функциональную активность различных типов AQP, патогенетически обоснован и является перспективным направлением в разработке стратегий фармакотерапии отека головного мозга, злокачественных опухолей мозга и других заболеваний ЦНС.

Ключевые слова: аквапорины, транспорт воды, отек головного мозга, опухоли мозга, фармакологические мишени

AQUAPORINS IN THE PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM AND PROSPECTS FOR THEIR USE AS PHARMACOLOGICAL TARGETS

Novikov V.E., Ponomareva N.S., Pozhilova E.V.

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

Objective. To analyze the results of scientific research on the role of aquaporins in the physiology and pathology of the central nervous system and the possibility of their use as pharmacological targets.

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

Results. Aquaporins (AQP) are proteins involved in the transmembrane transport of water and other substances. They form the water channels of cell membranes and are widely represented in various mammalian cells, including the membranes of human brain and spinal cord cells. To date, about 300 types of proteins of the aquaporin family have been discovered, of which 13 (AQP0–AQP12) have been identified in human cells. Depending on the permeability for molecules, certain functional groups of AQP proteins are isolated: aquaporins proper (AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6, AQP8), which are permeable mainly to water; aquaglyceroporins (AQP3, AQP7, AQP9, AQP10), which provide transport of water, urea, glycerin and some monocarboxylates; superaquaporins (AQP11 and AQP12) that modulate the expression of other types of AQP. Localization of different types of AQP in CNS structures, their functional activity and involvement in the development of CNS diseases differ. There are mainly three types of AQPs in the central nervous system: AQP1, AQP4 and AQP9. The results of scientific research indicate the most important role of AQP in maintaining water-salt homeostasis and ensuring physiological processes in the central nervous system, and also confirm the role of AQP in the pathogenesis of a number of diseases of the central nervous system (cerebral edema of various genesis, invasion of tumor cells and the formation of peritumorous edema, in the development of autoimmune diseases – opticomyelitis, Alzheimer's disease). Modulation of the functional activity of aquaporins can influence the course of these diseases. Therefore, there is a natural interest in drugs that can change the expression of AQP.

Conclusion. Proteins of the aquaporin family provide transmembrane transport of water and are essential in the development of pathological conditions of the central nervous system. They can be potential targets for pharmacological effects in a number of diseases of the central nervous system. The search for drugs that affect the expression and functional activity of various types of AQP is pathogenetically justified and is a promising direction in the development of pharmacotherapy strategies for cerebral edema, malignant brain tumors and other CNS diseases.

Keywords: aquaporins, water transport, brain edema, brain tumors, pharmacological targets

Введение

Как известно, вода – основной компонент организма человека. Более 60% массы тела взрослого человека приходится на долю воды, причем внутриклеточная её часть составляет примерно 40% и внеклеточная – примерно 20% массы тела (около 14 л). Движение воды через мембраны клеток – одно из основных свойств жизни, трансмембранный ток жидкости равен приблизительно 100 л/сут [2, 3, 32].

Долгое время предполагалось, что перенос воды через клеточные мембраны происходит за счет простой диффузии через липидный бислой. Открытие ионных каналов и ко-транспортёров в 50-х годах XX века дало молекулярные объяснения трансмембранных перемещений растворенных в воде веществ. Дальнейшие экспериментальные исследования показали, что простая диффузия воды через липидный бислой - не единственный путь ее проникновения через мембрану клетки. Многочисленные наблюдения свидетельствовали о наличии водных каналов в различных мембранах, однако их структура долго оставалась неизвестной. Предположили, что водный канал формирует специальный белок. Впоследствии этот белок назвали аквапорином (Aquaporin, AQP), его структура оказалась близка к структуре мембранного белка хрусталика. Agre P. и соавторы в эксперименте установили, что белок AQP увеличивает ток жидкости через плазматическую мембрану, в результате чего отек ооцитов в гипоосмотической среде наступает быстрее [34].

Открытие аквапорина побудило ученых к дальнейшим исследованиям трансмембранного транспорта воды и клеточной осморегуляции. Аквапорины были обнаружены практически во всех живых организмах, включая высших млекопитающих, растения, микроорганизмы, что указывает на участие этого семейства белков в разнообразных биологических процессах во всем природном мире. Изучение структурных и функциональных особенностей аквапоринов разных типов привело к полному изменению парадигмы того, как вода проникает через биологические мембраны. Эти знания лежат в основе современных представлений о механизмах поддержания водно-ионного гомеостаза организма и имеют большое значение для понимания патофизиологии многочисленных клинических расстройств, в том числе различных патологических состояний и заболеваний ЦНС [1, 2, 23]. Несомненно, аквапорины могут рассматриваться в качестве новых потенциальных мишеней для фармакологического воздействия.

Цель исследования – анализ результатов научных исследований о роли аквапоринов в физиологии и патологии ЦНС и возможности их использования в качестве фармакологических мишеней.

Акваторины: структура, функция, типы

Акваторины представляют собой семейство близких по химической структуре мембранных белков, которые формируют водные каналы. Они широко экспрессируются в различных эпителиальных и эндотелиальных клетках млекопитающих, в том числе в мембранах клеток головного и спинного мозга человека. Физиологическая функция AQP заключается в регуляции внутриклеточного и межклеточного потока воды. В первую очередь они способствуют пассивному транспорту воды в зависимости от осмотического давления в двух направлениях: как в клетку, так и из нее. Недавние исследования показали, что акваторины вследствие конформационных изменений могут пропускать также и другие небольшие молекулы (мочевина, глицерин, CO₂ и др.) с учетом градиента концентрации [48].

К настоящему времени в живых организмах открыто около 300 типов белков семейства акваторинов, из них 13 (AQP0–AQP12) выявлены в клетках человека. Семейство белков AQP структурно идентифицируется шестью охватывающими мембрану доменами с внутриклеточными карбоксильными (С) и амино (N) концами и молекулярной массой около 30 кДа. Общим для всех акваторинов является наличие консенсусного мотива Asn-Pro-Ala (аспарагин-пролин-аланин), который, как считается, играет главную роль в образовании пор для транспорта воды и других молекул [37].

Несмотря на схожую молекулярную структуру, выделяют определенные функциональные группы, объединяющие несколько типов белков AQP млекопитающих в зависимости от проницаемости для молекул [93]. Первая группа – собственно акваторины (AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6, AQP8), они проницаемы преимущественно для воды. Вторая группа – акваглицеропорины (AQP3, AQP7, AQP9, AQP10), которые обеспечивают транспорт воды, мочевины, глицерина и некоторых монокарбоксилатов. Не так давно была предложена новая подгруппа, названная суперакваторинами, которые включают AQP11 и AQP12. Суперакваторины на сегодняшний день наименее функционально изучены, они способны модулировать экспрессию других типов AQP.

В настоящее время в разных участках головного мозга выявлены 9 типов белков AQP (AQP1, AQP3, AQP4, AQP5, AQP6, AQP7, AQP8, AQP9, AQP11) [1, 60, 71]. Они различаются не только структурным расположением, но и функциональными особенностями. Считается, что в ЦНС представлены в основном акваторины 3-х типов - AQP1, AQP4, AQP9.

Акваторины и функция ЦНС

Локализация разных типов AQP в структурах ЦНС, их функциональная активность и вероятная патофизиологическая вовлеченность в развитие некоторых заболеваний ЦНС (отек мозга, аутоиммунные заболевания, опухоли головного мозга и др.) различаются. Изучение этих вопросов позволяет определить роль каждого типа AQP в физиологии и патологии ЦНС и наметить потенциальные фармакологические мишени для лекарственного воздействия на их функциональную активность. Данное направление имеет большие перспективы для фармакотерапии заболеваний ЦНС.

Акваторин 1. AQP1 локализуется в ЦНС на мембране эпителиальных клеток сосудистого сплетения. Трансклеточное движение воды через этот канал обеспечивает до 25% продукции цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [69]. Интенсивная экспрессия AQP1 выявлена в ряде структур головного мозга после черепно-мозговой травмы [50]. Данный факт свидетельствует о том, что этот тип акваторинов наряду с некоторыми другими AQP играет огромную роль в формировании посттравматического отека головного мозга. В эксперименте на мышах показано, что снижение экспрессии AQP1 приводит к уменьшению отека головного мозга [74]. На модели аутизма и связанного с этим расстройством отека головного мозга у крыс показана экспрессия AQP1. Пренатальное введение вальпроевой кислоты уменьшало уровень AQP1 в сосудистом сплетении и уменьшало отек мозга, изменяя проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [43]. Возможно, выявленное ранее противоотечное и нейропротективное действие в посттравматический период некоторых психоседативных и ноотропных средств обусловлено влиянием на функциональную активность акваторинов [10, 13, 14, 21, 24].

Не так давно начались исследования акваторинов головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона. Экспрессия AQP1 была выявлена в астроцитах височных долей головного мозга, что указывает на патологические изменения водного гомеостаза астроглии параллельно с развитием этого заболевания и несомненную роль в нем AQP1 [53].

Повышение экспрессии AQP1 в структурах головного мозга отмечено при развитии опухолей. Так, с помощью дифференциального анализа экспрессии генов [59], иммуногистохимии

полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой было выявлено значительное повышение экспрессии AQP1 при астроцитомах высокой степени злокачественности [76]. Также AQP1 были обнаружены в эндотелии сосудистых структур глиобластом, менингиом, астроцитом, карцином [60]. Недавно установлено, что AQP1 повышены при доброкачественных субэпендимомах [67]. При раке головного мозга экспрессия AQP1 связана с эндотелиальными клетками капилляров мозга, которые не экспрессируют этот AQP в норме. Возможно, что экспрессия AQP1 в этом случае связана с возникновением перитуморозного вазогенного отека [52].

Любопытные результаты выявлены в клинических исследованиях, где показано, что экспрессия AQP1 пропорциональна степени злокачественности опухоли и характеризует интенсивность ангиогенеза и опухолевой инвазии [68,77]. По мнению ряда авторов, некоторые полиморфизмы AQP1 могут быть использованы в качестве факторов прогноза выживаемости у пациентов с мультиформной глиобластомой [46].

Результаты многих исследований показывают важную роль AQP1 в росте опухолей и развитии перитуморозного отека мозга. Одним из возможных механизмов участия AQP1 в ангиогенезе и инвазивности опухолей считают индукцию миграции эндотелиальных клеток, зависящую от притока воды в клетки и расширение их выступов (ламеллоподий) [67, 70, 87]. В этом процессе возможно их синергичное действие с фактором адаптации к гипоксии [25]. Представленные данные предполагают, что блокаторы AQP1 могут действовать как мощные средства против перитуморозного отека головного мозга и роста опухолей ЦНС [46]. Однако исследований на эту тему недостаточно. Блокада AQP1 мелатонином у грызунов с экспериментальным травматическим повреждением спинного мозга уменьшало формирование отека, что свидетельствует о возможном использовании агонистов мелатонина в качестве потенциальных таргетных агентов [55]. В промоторе гена AQP1 присутствуют чувствительные к стероидам элементы, которые могут быть ответственны за регуляцию экспрессии AQP и, в свою очередь, за действие глюкокортикоидов на перитуморозный отек головного мозга [75, 76, 77].

Акваторин 3. Этот аквапорин был впервые определен в клетках твердой мозговой оболочки, он обеспечивает транспорт воды и других небольших молекул [93]. Информации о функциональной роли AQP3 в ЦНС очень мало. В экспериментах на крысах продемонстрировано, что экспрессия AQP3 повышена в острый период ишемии головного мозга (в течение первых 6 ч после развития ишемии). Результаты этих опытов показали, что динамические изменения экспрессии AQP3 способствуют развитию постишемического отека головного мозга. Кроме того, авторы предполагают участие AQP3 в процессе набухания нейронов [95].

В острый период ишемии головного мозга также изменяется активность фактора адаптации к гипоксии (HIF-1 α), митохондриальной поры и митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала, что позволяет предполагать взаимодействие данных регуляторных белков с AQP3, а возможно и с другими аквапоринами в регуляции метаболизма мозга в постишемический период. Фармакологическая регуляция функционального взаимодействия этих регуляторных факторов имеет перспективы применения в терапии ишемических заболеваний головного мозга [8, 15, 16]. Такими механизмами, в определенной степени, может быть обусловлена клиническая эффективность антигипоксических средств [5, 11, 12]. С этими же механизмами, вероятно, связаны эффекты фармакологического прекондиционирования, в результате которых повышается устойчивость организма к гипоксии и ишемии [4, 6, 7, 19, 20].

Акваторин 4. Данный тип аквапоринов представлен белками, которые формируют большинство водных каналов клеток головного мозга. Он экспрессируется во многих структурах ЦНС, прежде всего в эпендимальных клетках, выстилающих боковой желудочек, водопровод головного мозга, мягкую мозговую оболочку, гипоталамус, клетки мозжечка [44, 97]. Интересно, что аквапорины обычно образуют гомо-тетрамеры, в то время как AQP4 может образовывать гетеро-тетрамеры. При этом выделены две различные изоформы мономеров AQP4 [57, 79]: более длинная изоформа AQP4-M1 и более короткая изоформа AQP4-M23. Особый интерес представляет способность тетрамеров, содержащих M23, собираться в супрамолекулярные комплексы, известные как ортогональные массивы частиц (OAP) [71, 79].

Несмотря на то, что белки AQP4 не присутствуют в мембране клеток, анатомически составляющих ГЭБ, они регулируют его функцию. Доказано, что AQP4 локализуется на концевых ножках астроцитов, которые контактируют с кровеносными сосудами ГЭБ. В составе OAP они представляют собой важный функциональный компонент ГЭБ [65]. По мнению некоторых авторов, OAP могут способствовать повышению водопроницаемости в случае критической необходимости поддержания гомеостаза [80]. Плотность AQP4/OAPs особенно

высока (100-400/мкм²) в местах, где мембрана астроцитов непосредственно контактирует с периваскулярной базальной пластинкой, там же, где мембрана с ней не контактирует, их плотность резко снижается (примерно до 10-20/мкм²) [88, 89]. Такая локализация AQP4 в окружении церебральных капилляров позволила предположить роль AQP4 во внеклеточном выведении жидкости. Образование и локализация аквапоринов в астроцитах зависит от их взаимодействия как с внутриклеточными белками каркаса, такими как α -синтрофин, так и с внеклеточными протеогликанами, такими как агрин, протеогликан гепарансульфата [35]. Эти комплексы также содержат выпрямляющий калиевый канал Kir4.1 (белок, участвующий в пространственной буферизации калия). Ионы K⁺ поглощаются астроцитами, а вода осмотически следует за ними через поры AQP4 [91]. Таким образом, экспрессия AQP4 характеризует границы между мозгом и различными жидкостными компартментами, что предполагает его участие в регуляции потока воды в мозг и из него [71]. В том числе из-за специфической локализации было высказано предположение, что AQP4 участвует в патогенезе отека головного мозга различной этиологии (например, опухоль или травматическое повреждение) [70, 71, 72, 86].

Однако причинно-следственные связи экспрессии AQP4 при отеке мозга еще не полностью установлены. Обсуждается, экспрессия AQP4 действует как причина, обусловленная первичной и аномальной тканевой реакцией, или является лишь побочным эффектом тканевой реакции, направленной на устранение избытка жидкости, возникающего в результате повышения проницаемости капилляров [88, 89]. Независимо от реальной роли AQP4 существуют четкие доказательства взаимосвязи между образованием отеков и повышением уровня AQP4. Например, AQP4 ускоряет развитие отека мозга после ишемического инсульта [62, 64], уровень AQP4 явно увеличивается после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [41, 44, 47, 50, 73, 83]. В экспериментах на крысах установлена тесная корреляция между уровнем AQP4 и тяжестью травматического отека головного мозга, а его аномальные уровни усугубляют осложнения после ЧМТ [92].

Наиболее интенсивная экспрессия AQP4 выявлена в концевых ножках астроцитов, окружающих капилляры. Повышенную экспрессию AQP4 в реактивных астроцитах после повреждения головного мозга связывают с образованием отеков в острой фазе [73]. Так, в модели фокального ишемического инсульта у мышей с дефицитом аквапорина-4 наблюдали уменьшение отека мозга через 24 часа и улучшение неврологического исхода [58]. При травмах без разрушения ГЭБ аквапорин-4 является основным фактором, который вызывает развитие цитотоксического отека мозга. Его сверхэкспрессия в глиоцитах ускоряет формирование цитотоксического отека мозга мышей [83]. Повышенная экспрессия и перераспределение AQP4 при травме головного и спинного мозга, глиобластоме или ишемии связаны с худшими исходами [82], в то время как отек уменьшался при угнетении или удалении AQP4 [58]. Например, у крыс с отсутствием AQP4 наблюдается менее выраженный отек головного мозга и улучшена выживаемость по сравнению с животными из того же помета после водной интоксикации, очаговой церебральной ишемии [41]. Фактором, способствующим уменьшению отека мозга у мышей с дефицитом AQP4, является уменьшение апоптоза астроцитов как результат снижения набухания астроцитов. Снижение экспрессии аквапорина-4 может эффективно снижать апоптоз астроцитов после ишемического повреждения [82].

Однако в других исследованиях угнетение или удаление AQP4 приводило к большей отечной нагрузке [96]. Так, у мышей с дефицитом AQP4 содержание воды в мозге и внутричерепное давление было значительно выше, чем у контрольных животных. Удаление AQP4 вызывало увеличение содержания жидкости в головном и спинном мозге мышей. Эти данные подтверждают роль AQP4 в обеспечении оттока воды из паренхимы в сосуды мозга, желудочки и субарахноидальное пространство. Предполагается защитная роль AQP4 в посттравматический период (снижает восприимчивость к посттравматическим судорогам, способствует астроглиозу и образованию глиального рубца, предотвращает микроглиоз) [57].

Ключом к пониманию очевидных парадоксальных результатов экспериментов является доказанная роль AQP4 в регуляции двунаправленного транспорта воды, который он облегчает. В связи с этим, он может способствовать как образованию отека в ранний период формирования отека мозга, так и замедлению его развития за счет выведения воды из мозга в кровеносные сосуды в более поздний период [80, 81]. Возможно, повышенная регуляция и внутриклеточное перераспределение AQP4 представляют собой защитную реакцию, направленную на предотвращение вторичного цитотоксического отека мозга путем реабсорбции избыточной жидкости [94].

На данный момент идентифицированы средства, которые способны влиять на функциональную активность AQP4, и которые показали положительный эффект при отеке головного мозга, как у людей, так и у животных. Однако использование модуляторов AQP4 осложняется его

бимодальной ролью в развитии отека головного мозга. В ранний период ишемического инсульта, когда развивается цитотоксический отек мозга, будут полезны ингибиторы AQP4, в то же время они могут быть опасны в более поздний период, когда формируется вазогенный отек [84].

Учитывая доказанную роль AQP4 в регуляции двунаправленного транспорта воды в клетках мозга, его функциональную связь с выпрямляющим калиевым каналом Kir4.1 в составе OAR, способствовать регулировать водопроницаемость и апоптоз астроцитов, поддерживать гомеостаз в случае критической необходимости, можно предполагать его взаимозависимое влияние на активность внутриклеточных структур. Известно, что жизнедеятельность клеток, особенно в период ишемических и травматических поражений, во многом определяется функцией митохондрий и активностью эндогенных молекул, таких как синтаза NO и эндогенный NO, митохондриальная пора и митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал, активные формы кислорода и др. [17, 18, 22, 26-29].

Многочисленные исследования посвящены изучению роли AQP4 в развитии опухолей головного мозга. Результаты этих исследований показали повышение его экспрессии в опухолях мозга. Особенно высокая экспрессия AQP4 обнаружена в пилочитарных астроцитомах, в анапластических астроцитомах и глиобластомах (наиболее агрессивные формы первичных опухолей головного мозга). Следует отметить, что уровень экспрессии AQP4 значительно ниже в перитуморозных областях опухоли, чем в ее центре [88, 89]. Важным отличием клеток глиомы от нормальных астроцитов является отсутствие специфического комплекса OAR на концевых ножках астроцитов, при этом AQP4 перераспределяются вдоль всей клеточной мембраны [60, 67]. Такие структурные изменения в клетках опухоли, безусловно, влияют на работу ГЭБ [66].

Высказывается предположение, что AQP4 участвует в стимулировании миграции раковых клеток. Действительно, угнетение AQP4 заметно нарушает миграцию и инвазию клеток астроцитомы [45, 75, 76, 77]. Возможно, что поток воды, опосредованный AQP4, способствует быстрой модификации объема и формы опухолевых клеток, тем самым улучшая их движение и миграцию [45]. В частности, AQP4 может обеспечивать транспорт воды через плазматическую мембрану на уровне ведущих клеточных выступов (ламеллиподий), что влияет на их поляризацию, общее количество и размер. В то же время эти структуры претерпевают быстрые перестройки актинового цитоскелета и изменения осмоляльности кортикального слоя цитоплазмы [45, 94]. Предполагается, что AQP4-опосредованная водопроницаемость в этих участках и инвазия опухоли могут подавляться активацией полимеразы C и фосфорилированием AQP4 [61].

Установлена корреляция между экспрессией AQP4 и частотой эпилептических припадков у пациентов с мультиформной глиобластомой. У пациентов с припадками выявлено более высокое количество AQP4 в клеточных мембранах, что позволяет предположить пост-транскрипционную регуляцию экспрессии AQP [54].

Приведенные результаты свидетельствуют, что аквапорины могут представлять собой важную мишень для фармакологического воздействия при лечении опухолей и уменьшении перитуморальных отеков. Однако попытки найти молекулы, способные эффективно ингибировать каналы AQP, оказались не совсем успешными по следующим причинам: высокое количество копий белков AQP в клеточных мембранах и пространственные ограничения в структуре белка [39], а также сложность в преодолении ГЭБ [60].

Одной из перспективных стратегий в достижении успеха фармакотерапии опухолей головного мозга является разработка моноклональных антител против AQP4. Препараты такого рода потенциально могут быть эффективны для снижения активности AQP4 при злокачественных глиомах [60, 70]. Другой тип стратегии может включать использование малых РНК, комплементарных специфическим участкам мРНК аквапорина 4 (siRNAs). Понижающая регуляция AQP4 с использованием этого подхода может индуцировать апоптоз раковых клеток [45].

Рассматривая роль AQP4 в развитии патологических состояний ЦНС нельзя не упомянуть аутоиммунное заболевание с выраженным поражением зрительного нерва и спинного мозга - оптикомиелит (болезнь Девика). Оказалось, что большинство пациентов с оптикомиелитом серопозитивны на аутоантитела к иммуноглобулину G против AQP4. Важнейшее значение в патогенезе серопозитивного оптикомиелита имеет связывание AQP4-IgG с AQP4, локализованными на ножках астроцитов. Это приводит к повреждению астроцитов системой комплемента, вовлечению клеточных механизмов, и в результате к воспалительной реакции, нарушению ГЭБ и повреждению олигодендроцитов и нейронов [30, 85]. Поскольку связывание патогенного AQP4-IgG с AQP4 на плазматической мембране астроцитов является первичным инициирующим событием в патогенезе серопозитивного оптикомиелита, фармакологическая

блокада связывания AQP4-IgG с аквапорином 4 является логичной терапевтической стратегией. Выявлено несколько блокаторов связывания AQP4-IgG с AQP4, которые показали эффективность на экспериментальных моделях серопозитивного оптикомиелита [33].

Предпринимаются попытки изучения роли AQP4 в патогенезе болезни Альцгеймера. Как известно, при этом заболевании нарушены процессы дренирования продуктов жизнедеятельности клетки, в том числе бета-амилоидов, которые могут образовывать нерастворимые соединения на мембранах клеток головного мозга [9, 63]. На модели хронического непредсказуемого легкого стресса у мышей показано угнетение экспрессии AQP4 при этом состоянии. Снижение экспрессии AQP4 сопровождалось увеличением уровня бета-амилоида, что доказывает вовлеченность AQP4 в дренажную функцию так называемой глимфатической системы [31, 63]. Wei F. и соавт. продемонстрировали, что введение мифепристона, благодаря своему антиглюкокортикоидному действию, повышает экспрессию AQP4 и улучшает дренажную функцию глимфатики [90].

Аквапорин 5. В основном аквапорин 5 выявляют в астроцитах, клетках сосудистой оболочки, гиппокампе и таламусе [93]. Его зоны экспрессии в ЦНС близки к таковым зонам аквапорина 4. Однако роль AQP5 в ЦНС до конца не выяснена. Известно, что экспрессия AQP5 коррелирует с интенсивностью перитуморального отека при менингиомах [60]. Поэтому он может стать потенциальной терапевтической мишенью для купирования этого состояния.

Аквапорин 6. В настоящее время функциональная значимость AQP6 в ЦНС не ясна. Он обнаружен в мозжечке, а также в заднем мозге и спинном мозге мышей [31, 60]. Авторы предполагают, что в ЦНС AQP6 играет значимую роль в эмбриогенезе, так как его экспрессия тканеспецифична и зависит от возраста.

Аквапорин 7 является основным переносчиком глицерина, поэтому принимает участие в метаболизме липидов [37]. Экспрессия AQP7 проявляется в основном в эпителиальных клетках сосудистого сплетения и играет роль в секреции цереброспинальной жидкости [37, 48, 60]. Выявлено зависящее от времени действия влияние кортизона на экспрессию AQP7 в адипоцитах мыши и человека. Кратковременный ответ (минуты) на лечение кортизоном приводит к сверхэкспрессии мРНК в адипоцитах (от 1,5 до 6 раз). И наоборот, длительный ответ (часы или дни) приводит к снижению экспрессии мРНК AQP7 [51]. Показано, что глицерин может препятствовать проникновению воды через канал. Был проведен детальный анализ ориентации глицерина в порах AQP7. Получены данные того, что глицерин проходит через канал частично вращательным движением. Эти наблюдения обеспечивают основу для понимания транспорта глицерина, роли AQP7 в этом процессе и намечают направление для будущей разработки ингибиторов AQP7 [42].

Аквапорин 8. Этот белок экспрессируется преимущественно в цитоплазме астроглии грушевидной коры, гиппокампе, таламусе и более слабо определяется в сосудистом сплетении [48]. В настоящее время большое значение придается роли этого аквапорина в патогенезе ряда заболеваний ЦНС [60]. Несомненна его роль в развитии опухолевого процесса в головном мозге. Результаты исследований продемонстрировали, что уровень экспрессии AQP8 повышается пропорционально степени злокачественности астроцитомы, а подавление его экспрессии оказывает значительное ингибирующее влияние на пролиферацию и миграцию клеток астроцитом, особенно глиобластом [98]. Этот AQP рассматривается в качестве потенциальной мишени в терапии глиальных новообразований.

Недавние исследования показали, что гиперосмотическая экспрессия AQP8 в клетках сетчатки глаза зависит от активации выпрямляющих калиевых каналов Kir4.1. Блокаторы этих каналов, известные лекарственные средства глибенкламид и глипизид, угнетают экспрессию аквапорина 8, в то время как активатор этих каналов пинацидил активирует его экспрессию. В эксперименте показано, что активность AQP8 улучшает жизнеспособность клеток пигментного эпителия сетчатки, что может иметь значение при ишемических заболеваниях сетчатки [78].

Результаты некоторых опытов доказывают участие AQP8 в развитии хронического окислительного стресса. Этот белок транспортирует H_2O_2 через цитоплазматическую мембрану, однако его пропускная способность опосредуется перисульфидированием цистеина 53. Подавление цистатионин- β -синтазы предотвращает закрытие канала, в результате чего молекулы H_2O_2 , транспортируемые через AQP8, сульфенилируют цистеин 53, что настраивает транспорт H_2O_2 и ограничивает окислительный стресс. Поэтому AQP8 можно также рассматривать в качестве фармакологической мишени, в том числе при разработке средств, снижающих хронический окислительный стресс в клетках ЦНС [40].

Аквапорин 9. Белок AQP9 является членом семейства AQP, участвующих в трансмембранном переносе воды, монокарбоксилатов, таких как лактат, а также различных растворенных веществ, включая глицерин, карбамиды, пурины, пиримидины и мочевины [38]. Он выявлен в эпендиме желудочков мозга, гипоталамусе, астроцитах [60]. Однако если в условиях физиологической нормы экспрессия AQP9 в мозге ограничена, то при глиобластоме человека она широко распространена. Оказалось, что изменения в экспрессии AQP9 влияют на глиальный энергетический метаболизм. Угнетение экспрессии аквапорина 9 с помощью специфической малой интерференционной РНК показало снижение поглощения глицерина и окислительного метаболизма. Это актуальные результаты, учитывая, что AQP9 способствует подвижности и инвазивности опухолевых клеток, образованию отеков, а также облегчает метаболизм в опухолевых клетках в условиях гипоксии. Таким образом, изменение активности AQP9 можно рассматривать как результат реакции астроглии на гипоксию. В результате его экспрессии повышается устойчивость клеток к стрессу в патологических условиях [36, 49]. Эти данные могут быть полезны для будущих разработок фармакологических средств, действующих на функциональную активность AQP9.

Аквапорин 11. Этот белок относится к подгруппе супераквапоринов, экспрессируется в клетках Пуркинью мозжечка, эпителии сосудистого сплетения, эндотелии капилляров головного мозга. Он может влиять на функциональную активность других AQP. Так, установлен факт, что в случае экспериментального угнетения AQP11 экспрессия AQP4 в области ГЭБ уменьшается вдвое [56]. Это позволяет предположить функциональное взаимодействие этих двух аквапоринов и может являться основой для разработки новых стратегий поиска лекарственных средств, регулирующих функции ЦНС.

Заключение

Аквапорины представляют собой семейство белков, участвующих в трансмембранном транспорте воды и других веществ в живых организмах. Они формируют водные каналы клеточных мембран и широко представлены в различных клетках, в том числе мембранах клеток головного и спинного мозга человека. Аквапорины обеспечивают нормальный метаболизм и гомеостаз мозга. К настоящему времени открыто около 300 типов белков семейства аквапоринов, из них 13 (AQP0–AQP12) выявлены в клетках человека. В зависимости от проницаемости для молекул выделяют определенные функциональные группы белков AQP: собственно аквапорины (AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6, AQP8), которые проницаемы преимущественно для воды; акваглицеропорины (AQP3, AQP7, AQP9, AQP10), которые обеспечивают транспорт воды, мочевины, глицерина и некоторых монокарбоксилатов; супераквапорины (AQP11 и AQP12), модулирующие экспрессию других типов AQP. В разных участках головного мозга выявлены 9 типов белков AQP (AQP1, AQP3, AQP4, AQP5, AQP6, AQP7, AQP8, AQP9, AQP11), которые различаются не только структурным расположением и функциональными особенностями, но и патофизиологической вовлеченностью в развитие некоторых заболеваний ЦНС. Наибольшее представительство в ЦНС имеют аквапорины трех типов: AQP1, AQP4 и AQP9. Регулируя трансмембранный транспорт воды, аквапорины имеют существенное значение в развитии патологических состояний ЦНС. Изучение роли каждого типа AQP в физиологии и патологии ЦНС позволяет наметить потенциальные фармакологические мишени для лекарственного воздействия на их функциональную активность.

Результаты научных исследований свидетельствуют о важнейшей роли AQP в поддержании водно-солевого гомеостаза и обеспечении физиологических процессов в ЦНС, а также подтверждают роль AQP в патогенезе ряда заболеваний ЦНС (в формировании отека головного мозга различного генеза, инвазии опухолевых клеток и формировании перитуморозного отека, в развитии аутоиммунного заболевания – оптикомиелита, болезни Альцгеймера). Модуляция функциональной активности AQP оказывает влияние на течение этих заболеваний. Поэтому закономерен интерес к лекарственным средствам, способным изменять экспрессию AQP. Поиск лекарственных средств, селективно влияющих на экспрессию и функциональную активность различных типов AQP, патогенетически обоснован и является перспективным направлением в разработке стратегий фармакотерапии отека головного мозга, злокачественных опухолей мозга и других заболеваний ЦНС. Данное направление открывает новые возможности для разработки таргетной фармакотерапии заболеваний ЦНС. Необходимы дополнительные экспериментальные и клинические исследования фармакологических агентов, мишенью воздействия которых являются AQP.

Литература (references)

1. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Морфофункциональные особенности различных типов каналов цитоплазматических мембран // Вестник Новгородского государственного университета. – 2020. – Т.120, №4. – С. 5-12. [Bon E.I., Maksimovich N.E. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of the Yaroslav the Wise Novgorod state university. – 2020. – V.120, N4. – P. 5-12. (in Russian)]
2. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга (часть 1). // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т.14, №3. – С. 44-50. [Zadvornov A.A., Golomidov A.V., Grigoriev E.V. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation. – 2017. – V.14, N3. – С. 44-50. (in Russian)]
3. Крысова А.В., Циркин В.И., Куншин А.А. Роль аквапоринов в транспорте воды через биологические мембраны // Вятский медицинский вестник. – 2012. – №2. – С. 50-58. [Krysova A.V., Tsikin V.I., Kunshin A.A. *Vjatskij medicinskij vestnik*. Vyatka Medical Bulletin. – 2012. – N2. – С. 50-58. (in Russian)]
4. Левченкова О.С., Кулагин К.Н., Новиков В.Е. Церебропротективное действие фармакологического preconditionирования при ишемии головного мозга // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №2. – С. 15-21. [Levchenkova O.S., Kulagin K.N., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2017. – V.16, N2. – P. 15-21. (In Russian)]
5. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксиканты: 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)]
6. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического preconditionирования // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71, №1. – С.16-24. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk*. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences. – 2016. – V.71, N1. – P.16-24. (In Russian)]
7. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Понамарева Н.С. Влияние комбинированного фармакологического и гипоксического preconditionирования на выживаемость животных и функциональную активность ЦНС при ишемии головного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т.79, №6. – С. 3-8. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Kulagin K.N., Ponomareva N.S. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2016. – V.79, N6. – P. 3-8. (in Russian)]
8. 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)]
9. Николенко В.Н. Оганесян М.В., Яхно Н.Н. и др. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т.10, №4. – С. 94-100. [Nikolenko V.N. Oganesyanyan M.V., Yakhno N.N. et al. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2018. – V.10, N4. – С. 94-100. (in Russian)]
10. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркологию. – 2007. – Т.7, №2 – С. 1500-1509. [Novikov V.E. *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2007. – V.7, N2 – P. 1500-1509. (inRussian)]
11. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2013. – V.76, N4. – P. 32-35. (inRussian)]
12. 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)]
13. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1997. – V.60, N1. – P. 59-61. (in Russian)]

14. Новиков В.Е., Ковалёва Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – Т.61, №2. – С. 65-68. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1998. – V.61, N2. – P. 65-68. (in Russian)]
15. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – Т.51, №5. – С.132-138. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki*. Bulletin of the Ural medical academic science. – 2014. – V.51, N5. – P. 132-138. (in Russian)]
16. 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 Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2014. – V.13, N2. – P. 48-54. (in Russian)]
17. 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 Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N1. – P. 14-22. (in Russian)]
18. 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 farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N2. – P. 38-46. (in Russian)]
19. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Прекодиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №1. – С. 69-79. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – V.17, N1. – P. 69-79. (in Russian)]
20. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Фармакологическое прекодиционирование: возможности и перспективы // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №2. – С. 36-49. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N2. – P. 36-49. (in Russian)]
21. Новиков В.Е., Маслова Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т.66, №4. – С. 9-11. [Novikov V.E., Maslova N.N. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2003. – V.66, N4. – P. 9-11. (in Russian)]
22. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанта при травматическом отеке мозга. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2008. – 176 с. [Novikov V.E., Ponomareva N.S., Shabanov P.D. *Aminotioloverye antigipoksanty pri travmaticheskom oteke mozga*. Aminothiol antihypoxants in traumatic brain edema. – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2008. – 176 p. (in Russian)]
23. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Яснецов В.В., Кулагин К.Н. Фармакотерапия отека головного мозга: современное состояние проблемы // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, №3. – С. 25-42. [Novikov V.E., Ponomareva N.S., Yasnetsov V.V., Kulagin K.N. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2021. – V.20, N3. – P. 25-42. (in Russian)]
24. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его травматическом отеке // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т.54, №6. – С. 44-46. [Novikov V.E., Sharov A.N. *Farmakologiya i toksikologiya*. Pharmacology and toxicology. – 1991. – T.54, N6. – P. 44-46. (in Russian)]
25. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Роль фактора адаптации к гипоксии в развитии опухолей // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №3. – С. 16-20. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N3. – P. 16-20. (in Russian)]
26. 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 Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N4. – P. 35-41. (in Russian)]
27. 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 lekarstvenno i terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N3. – P. 13-19. (in Russian)]
28. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №2. – С. 13-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N2. – P. 13-22. (in Russian)]
29. 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)]
30. Пономарев В.В., Мазго Н.В. Болезнь Девика: анализ литературы и клинический разбор // Международный неврологический журнал. – 2019. – Т.8, №110. – С. 51-58. [Ponomarev V.V., Mazgo N.V. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. International Neurological Journal. – 2019. – V.8, N110. – С. 51-58. (in Russian)]
31. Слынько Е.И., Нехлопчин А.С., Малышева Т.А. Ликвородинамика. Часть 2. Аквапорины и их роль в обеспечении водного гомеостаза центральной нервной системы // Украинский нейрохирургический журнал. – 2019. – №2. – С. 12-23. [Slynko E.I., Nekhlopochin A.S., Malysheva T.A. *Ukrainskij nejrohirurgicheskij zhurnal*. Ukrainian Neurosurgical Journal. – 2019. – №2. – С. 12-23. (in Russian)]
32. Яснецов В.В., Новиков В.Е. Фармакотерапия отека головного мозга. Москва: ВИНТИ, 1994. – 176 с. [Yasnetsov V.V., Novikov V.E. *Farmakoterapija oteka golovnogo mozga*. Pharmacotherapy of cerebral edema. Moscow: VINITI, 1994. – 176 p. (in Russian)]
33. Abe Y., Yasui M. Aquaporin-4 in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: A Target of Autoimmunity in the Central Nervous System // *Biomolecules*. – 2022. – V.4, N12. – P. 591.
34. Agre P., King L.S., Yasui M. et al. Aquaporin water channels--from atomic structure to clinical medicine // *The Journal of Physiology*. – 2002. – V.542 (Pt 1). – P. 3-16.
35. Amiry-Moghaddam M., Otsuka T. An α -syntrophin-dependent pool of AQP4 in astroglial end-feet confers bidirectional water flow between blood and brain // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2003. – V.100. – P. 2106-2111.
36. Badaut J., Brunet J-F., Guйrin C. Alteration of glucose metabolism in cultured astrocytes after AQP9- small interference RNA application // *Brain Researcher*. – 2012. – V.1473. – P. 19-24.
37. Badaut J., Fukuda A.M., Jullienne A. et al. Aquaporin and brain diseases // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2014. – V.5, N1840. – P. 1554-1565.
38. Badaut J., Regli L. Distribution and possible roles of aquaporin 9 in the brain // *Neuroscience*. – 2004. – V.129, N4. – P. 971-981.
39. Beitz E., Gollmack A., Rothert M. et al. Challenges and achievements in the therapeutic modulation of aquaporin functionality // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2015. – V.155. – P. 22-35.
40. Bestetti S., Medraño-Fernandez I., Galli M. et al. A persulfidation-based mechanism controls aquaporin-8 conductance // *Science Advances*. – 2018. – V.4, N5. – eaar5770.
41. Chen J.Q., Zhang C.C., Jiang S.N. et al. Effects of Aquaporin 4 Knockdown on Brain Edema of the Uninjured Side After Traumatic Brain Injury in Rats // *Medical Science Monitor*. – 2016. – V.22. – P. 4809-4819.
42. de Maré S.W., Venskutonytė R., Eltschkner S. et al. Structural Basis for Glycerol Efflux and Selectivity of Human Aquaporin 7 // *Structure*. – 2020. – V.28, N2. – P. 215-222.
43. Deckmann I., Santos-Terra J., Fontes-Dutra M. et al. Resveratrol prevents brain edema, blood-brain barrier permeability, and altered aquaporin profile in autism animal model // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2021. – V.81, N7. – P. 579-604.
44. Ding Z., Zhang J., Xu J. et al. Propofol administration modulates AQP-4 expression and brain edema after traumatic brain injury // *Cell Biochemistry and Biophysics*. – 2013. – V.67. – P. 615-622.
45. Ding T., Zhou Y., Sun K. et al. Knockdown a water channel protein, aquaporin-4, induced glioblastoma cell apoptosis // *PLOS One*. – 2013. – N8. – P. 1029.
46. El Hindy., Bankfalvi A., Herring A. et al. Correlation of aquaporin-1 water channel protein expression with tumor angiogenesis in human astrocytoma // *Anticancer Research*. – 2013. – V.33, N2. – P. 609-613.
47. Farr G.W., Hall C.H., Farr S.M. et al. Functionalized Phenylbenzamides Inhibit Aquaporin-4 Reducing Cerebral Edema and Improving Outcome in Two Models of CNS Injury // *Neuroscience*. – 2019. – V.404. – P. 484-498.
48. Finn R.N., Cerda J. Evolution and Functional Diversity of Aquaporins // *Biology Bulletin*. – 2015. – V.229, N1. – P. 6-23.
49. Fossdal G., Vik-Mo E.O., Sandberg C. et al. Aqp 9 and brain tumour stem cells // *ScientificWorldJournal*. – 2012. – V.2012. – P. 915176.

50. Fukuda A.M., Pop V., Spagnoli D. et al. Delayed increase of astrocytic aquaporin 4 after juvenile traumatic brain injury: Possible role in edema resolution? // *Neuroscience*. – 2012. – V.222. – P. 366-378.
51. González-Dávalos L, Álvarez-Pérez M, Quesada-López T. et al. Glucocorticoid gene regulation of aquaporin-7 // *Vitamins and Hormones*. – 2020. – V.112. – P. 179-207.
52. Hayashi Y., Edwards N.A., Proescholdt M.A. et al. Regulation and function of aquaporin-1 in glioma cells // *Neoplasia*. – 2007. – N9. – P. 777-787.
53. Hoshi A., Tsunoda A., Tada M. et al. Expression of Aquaporin 1 and Aquaporin 4 in the Temporal Neocortex of Patients with Parkinson's Disease // *Brain Pathology*. – 2017. – V.26, N2. – P. 160-168.
54. Isoardo G., Morra I., Chiarle G. et al. Different aquaporin-4 expression in glioblastoma multiforme patients with and without seizures // *Molecular Medicine*. – 2012. – V.18. – P. 1147-1151.
55. Kim J.H., Lee Y.W., Park K.A. et al. Arginine Attenuates Brain Edema through Reducing the Expression of Aquaporin-1 after Cerebral Ischemia // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2010. – V.30, N5. – P. 943-949.
56. Koike S., Tanaka Y., Matsuzaki T. Aquaporin-11 (AQP11) Expression in the Mouse Brain // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – V.17, N6. – P. 861.
57. Lu D.C., Zador Z., Yao J. et al. Aquaporin-4 Reduces Post-Traumatic Seizure Susceptibility by Promoting Astrocytic Glial Scar Formation in Mice // *Journal of Neurotrauma*. – 2021. – V.38, N8. – P. 1193-1201.
58. Manley G.T., Fujimura M., Ma T. et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke // *Nature Medicine*. – 2000. – V.6. – P. 159-163.
59. Markert J.M., Fuller C.M., Gillespie G.Y. et al. Differential gene expression profiling in human brain tumors // *Physiological Genomics*. – 2001. – N5. – P. 21-33.
60. Maugeri R., Schiera G., Di Liegro C. et al. Aquaporins and Brain Tumors // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – V.17, N7. – P. 1029.
61. McCoy E.S., Haas B.R., Sontheimer H. Water permeability through aquaporin-4 is regulated by protein kinase C and becomes rate-limiting for glioma invasion // *Neuroscience*. – 2010. – V.168. – P. 971-981.
62. Meng S., Qiao M., Foniok T. et al. White matter damage precedes that in gray matter despite similar magnetic resonance imaging changes following cerebral hypoxia-ischemia in neonatal rats // *Experimental Brain Research*. – 2005. – V.166. – P. 56-60.
63. Mestre H, Mori Y, Nedergaard M. The Brain's Glymphatic System: Current Controversies // *Trends in Neurosciences*. – 2020. – V.43, N7. – P. 458-466.
64. Mou K., Chen M., Mao Q. et al. AQP-4 in peritumoral edematous tissue is correlated with the degree of glioma and with expression of VEGF and HIF- α // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2010. – V.100. – P. 375-383.
65. Nagelhus E.A., Mathiesen T.M., Ottersen O.P. Aquaporin-4 in the central nervous system: Cellular and subcellular distribution and coexpression with Kir4.1 // *Neuroscience*. – 2004. – V.129. – P. 905-913.
66. Nduom E.K., Yang C., Merrill M.J. et al. Characterization of the blood-brain barrier of metastatic and primary malignant neoplasms // *Journal of Neurosurgery*. – 2013. – V.119. – P. 427-433.
67. Noell S., Fallier-Becker P., Mack A.F. et al. Water channels aquaporin 4 and -1 expression in subependymoma depends on the localization of the tumors // *PLOS One*. – 2015. – N10. – P. 1029.
68. Oshio K., Binder D.K., Liang Y. et al. Expression of the aquaporin-1 water channel in human glial tumors // *Neurosurgery*. – 2005. – N56. – P. 375-381.
69. Oshio K., Watanabe H., Song Y. et al. Reduced cerebrospinal fluid production and intracranial pressure in mice lacking choroid plexus water channel Aquaporin-1 // *FASEB Journal*. – 2005. – V.19, N1. – P. 76-78.
70. Papadopoulos M.C., Saadoun S. Key roles of aquaporins in tumor biology // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2015. – N1848. – P. 2576-2583.
71. Papadopoulos M.C., Verkman A.S. Aquaporin water channels in the nervous system // *Nature Reviews*. – 2013. – N14. – P. 265-277.
72. Previch L.E., Ma L., Wright J.C. Progress in AQP Research and New Developments in Therapeutic Approaches to Ischemic and Hemorrhagic Stroke // *International journal of molecular sciences*. – 2016. – V.17, N7. – P. 1146.
73. Rao K.V., Reddy P.V., Curtis K.M. et al. Aquaporin-4 expression in cultured astrocytes after fluid percussion injury // *Journal of Neurotrauma*. – 2011. – V.28. – P. 371-381.
74. Rauen K., Pop V., Trabold R. et al. Vasopressin V1a Receptors Regulate Cerebral Aquaporin 1 after Traumatic Brain Injury // *Journal of Neurotrauma*. – 2020. – V.4, N37. – P. 665-674.
75. Saadoun S., Papadopoulos M.C., Davies D.C. et al. Aquaporin-4 expression is increased in oedematous human brain tumours // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 2002. – V.72. – P. 262-265.
76. Saadoun S., Papadopoulos M.C., Davies D.C. et al. Increased aquaporin1 water channel expression in human brain tumours // *British Journal of Cancer*. – 2002. – V.87. – P. 621-623.
77. Saadoun S., Papadopoulos M.C., Watanabe H. et al. Involvement of aquaporin-4 in astroglial cell migration and glial scar formation // *Journal of Cell Science*. – 2005. – V.118. – P. 5691-5698.

78. Schnabel B., Kuhrt H., Wiedemann P. et al. Osmotic regulation of aquaporin-8 expression in retinal pigment epithelial cells in vitro: Dependence on KATP channel activation // *Molecular Vision*. – 2020. – V.26. – P. 797-817.
79. Smith A.J., Jin B.J., Ratelade J. et al. Aggregation state determines the localization and function of M1- and M23-aquaporin-4 in astrocytes // *Journal of Cell Biology*. – 2014. – N204. – P. 559-573.
80. Stokum J.A., Gerzanich V., Simard J.M. Molecular pathophysiology of cerebral edema // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2016. – V.36, N3. – P. 513-538.
81. Stokum J.A., Kurland D.B., Gerzanich V. et al. Mechanisms of Astrocyte-Mediated Cerebral Edema // *Neurochemical Research*. – 2015. – V.40. – P. 317-328.
82. Tang G., Liu Y., Zhang Z. et al. Mesenchymal stem cells maintain blood-brain barrier integrity by inhibiting aquaporin-4 upregulation after cerebral ischemia // *Stem Cells*. – 2014. – V.32. – P. 3150-3162.
83. Tang G., Yang G-Y. Aquaporin-4: A Potential Therapeutic Target for Cerebral Edema // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016. – V.17, N10. – P. 1413.
84. Tang Y., Wu P., Su J., Xiang J. et al. Effects of aquaporin-4 on edema formation following intracerebral hemorrhage // *Experimental Neurology*. – 2010. – V.223. – P. 485-495.
85. Tradtrantip L., Asavapanumas N., Verkman A.S. Emerging therapeutic targets for neuromyelitis optica spectrum disorder // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. – 2020. – N3. – P. 219-229.
86. Venero J.L., Machado A., Cano J. Importance of aquaporins in the physiopathology of brain edema // *Current Pharmaceutical Design*. – 2004. – N10. – P. 2153-2161.
87. Wang D., Oowler B.K. Expression of AQP1 and AQP4 in paediatric brain tumours // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2011. – N18. – P. 122-127.
88. Warth A., Mittelbronn M., Wolburg H. Redistribution of the water channel protein aquaporin-4 and the K⁺ channel protein Kir4.1 differs in low- and high-grade human brain tumors // *Acta Neuropathologica*. – 2005. – N109. – P. 418-426.
89. Warth A., Simon P., Capper D. et al. Expression pattern of the water channel aquaporin-4 in human gliomas is associated with blood-brain barrier disturbance but not with patient survival // *Journal of Neuroscience Research*. – 2007. – N85. – P. 1336-1346.
90. Wei F., Song J., Zhang C. et al. Chronic stress impairs the aquaporin-4-mediated glymphatic transport through glucocorticoid signaling // *Psychopharmacology (Berl)*. – 2019. – V.236, N4. – P. 1367-1384.
91. Wolburg H., Noell S., Fallier-Becker P. et al. The disturbed blood-brain barrier in human glioblastoma // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2012. – V32. – P. 579-589.
92. Xiong A., Xiong R., Yu J., Liu Y. et al. Aquaporin-4 is a potential drug target for traumatic brain injury via aggravating the severity of brain edema // *Burns Trauma*. – 2021. – V.9. – tkaa050.
93. Xu M., Xiao M., Li S. et al. Aquaporins in Nervous System // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2017. – V.969. – P. 81-103.
94. Yang L., Wang X., Zhen S. et al. Aquaporin-4 upregulated expression in glioma tissue is a reaction to glioma-associated edema induced by vascular endothelial growth factor // *Oncology Reports*. – 2012. – V.28. – P. 1633-1638.
95. Yang M., Gao F., Liu H. et al. Temporal changes in expression of aquaporin 3, -4, -5 and -8 in rat brains after permanent focal cerebral ischemia // *Brain Research*. – 2009. – V.1290. – P. 121-132.
96. Zeng X.N., Xie L.L., Liang R. et al. AQP4 knockout aggravates ischemia/reperfusion injury in mice // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2012. – V.18. – P. 388-394.
97. Zhao W.J., Zhang W., Li G.L. et al. Differential expression of MMP-9 and AQP4 in human glioma samples // *Folia Neuropathologica*. – 2012. – V.50. – P. 176-186.
98. Zhu S.J., Wang K.J., Gan S. et al. Expression of aquaporin8 in human astrocytomas: correlation with pathologic grade // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2013. – V.440, N1. – P. 168-172.

Информация об авторах

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

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616.12-089.843:[616.98:576.858]

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.7 EDN: DGOFEE

ПРОБЛЕМА ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ (COVID-19), КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ© Чудаева О.В.¹, Титова Н.Е.¹, Жукова Н.А.², Сергиенков С.В.²¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Областное Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения «Поликлиника №2», Россия, 214031, Смоленск, пр. Строителей, 15*Резюме*

Цель. Показать проблему трансплантации сердца на примере истории болезни пациентки, перенесшей коронавирусную инфекцию COVID-19, на фоне которой развился инфаркт миокарда, осложнившийся сердечной недостаточностью.

Методика. Опрос, физическое обследование пациентки, анализ медицинской документации, данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Результаты. Представлен клинический случай пациентки, перенесшей новую коронавирусную инфекцию COVID-19, на фоне которой развился инфаркт миокарда, не диагностированный вовремя. В результате состояние пациентки прогрессивно ухудшалось вплоть до развития терминальной стадии сердечной недостаточности. В ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова ей была выполнена ортотопическая трансплантация сердца, которая осложнилась двукратным развитием дисфункции трансплантата. Пациентке была проведена ортотопическая ретрансплантация сердца и длительная иммуносупрессивная терапия такролимусом. В настоящее время по данным лабораторных и инструментальных методов обследования функция трансплантата удовлетворительная, пациентка вернулась к нормальному образу жизни и физической активности.

Заключение. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 спровоцировала у пациентки инфаркт миокарда с развитием терминальной стадии сердечной недостаточности. Ортотопическая трансплантация сердца, являющаяся единственным радикальным методом лечения в данной клинической ситуации, осложнилась развитием отторжения трансплантата. В результате проведенной ортотопической ретрансплантации и иммуносупрессивной терапии такролимусом значительно улучшилось качество жизни пациентки и дальнейший прогноз.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, хроническая сердечная недостаточность, ортотопическая трансплантация сердца, ретрансплантация, иммуносупрессивная терапия

THE PROBLEM OF HEART TRANSPLANTATION IN PATIENTS WHO UNDERWENT A NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19), A CLINICAL CASEChudaeva O.V.¹, Titova N.E.¹, Zhukova N.A.², Sergienkov S.V.²¹Smolensk State Medical University, 28 Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Regional State Budgetary Health Institution "Polyclinic N2", 15 Stroitelej Ave., 214031, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To show the problem of heart transplantation in the medical history of patients who underwent a new coronavirus infection COVID-19, against which a myocardial infarction developed, complicated by heart failure.

Methods. Interview, physical examination of the patient; analysis of medical documentation, data from laboratory and instrumental research methods.

Results. The article presents a clinical case of a patient who underwent a new coronavirus infection COVID-19, against which a myocardial infarction developed, that was not diagnosed in time. As a result, the patient's condition progressively worsened until the development of end-stage heart failure. At the Shumakov National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences she underwent orthotopic heart transplantation, which was complicated by a two-fold development of graft dysfunction. The patient underwent orthotopic heart retransplantation and long-term immunosuppressive therapy with tacrolimus. Currently, according to laboratory and instrumental methods of examination, the graft function is satisfactory, the patient has returned to a normal lifestyle and physical activity.

Conclusions. A new coronavirus infection COVID-19 provoked a myocardial infarction with the development of end-stage heart failure in a patient. Orthotopic heart transplantation, which is the only radical method of treatment in this clinical situation, was complicated by the development of graft rejection. As a result of orthotopic retransplantation and immunosuppressive therapy with tacrolimus, the patient's quality of life and further prognosis significantly improved.

Keywords: new coronavirus infection, chronic heart failure, orthotopic heart transplantation, retransplantation, immunosuppressive therapy

Введение

Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) – это не просто респираторная инфекция, а системное заболевание [1]. Вирус SARS-CoV-2 вызывает инфекционный процесс, при котором наряду с поражением дыхательной системы происходит повреждение сердца и сосудов, способствующее возникновению сердечно-сосудистых осложнений и утяжелению течения уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний [3, 7]. По статистике осложнения со стороны сердца и сосудов возникают более чем у 70% людей, перенесших COVID-19, причем независимо от возраста, а также наличия или отсутствия в анамнезе изменений со стороны сердечно-сосудистой системы [12]. В ряде случаев развивается тяжелая степень сердечной недостаточности, медикаментозная терапия которой не всегда позволяет добиться удовлетворительных результатов, и единственным возможным радикальным методом лечения становится трансплантация сердца [8]. В настоящее время отмечается значительное улучшение результатов трансплантации, связанное с увеличением выживаемости в течение первого года после операции [11]. Однако в ряде случаев происходит отторжение донорского сердца и возникает необходимость в повторной трансплантации [6].

Цель работы – показать проблему трансплантации сердца на примере истории болезни пациентки, перенесшей коронавирусную инфекцию COVID-19, на фоне которой развился инфаркт миокарда, осложнившийся сердечной недостаточностью.

Методика

Опрос и физическое обследование пациентки Л., 1974 года рождения; медицинская документация: индивидуальная карта амбулаторного пациента, выписка из истории болезни ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова (ФГБУ НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова); данные лабораторных и инструментальных методов исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, эндомиокардиальная биопсия, электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография (Эхо-КГ), коронароангиография (КАГ), скintiграфия, мультиспектральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки.

Результаты исследования

Пациентка Л. 1974 года рождения, считает себя больной с января 2021 года, когда отметила потерю обоняния и вкуса. Была диагностирована коронавирусная инфекция COVID-19, легкое

течение. В течение трех недель лечилась амбулаторно (интерферон альфа-2b, умифеновир). В это время впервые возник эпизод жгучих болей в грудной клетке. Боль регрессировала самостоятельно в течение нескольких часов. Через неделю отметила повторный эпизод жгучих болей за грудиной с иррадиацией в левое плечо и левую руку, боль регрессировала сама в течение нескольких часов. Третий эпизод болей за грудиной возник через 5-7 дней, сопровождался тошнотой, рвотой. За медицинской помощью пациентка не обращалась, обследование и лечение не проводилось. В последующие несколько дней у пациентки стала нарастать одышка, в связи с чем в марте 2021 года амбулаторно было выполнена МСКТ органов грудной клетки, выявившая двустороннюю полисегментарную пневмонию (соответствующую вирусной этиологии), 15% поражения легочной ткани, двусторонний плеврит. Пациентка была госпитализирована в ОГБУЗ «Клиническая больница №1» города Смоленска. В стационаре был выставлен диагноз: Коронавирусная инфекция COVID-19, среднетяжелая форма. Двусторонняя полисегментарная пневмония смешанной природы (вирусная, бактериальная, застойная), среднетяжелое течение.

Объективно. Общее состояние средней тяжести, сознание ясное. Состояние питания нормальное. Строение тела правильное. Развитие подкожной клетчатки нормальное. Отеки голеней нижних конечностей. Кожные покровы и слизистые бледные. Лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка правильной формы. Дыхание ослаблено в нижних отделах, влажные хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 99 в минуту. Аппетит снижен. Печень, селезенка не увеличены. Живот мягкий, безболезненный. Стул в норме. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Синдром Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

ОАК: гемоглобин (Hb) – 131 г/л, эритроциты (Er) – $4,88 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты (Leu) – $9,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты (Tr) – 194×10^9 /л, СОЭ – 20 мм/ч. ОАМ: плотность – 1025 г/л, pH – 7,5, лейкоциты – единичные в поле зрения, эритроциты – 5-6 в поле зрения, белок – 1,15 г/л. БАК: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 146 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 73 Ед/л, общий билирубин – 9,3 мкмоль/л, креатинин – 87 мкмоль/л, мочевины – 4.1 ммоль/л, холестерин – 3,8 ммоль/л, глюкоза – 7,8 ммоль/л, С-реактивный белок 13.95 мг/л. Группа крови А (II); резус (Rh) «+». Маркеры вирусных гепатитов В, С – отрицательные. ВИЧ, RW – отрицательные.

ЭКГ: Синусовая тахикардия, ЧСС 93 в минуту. Нарушение проведения по правой ножке пучка Гиса. Низкий вольтаж комплексов в стандартных и грудных отведениях. Очагово-рубцовые изменения миокарда в передне-боковой области левого желудочка. ЭХО-КГ: умеренный атеросклероз аорты. Значительная дилатация всех полостей сердца со снижением общей сократительной способности (акинезия передней стенки и межжелудочковой перегородки, истончение, повышенная эхогенность). Тромб в области верхушки. Умеренная недостаточность митрального и трикуспидального клапанов. Умеренная легочная гипертензия. Небольшое количество жидкости в полости перикарда. Кардиомегалия. УЗДГ сосудов нижних конечностей: Оклюзия (тромбоз) артерий левой голени. Рентгенография органов грудной клетки: Рентгенологические признаки полисегментарной пневмонии в стадии разрешения, вероятно, вирусной этиологии. Правосторонний гидроторакс. Ультразвуковое исследование плевральных полостей: Гидроторакс с двух сторон (1000 мл). Ультразвуковая пункция справа: Получено 1000 мл жидкости светло-желтого цвета, без патологических примесей. Общий анализ плевральной жидкости: количество 20 мл, цвет – светло-желтый, прозрачность – неполная, реакция Ривольта – положительная, белок – 16,5 г/л, микроскопия нативного препарата: Er – 30-40 в поле зрения, Leu – 15-20 в поле зрения, клетки мезотелия 2-4 в поле зрения, атипичные структуры не обнаружены. Цитологическое исследование плевральной жидкости: Цитограмма групп и скоплений реактивно изменённых клеток мезотелия.

Консультация кардиолога: Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Постинфарктный (2021 г.) и атеросклеротический кардиосклероз. Осложнения: Недостаточность кровообращения (НК) IIБ стадии, III функциональный класс (ФК). Умеренная легочная гипертензия. Двусторонний гидроторакс. Гидроперикард. Асцит. Тромб верхушки левого желудочка.

Получала медикаментозную терапию: цефоперазон+сульбактам 2,0+2,0 2 раза в сут. внутривенно струйно, амброксол 30мг 3 раза в сут., верошпирон 25 мг утром и в обед, ацетилсалициловая кислота 100 мг вечером, интерферон альфа-2b по 3 капли в каждый носовой ход 5 раз в сут., NaCl 0,9% - 250,0 + KCl 4% - 20,0 + MgSO4 25% - 5,0 внутривенно капельно, фуросемид 4,0 внутривенно струйно, NaCl 0,9% -250,0 + дексаметазон 8 мг внутривенно капельно, омепразол 20 мг 2 раза в сут., карведилол 6,25 2 раза в сут., дигоксин 0,25 мг по ½ таблетки утром, эналаприл 1,25 мг утром, аторвастатин 20 мг вечером, фуросемид 40 мг утром. Была выписана с улучшением по месту жительства под наблюдение терапевта, кардиолога, пульмонолога, ангиохирурга.

В течение последующих трех месяцев состояние оставалось стабильным. Однако в июне 2021 года вновь стала нарастать одышка, в связи с чем была госпитализирована в Смоленскую областную клиническую больницу с диагнозом: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный (2021 г.) и атеросклеротический кардиосклероз. Дислипидемия. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Осложнения: Недостаточность кровообращения НК IIА стадии, II ФК.

Объективно. Общее состояние ближе к удовлетворительному, сознание ясное. Рост 161 см, вес 53 кг. Нормостенического телосложения. Голени пастозны. ЧДД 16 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС – 70 в минуту, АД – 110/60 мм рт. ст. Нижний край печени по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена. Живот мягкий, безболезненный. Стул в норме. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Синдром Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС 75 уд/мин. Гипертрофия левого желудочка. Рубцовые изменения по передней, переднеперегородочной области. ЭХО-КГ: Аорта уплотнена, не расширена – 3,0 см; створки аортального клапана уплотнены, не утолщены, амплитуда – 1,7; левое предсердие (ЛП) – 3,0 см (в четырехкамерной позиции 5,0×6,3 см); левый желудочек (ЛЖ) расширен, конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ – 6,4 см, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ – 5,6 см; фракция выброса (ФВ) по Симпсону – 22 %, межжелудочковая перегородка (МЖП) – 0,7 см; задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) – 1,1 см; правый желудочек (ПЖ) не расширен – 2,4 см (в четырехкамерной позиции 3,4 см); правое предсердие (ПП) увеличено – 4,0×5,6 см, Систолическое давление в легочной артерии 53 мм.рт.ст., митральный клапан – регургитация 2 ст., трикуспидальный клапан – регургитация 2 ст., клапан легочной артерии – регургитация 1 ст. Заключение: Сегментарная сократимость миокарда левого желудочка нарушена: а-дискинез переднеперегородочных сегментов, акинез передней стенки и переднебоковых сегментов на всех уровнях, дискинез верхушечных сегментов циркулярно. Рубцово-аневризматические изменения переднеперегородочных сегментов. УЗ-признаки истинной постинфарктной аневризмы в области верхушки левого желудочка (дискинез, истончение миокарда до 0,4 см). Значительная легочная гипертензия. Левая вентрикулография: Показатели гемодинамики по Симпсону: конечный диастолический объем (КДО) 265 мл, конечный систолический объем (КСО) 215, 5 мл, ударный объем (УО) 49 мл, ФВ 19%. Нарушение локальной сократимости в виде акинеза переносного, нижне-срединного, верхушечного сегментов. Передне-базальный, нижне-базальный гипокинез.

На фоне проведенного лечения (бисопролол 2,5 мг х 1/сут., эплеренон 50 мг х 1 р/сут., аторвастатин 20 мг 1 р/сут., ацетилсалициловая кислота 100 мг х 1 р/сут., клопидогрель 75 мг х 1 р/сут., омепразол 20 мг х 1 р/сут.) состояние с небольшой положительной динамикой в виде уменьшения одышки и увеличения толерантности к физической нагрузке. В ходе проведенного клинико-инструментального обследования выявлены показания для телеконсультации сердечно-сосудистого хирурга для решения вопроса о трансплантации сердца.

Телемедицинская врачебная комиссия с ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии (НМИЦ ССХ) им. А.Н. Бакулева заключила, что реконструктивная операция на левом желудочке сопряжена с крайне высоким риском. Рекомендована консультация на предмет возможности трансплантации сердца. Далее была проведена телемедицинская консультация с ФГБУ НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова, рекомендована госпитализация в кардиологическое отделение для обследования по программе потенциального реципиента на трансплантацию сердца.

В августе 2021 года пациентка была госпитализирована в кардиологическое отделение ФГБУ НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова.

Объективно. Общее состояние средней тяжести, сознание ясное. Нормостенического телосложения. Голени пастозны. ЧДД 18 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС – 76 в минуту, АД – 110/70 мм рт. ст. Нижний край печени по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена. Живот мягкий, безболезненный. Стул в норме. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Синдром Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС 72 уд/мин. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Рубцовые изменения по передней, передней, перегородочной, верхушечной, боковой области. Повышение электрической активности левого желудочка. Снижение кровоснабжения по боковой стенке. ЭХО-КГ: Аорта уплотнена, не расширена – 2,2 см; восходящий отдел аорты 2,8. створки аортального клапана уплотнены, не утолщены, амплитуда – 1,7 Pgr 6 mm Hg, V 1,2 м.с.; ЛП расширено – 4,3 см

(Vol ЛП 68 мл); ЛЖ расширен, КДО ЛЖ – 153 мл, КСО ЛЖ – 102 см, УО 51 мл; ФВ по Симпсону – 33 %, МЖП – 1,0 см; ЗСЛЖ – 1,0 см; ПЖ – 2,7 см (толщина передней стенки ПЖ 0,5 см); ПП – Vol ЛП 38 мл. Локальная сократимость ЛЖ: Гипокинез диффузного характера. Патологических образований нет. Жидкость в полости перикарда 50 мл. Систолическое давление в легочной артерии 38 мм рт.ст. легочная гипертензия 1 ст. Митральный клапан – регургитация 1-2 ст., трикуспидальный клапан – регургитация 1-2 ст., клапан легочной артерии – регургитация 0 ст. Нижняя полая вена (НПВ) 1,5 см, коллабирует > 50% на вдохе. Диаметр ствола легочной артерии 2 см Pgr 3 mm Hg, V 0,7 м/с. Заключение: Недостаточность митрального клапана 1-2 ст., трикуспидального клапана 1-2 ст. Легочная гипертензия 1 степени. Снижение глобальной сократимости левого желудочка. Дилатация левого предсердия. Компьютерная томография органов грудной полости с контрастированием: В аксиальной проекции и ряде мультипланарных реконструкций до и после внутривенного контрастирования паренхимы легких контрастирована равномерно, очаговых и инфильтративных изменений нет. В плевральной полости с двух сторон жидкости нет. Структура средостения дифференцируется, загрудинная клетчатка без включений. Подмышечные лимфатические узлы не увеличены. Просвет трахеи, главных, долевых, сегментарных бронхов прослеживаются. Сердце и крупные сосуды обычно расположены. Размеры камер сердца: КДР ЛЖ – 59 мм, передне-задний размер ЛП 43 мм, КДР ПЖ – 37 мм, передне-задней размер ПП – 51 мм. Данных за тромб в полостях сердца не получено. Восходящая грудная аорта – 27 мм, дуга аорты праворасположена – 21 мм, нисходящая грудная аорта – 18 мм, легочный ствол – 26 мм. Верхняя полая вена при впадении в ПП – 18 мм, НПВ – 33×25 мм. В полости перикарда жидкости нет. Лимфоузлы средостения 5-7 мм по короткой оси. Заключение: Кардиомегалия. Праворасположенная дуга аорты. Данных за тромбы в полости сердца не получены.

В ходе проведенного клинико-инструментального обследования выявлены показания для трансплантации сердца, противопоказаний не обнаружено.

В конце сентября 2021 года в ФГБУ НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова была выполнена операция ортотопической трансплантации сердца. Во время нахождения в отделении реанимационно-интенсивной терапии (ОРИТ) при выполнении эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) диагностировано отторжение (C4d фрагмента комплемента – выраженная экспрессия 100% капилляров), проводились сеансы плазмофереза №6. В связи с дисфункцией трансплантата в начале октября 2021 года пациентке произведена ортотопическая ретрансплантация сердца. После ее проведения по данным ЭМБ: C4d фрагмента комплемента – выраженная экспрессия 80% капилляров, иммуногистохимические признаки антителопосредованного отторжения (p AMR1 I+). Данные коронарографии показали отсутствие стеноза в русле коронарных артерий. Однако, у пациентки сохранялись признаки правожелудочковой недостаточности. В связи с чем наблюдался рецидивирующий гидроторакс. Вследствие чего неоднократно проводилась пункция плевральной полости. Проводилась терапия такролимусом, микофенолата мофетиллом, гастропротективная, антиагрегантная, антибактериальная, диуретическая, противогрибковая терапия с положительным эффектом.

Однако в конце октября 2021 по данным ЭМБ вновь были выявлены признаки антителопосредованного отторжения трансплантата. То есть была диагностирована повторная дисфункция сердечного ретрансплантата на фоне отторжения.

Объективно. Состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, без особенностей. Периферические отеки нижней трети голени, стоп. ЧДД 19 в минуту. Дыхание жесткое, по всем легочным полям, в нижних отделах справа ослабленно, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС – 110 в минуту, АД – 115/80 мм рт. ст. Нижний край печени по краю реберной дуги. Селезенка не увеличена. Живот мягкий, безболезненный. Стул в норме. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Синдром Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС 97 уд/мин. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Повышение электрической активности левого желудочка с систолической перегрузкой. ЭХО-КГ в динамике: Аорта уплотнена, не расширена – 2,0 см; восходящий отдел аорты 2,9. створки аортального клапана уплотнены, не утолщены, амплитуда – 1,7. Pgr 10 mm Hg, V 1,2 м.с.; ЛП расширено – 4,0 см (6,1×3,2); КДО ЛЖ – 46 мл, КСО ЛЖ – 17 см, УО 29 мл; ФВ – 63 %, МЖП – 2,1 см; ЗСЛЖ – 1,4 см; ПЖ – 2,4 см (толщина передней стенки ПЖ 0,6 см); ПП – 5,4×3,1. Локальная сократимость ЛЖ: Гиподискинез диффузного характера. Патологических образований нет. Жидкость в полости перикарда 75мл. Систолическое давление в легочной артерии 35 мм.рт.ст. легочная гипертензия 1 ст. Митральный клапан – регургитация 1 ст., трикуспидальный клапан – регургитация 1 ст., клапан легочной артерии – регургитация 1 ст. НПВ – 2,4 см, коллабирует < 50% на вдохе. Диаметр ствола легочной артерии 2 см Pgr 3,8 mm Hg. В плевральных полостях – выпот справа 500 мл с

фибрином, краевым ателектазом легкого, слева жидкости нет. Заключение: Наличие трансплантированного сердца.

Через неделю ЭХО-КГ: КДО ЛЖ – 55 мл, КСО ЛЖ – 16 см, УО 39 мл; ФВ – 70 %, МЖП – 1,6-1,7 см; ЗСЛЖ – 1,4 см; ПЖ – 2,0 см. Локальная сократимость ЛЖ: Гиподискинез диффузного характера. Жидкость в полости перикарда 50 - 75 мл. Систолическое давление в легочной артерии 35 мм рт.ст. легочная гипертензия 1 ст. Митральный клапан – регургитация 1 ст., трикуспидальный клапан – регургитация 1 ст., клапан легочной артерии – регургитация 1 ст. Нижняя полая вена (НПВ) 1,8 см, коллабирует < 50% на вдохе. Систолическое давление в легочной артерии 35 мм Нг. В плевральных полостях выпот – справа 500 мл с фибрином, краевым ателектазом легкого, слева жидкости нет. Заключение: Наличие трансплантированного сердца. Кроме того, у пациентки был обнаружен вирус Эпштейн-Барра, цитомегаловирус.

В отделении проводилась терапия ритуксимабом, иммуноглобулином, коррекция иммуносупрессивной терапии (концентрация в крови препарата постепенно нарастала от 7,02 нг/мл до 11,65 нг/мл), диуретическая, инотропная, антибактериальная терапия. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения гипертрофии миокарда ЛЖ, признаков правожелудочковой недостаточности, увеличение толерантности к физической нагрузке. Была достигнута целевая концентрация такролимуса.

Пациентка была выписана под наблюдение кардиолога по месту жительства с диагнозом: Дисфункция сердечного трансплантата. Антителопосредованное отторжение. Наличие трансплантата сердца от октября 2021 года (операции: ортостатическая трансплантация сердца от 09.2021. Ретрансплантация от 10.2021). Осложнение: Застойная сердечная недостаточность НК ПА ФК II (NYHA). Была назначена медикаментозная терапия: микофенолата мофетил 1000 мг 2 раза в сут., метилпреднизолон 8 мг 1 раз в сут. 6 месяцев, такролимус 3,5 мг 2 раза в сут. под контролем концентрации препарата в крови, розувастатин 5 мг 1 раз в сут., ко-тримазол 480 мг 2 раза в сут. в течение 6 месяцев, ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 раз в сут., омега-3 20 мг 1 раз в сут. курсами по 4 недели, торасемид 20 мг 1 раз в сут., спиронолактон 25 мг 1 раз в сут., валгоцикловир 450 мг 1 раз в сут. в течение 6 месяцев.

В плановом порядке конце ноября 2021 консультирована трансплантологом, было рекомендовано продолжить назначенную терапию.

В декабре 2021 проведена плановая ЭХО-КГ: Аорта уплотнена, не расширена – 2,9 см; створки аортального клапана уплотнены, не утолщены, амплитуда – 1,7; ЛП – 3,5 см (в четырехкамерной позиции 3,2x4,7 см); ЛЖ не расширен, КДР ЛЖ – 4,2 см, конечный КСР ЛЖ – 2,7 см; ФВ по Тейхольцу – 67 %, МЖП – 1,6 см; ЗСЛЖ – 1,5 см; ПЖ не расширен – 2,1 см (в четырехкамерной позиции 2,9 см); ПП увеличено – 4,8x3,3 см, Систолическое давление в легочной артерии 21 мм.рт.ст., трикуспидальный клапан – регургитация 1 ст., Заключение: Состояние после трансплантации сердца. Дилатация по длине обоих предсердий. Сократимость миокарда левого желудочка удовлетворительная. Отмечается гипокинезии межжелудочковой перегородки и гиперкинез задней стенки левого желудочка. Умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка. Клапанный аппарат сердца визуально не изменен. Недостаточность трикуспидального клапана 1 степени. Свободной жидкости в полости перикарда и плевральных полостях не выявляется.

По совокупности клинических данных, инструментальных и лабораторных методов обследования функция трансплантата удовлетворительная.

Пациентка вовремя проходит плановые обследования, регулярно принимает назначенные препараты, а также ведет активный образ жизни, соблюдает диету, алкоголь не употребляет, не курит.

Обсуждение клинического случая

В настоящее время к факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний можно отнести коронавирусную инфекцию, поражающую, прежде всего, бронхо-легочную систему, но нередко приводящую к застойной сердечной недостаточности [2]. Несмотря на достижения в области фармакотерапии, примерно у 5% пациентов с терминальной стадией сердечной недостаточности ортотопическая трансплантация сердца остается основным методом лечения, позволяющим существенно улучшить прогноз и качество жизни [9]. В ряде случаев (около 3%) происходит отторжение сердечного трансплантата, приводящего к его дисфункции [5, 6]. Такие пациенты нуждаются в ретрансплантации, благодаря которой возможно сохранить жизнь больного.

Несмотря на удовлетворительную функцию ретрансплантированного сердца, пациенты должны соблюдать диету, режим приема препаратов, проводить профилактику инфекционных заболеваний, повышение толерантности к физической нагрузке [10, 11]. Следует отметить, что пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, входят в группу повышенного риска злокачественных опухолей. При применении такролимуса отмечено развитие как доброкачественных, так и злокачественных опухолей, в том числе и развитие вирус Эпштейна-Барр-ассоциированных (EBV) лимфопролиферативных заболеваний и рака кожи [4]. Таким пациентам необходимо в плановом порядке проходить обследования как по месту жительства, так и в центре трансплантологии.

Пациенты с трансплантированным сердцем нуждаются в психологической, физической и социальной реабилитации, направленной на профилактику, а при необходимости и лечение депрессивных расстройств [9].

Заключение

Таким образом, коронавирусная инфекция COVID-19 спровоцировала у пациентки, не имевшей в анамнезе сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда с развитием терминальной стадии сердечной недостаточности. Ортотопическая трансплантация сердца, являющаяся единственным радикальным методом лечения в данной клинической ситуации, осложнилась двукратным развитием дисфункции миокарда вследствие отторжения трансплантата. В результате проведенной ортотопической ретрансплантации и иммуносупрессивной терапии такролимусом значительно улучшилось качество жизни пациентки и дальнейший прогноз.

Представленный клинический случай демонстрирует проблему трансплантации и возможности ретрансплантации донорского сердца у пациентов, перенесших COVID-19.

Литература (references)

1. Абдурахимов А.Х., Хегай Л.Н., Юсупова Ш.К. COVID-19 и его осложнения // *Re-health journal*. – 2021. – Т.12, №4. – С. 61-74. [Abdurahimov A.H., Hegaj L.N., Jusupova Sh.K. COVID-19 i ego oslozhnenija // *Re-health journal*. COVID-19 and its complications // *Re-health journal*. – 2021. – V.12, N4 – P. 61-74. (in Russian)]
2. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации // *Пульмонология*. – 2020. Т.5, №30. – С. 688–699. [Bubnova M.G., Aronov D.M. COVID-19 i serdechno-sosudistye zabolevaniya: ot jepidemiologii do rehabilitacii // *Pul'monologija*. COVID-19 and cardiovascular diseases: from epidemiology to rehabilitation // *Pulmonology*. – 2020. V.5, N30. – P. 688–699. (in Russian)]
3. Козлов И. А., Тюрин И. Н. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2020. – Т.17, №4. – С. 14-22. [Kozlov I. A., Tjurin I. N. Serdechno-sosudistye oslozhnenija COVID-19 // *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. Cardiovascular complications of COVID-19 // *Bulletin of anesthesiology and resuscitation*. – 2020. – V.17, N4. – P. 14-22. (in Russian)]
4. Колоскова Н.Н., Попцов В.Н., Шевченко А.О. Персонализированный подход к выбору иммуносупрессивной терапии при трансплантации сердца // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2018. – Т.1, №20. – С. 127-137. [Koloskova N.N., Popcov V.N., Shevchenko A.O. Personalizirovannyj podhod k vyboru immunosuppressivnoj terapii pri transplantacii serdca // *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. Personalized approach to the choice of immunosuppressive therapy in heart transplantation // *Bulletin of transplantology and artificial organs*. – 2018. – V.1, N20. – P. 127-137. (in Russian)]
5. Третьяков Д.С. Трансплантация сердца: современные проблемы // *Молодой ученый*. – 2018. № 39 (225). – С. 45-48. [Tret'jakov D.S. *Transplantacija serdca: sovremennye problemy* // *Molodoj uchenyj*. Heart transplantation: modern problems // *Young scientist* – 2018. – N39 (225). – P. 45-48. (in Russian)]
6. Тхатль Л.К., Космачева Е.Д., Компаниец О.Г. Гуморальное отторжение трансплантированного сердца // *Трудный пациент*. – 2017. – Т.15, №6-7. – С. 14-18. [Thatl' L.K., Kosmacheva E.D., Kompaniec O.G. *Gumoral'noe ottorzhenie transplantirovannogo serdca* // *Trudnyj pacient*. Humoral rejection of a transplanted heart // *Difficult patient*. – 2017. – V.15, N6-7. – P. 14-18. (in Russian)]

7. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25, №3. – С. 129-148. [Shljahto E.V., Konradi A.O., Arutjunov G.P. i dr. *Rukovodstvo po diagnostike i lecheniju boleznej sistemy krovoobrashhenija v kontekste pandemii COVID-19 // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic // Russian Journal of Cardiology. – 2020. – V.25, N3. – P. 129-148 (in Russian)]*
8. Balsara K.R., Rahaman Z., Sandhaus E. et al. Prioritizing heart transplantation during the COVID-19 pandemic // Journal of Cardiac Surgery. – 2021. – V.36, N9. – P. 3217-3221.
9. Jungschleger J.G., Boldyrev S.Y., Kaleda V.I., Dark J.H. Standard orthotopic heart transplantation // Annals of Cardiothoracic Surgery. – 2018. – V.1, N7. – P. 169-171.
10. Khush K. K. Personalized treatment in heart transplantation // Current Opinion in Organ Transplantation. – 2017. – N22. – P. 215-220.
11. Koomalsingh K., Kobashigawa J.A. The future of cardiac transplantation // Annals of Cardiothoracic Surgery. – 2018. – V.1, N7. – P. 135-142.
12. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system // Nature Reviews Cardiology. – 2020. – N17. – P. 259-260.

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

Титова Наталья Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nataly774@mail.ru

Жукова Наталья Алексеевна – врач-кардиолог высшей категории ОГБУЗ «Поликлиника №2». E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

Сергиенков Сергей Васильевич – врач ультразвуковой диагностики высшей категории ОГБУЗ «Поликлиника №2». E-mail: serg.sergo85@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 613.155.3

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.8 EDN: DIZRTM

ПРОЦЕСС РАЗРУШЕНИЯ ЭКОКАРКАСА ГОРОДА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА УВЕЛИЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ БРОНХОЛЕГОЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ У ДЕТЕЙ© **Атрощенко А.М.¹, Булхов Н.А.², Коноплева Е.Л.¹, Крикова А.В.¹**¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Брянский государственный инженерно-технологический университет, Россия, 241037, Брянск, пр-т С. Димитрова, 3*Резюме*

Цель. Выявление взаимосвязи снижения площадей зеленых насаждений и, соответственно, их средозащитной эффективности с тенденцией роста сопутствующих заболеваний детей.

Методика. В объекты исследования включены: детское население областного центра, районной и сельских населенных пунктов Брянской области. Определялась концентрация выбросов в атмосферу токсичных веществ с помощью газоанализатора ГАНК-4. Проводились лабораторные исследования общего и биохимического анализа крови, анализа мокрот на реакцию. Определялось совокупное действие загрязнителей, в спектре которых присутствуют мутагенные вещества и ряд высокотоксичных компонентов, превышающих допустимые нормы.

Результаты. Деградация элементов экологического каркаса среды города носит опасный характер и сопровождается уничтожением зеленых зон общего пользования, в т.ч. рекреационных межрайонных, внутри микрорайонных и внутриквартальных пространств. Значительная часть территорий отводится вопреки действующему законодательству под застройку. За последние 25-35 лет в г. Брянске не создано ни одного полноценного крупномасштабного озелененного пространства, что привело к изменению баланса биосферной совместимости техносферы и биосферы в условиях большой плотности застройки. В городе Брянске с 2009г. и по настоящее время наблюдается рост удельного веса заболевших аллергическим дерматитом и бронхиальной астмой среди детей, при этом в сельских населенных пунктах Брянской области удельный вес этих заболеваний значительно ниже.

Заключение. На основе полученных данных предложена гипотеза о зависимости увеличения заболеваемости детей от разрушения экозащитных зеленых насаждений в городской и пригородной черте. Сделан вывод о необходимости восстановления экозащитных зеленых насаждений.

Ключевые слова: источники загрязнения, негативные механизмы воздействия, бронхолегочные заболевания, экосистема, система озеленения города, динамика изменений заболеваемости, уровень физиологического влияния

THE PROCESS OF DESTRUCTION OF COCARCEA OF THE CITY AND ITS IMPACT ON THE INCREASE IN THE INCIDENCE OF BRONCHO-PULMONARY DISEASES IN CHILDRENAtroshchenko A.M.¹, Bulkhov N.A.², Konopleva E.L.¹, Krikova A.V.¹¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoy St., 214019, Smolensk, Russia²Bryansk State University of Engineering and Technology, Russia, 241037, Bryansk, St. Dimitrov Av., 3*Abstract*

Objective. Identification of the relationship between the reduction of green spaces and, accordingly, their medioprotective effectiveness and the trend in the growth of comorbidities of children.

Methods. In the objects of study included: the child population of the regional center, district and rural settlements of the Bryansk region. Measured emissions of toxic substances with the help of gas analyser GANK-4. Conducted laboratory studies on General and biochemical blood analysis, analysis of sputum at the reaction. Was determined the combined effect of pollutants, which are present in the spectrum of mutagenic substances and some highly toxic components, exceeding the permissible limits

Results. The degradation of elements of the ecological framework of the city's environment is dangerous and is accompanied by the destruction of green public areas, including recreational inter-district, intra-

district and intra-quarter spaces. A significant part of the territories is allocated contrary to the current legislation for development. Over the past 25-35 years, not a single full-fledged large-scale landscaped space has been created in Bryansk, which has led to a change in the balance of biosphere compatibility of the technosphere and biosphere in conditions of high density of development. In the city of Bryansk, from 2009 to the present, there has been an increase in the proportion of cases of allergic dermatitis and bronchial asthma among children, while in rural settlements of the Bryansk region the proportion of these diseases is significantly lower.

Conclusion. On the basis of obtained data the hypothesis about the dependence of the increase of morbidity of children from ecozashita destruction of green plantings in urban and suburban precincts. The conclusion about the necessity of restoring ecozashita gardens.

Keywords: sources of pollution, the negative impact mechanisms, broncho-pulmonary diseases, ecosystem, green system of the city, the dynamics of changes in the incidence, level of physiological impact

Введение

В совокупном действии загрязнителей, в спектре которых есть мутагенные вещества и десятки высокотоксичных компонентов, значительно превышающих допустимые нормы, проявляется их синергизм, что дает основания предполагать о приближении человечества, проживающего в критических зонах крупных и крупнейших городов, к опасной черте–формированию негативных механизмов эволюции человека как биологического вида. Уже сейчас очевидны факты распространения в критических экологических зонах повышенного уровня заболеваемости и смертности трудоспособной части населения по сравнению с более благоприятными территориями проживания (малые и средние города, сельские поселения), выявлены новые связи патологических и пограничных состояний, а также новые формы функциональных и органических заболеваний в связи с определенными типами физических и химических загрязнений, техногенного и природного характера.

Важнейшим компонентом экологических систем крупных городов являются различные категории озелененных пространств, жизнь в окружении которых - одно из определяющих условий нормального физического и психического здоровья человека, создания наиболее действенных предпосылок для максимальной реализации его созидательных и творческих возможностей. Основным «импульсом» к проведению настоящих исследований послужило состояние и уровень средозащитного потенциала зеленых насаждений, который потенциально может сформировать существенный вклад в оптимизацию параметров приземного слоя атмосферы, регулирование микроклимата территорий, уменьшение уровня физического загрязнения урболандшафта [1]. Однако в современных градостроительных условиях главный элемент экокаркаса города непрерывно уменьшается, в существенной степени деградирует и утрачивает свои главные свойства – непрерывности, динамичности развития, общедоступности, санитарно-гигиенической эффективности.

На примере г. Брянска проанализированы некоторые выявленные тенденции, связанные с негативным изменением экологического каркаса, снижением санитарно-гигиенических функций озелененных пространств, и дана оценка влияния этих экологических изменений на состояние здоровья населения города.

Цель исследования – выявление взаимосвязи снижения площадей зеленых насаждений и, соответственно, их средозащитной эффективности с тенденцией роста сопутствующих заболеваний детей.

Методика

На основании наблюдения клинической картины состояния пациентов, проводилось исследование среды мест их проживания, путем определения концентрации вредных веществ в атмосферном воздухе с помощью замера загрязнения атмосферного воздуха, почвы и водоёмов. Объектами исследования являются областной центр, районные города и сельские населённые пункты

Брянской области. Для замера уровня загрязнения атмосферного воздуха, почвы и водоёмов использовались такие приборы, как газоанализатор ГАНК-5, УОПВ-4-220В-40, DustTrak 8533, МЕГЕОН 7200, МЕГЕОН 17002. Для исследования пациентов проводились общий и биохимический анализ (общий белок, альбумин) крови, анализ реакции мокрот.

Результаты исследования и их обсуждение

Фиксируемые экологическими общественными организациями факты уничтожения зеленых зон свидетельствуют о деградации «зеленого» каркаса города. В табл. 1 приведены суммарные данные, свидетельствующие об изменении (утратах, вырубках и проч.) элементов экологического каркаса города, вследствие хозяйственно-строительной деятельности за период с 2010 по 2014 гг. Установлено, что динамика уничтожения зеленых зон имеет тенденцию к увеличению. Сам процесс вырубки продолжается и в 2015-2022 гг. При этом компенсация утраченных зеленых зон не проводится. Важно отметить, что в указанные периоды город утратил наиболее ценные в экологическом отношении зеленые зоны, расположенные в пойменных участках Десны и способные эффективно регулировать аэрацию воздушных потоков и оптимизировать состав приземного слоя атмосферы.

Предложен ряд мероприятий социально-экономического характера для селитебных территорий, попавших в зону риска [1]. Проведено исследование развития хронических заболеваний в неблагоприятной экосреде у здоровых людей и лиц, имеющих хронические бронхолегочные заболевания [3]. Произведен анализ статистических показателей эпидемиологической обстановки в населенных пунктах, относящихся к группе риска [4]. Проведен мониторинг окружающей среды в городе Брянске и районах области [5]. Исследован иммунный статус в условиях естественного дефицита цинка у здоровых людей и лиц с хроническими заболеваниями легких [6]. Выявлено уменьшение числа заболеваемости при снижении уровня загрязнения с опасного допустимого ПДК. Сведены обобщающие данные по выбросам тяжелых металлов [7]. Проведено исследование развития туберкулеза у лиц, страдающих бронхиальной астмой [8].

Зеленые насаждения городов, помимо структурно-планировочной и декоративно-художественной, выполняют важнейшие и незаменимые для здоровья человека санитарно-гигиенические и рекреационные функции. Они способны очищать воздух от газов, тяжёлых металлов, различных аэрозолей, насыщать воздух кислородом, улучшать температурный режим, повышать влажность воздуха, поглощать шум, выделять фитонциды (вещества, убивающие вредные бактерии), т.е. в целом положительно влиять на микроклимат городов. Кроме того, зеленые насаждения придают эстетический вид ландшафту города, что влияет на стрессоустойчивость горожан. Обладая столь обширным списком преимуществ, зеленые насаждения всегда были одним из важнейших вопросов градостроительства [5, 7].

Естественно, негативному влиянию от отсутствия или снижения вышеперечисленных функций подвергается здоровье человека и, прежде всего, детей и подростков.

Обеспечение городского жителя достаточной связью с природой необходимо для его выживания. Все сильнее и сильнее у горожан возникает потребность отдохнуть от шума и суеты городской жизни на природе. Сегодня существует немало неопровержимых научных доказательств того, что люди, имеющие доступ к паркам и другим зеленым зонам, в меньшей степени подвержены стрессу, гневу и депрессии.

При загрязнении окружающей среды детский организм в большей степени, чем взрослый, подвержен отрицательным воздействиям, т.к. у новорожденного ребенка придаточные пазухи носа развиты слабо. Гортань относительно короткая, широкая, расположенная выше, чем у взрослых. Трахея уплощена, просвет бронхов уже, хрящи трахеи и бронхов мягкие. Мышечная ткань, строма, железистый эпителий бронхов развиты слабо. Формирование эластичной ткани бронхов, легких, железистого эпителия и мышечной ткани в стенках бронхов в первые годы жизни происходит довольно медленно, значительно усиливается в подростковом возрасте и завершается развитие дыхательной системы к окончанию полового созревания.

В медицинской теории и практике выделяются две формы бронхиальной астмы: иммунологическая и неиммунологическая. Кроме того, существует ряд клинико-патологических форм: атопический, аутоиммунный, нервно-психический, холинергический, первично-измененной реактивности, адренергического дисбаланса, дисгормональный, инфекционно-аллергический. Причин развития бронхиальной астмы множество, в т.ч. генетическая предрасположенность.

Таблица 1. Уменьшение площади зеленых насаждений общего пользования (г. Брянск, 2010-2014 гг.)

№ пп	Экологический фактор	Год	Вид антропогенной деятельности. Наименование локальной территории города	Новое предназначение территории	Количественная оценка (га, п.м, шт.)
1	Вырубка зеленых насаждений	2010	Сквер им. П. Проскурина	Не изменено	До 25 шт (древесные виды)
2	Вырубка зеленых насаждений	2011	освоение территорий под застройку, Инженерная подготовка территории	Селитебные территории города	20-30 га
3	Вырубка зеленых насаждений	2011	Реконструкция территории. Бульвар им. Гагарина	Не изменено	До 50 шт (ценные в декоративном и экологическом отношении древесные виды)
4	Уничтожение природного ландшафта поймы р. Десны	2011	Инженерная подготовка территории. Ул. Флотская	Территория нового строительства	25 га
5	Вырубка зеленых насаждений	2011	Реконструкция территории, городской центр	Парковка арендаторов ТРЦ «Галерея»	До 10 шт
6	Уничтожение газонов в поперечном профиле магистрали (древесный и кустарниковый ярус)	2012	Расширение проезжей части просп. Ленина	Проезжая часть магистрали	3000 пм
7	Вырубка зеленых насаждений	2012	освоение территорий под застройку, инженерная подготовка территории. Точечная застройка.	Селитебные территории города	30-40 га
8	Уничтожение лесопаркового массива («Роща космонавтов»)	2012-2013	инженерная подготовка территории. Советский р-н	Не определено	150 га
9	Уничтожение газонов в поперечном профиле магистрали (древесный и кустарниковый ярус)	2013	Освоение территорий под застройку. Советский р-н. Ул. Крахмалева (локальные участки)	Автостоянки, подъезды к торговым учреждениям и т.п.	200 пм
10	Вырубка зеленых насаждений	2011-13	Реконструкция территории Мемориальная зона парка им. 1000-летия Брянска	Временная стройплощадка	5 га
11	Уничтожение примагистральных полос	2013	Удаление «аварийных» древесных видов. Ул. Авиационная	нет	150 пм
12	Уничтожение пойменных участков зеленых насаждений	2013	Освоение территорий под застройку. Пойма р. Десны (Фокинский р-н)	Территория застройки	До 30 га
13	Вырубка части зеленых насаждений противозерозионного назначения и снос дачно-садоводческого кооператива	2014	Освоение территории под строительство (ул. Вильямса, Крахмалева)	Территория жилой застройки	До 30 га
13	Вырубка части зеленой зоны Памятника природы «Роща Соловьи». Изменение природного рельефа	2014	Освоение территории под строительство спортивных сооружений. (3 локальных участка)	Спортивные сооружения	До 30 га
14	Вырубка зеленых насаждений	2014	Освоение территорий под застройку, инженерная подготовка территории. Точечная застройка.	Территории застройки	40 га
15	Вырубка зеленых насаждений	2014	Строительство автостоянки. Зона археологических памятников и историко-культурного назначения). Рождественская гора	Парковка автотранспорта	45 шт.
16	Вырубка пойменных и водоохранных участков зеленых насаждений	2014	Строительство ТРЦ. Бежицкий р-н. Пойменные территории	Территория застройки	45 га

В последнее время отмечается значительный рост аллергических реакций, бронхиальной астмы, хронических бронхитов. Все чаще удается наблюдать рост вышеуказанных хронических заболеваний в крупных и крупнейших городах с высокой концентрацией физических и химических загрязнителей атмосферного воздуха. Об этом свидетельствуют и консилиумы Международной ассоциации врачей.

Проблемам загрязнения атмосферного воздуха и вытекающим из этого последствиям (рост хронических заболеваний детей) в своих трудах много внимания уделяют авторы школы А.Д. Аду. У многих больных приступы начинаются при въезде в город, где большое количество автотранспорта, работающие предприятия. Начинается с кашля, затруднения вдоха, хрипов при вдохе, приступов удушья, возникающих, например, при прохождении вдоль автотрассы, вблизи предприятий, выбрасывающих в атмосферу загрязняющие вещества.

При смене места жительства больных бронхиальной астмой детей на сельскую местность, где более чистый воздух, нет загрязняющих производств, при этом большое количество зеленых насаждений, у них отмечается периоды длительной ремиссии.

В целом в городе Брянске с 2009 по 2021 г. наблюдается рост удельного веса заболевших аллергическим дерматитом и бронхиальной астмой среди детей до 16 лет соответственно на 1,6% и 3,6%. (рис. 1). Полученные данные согласуются с результатами И.И. Дубового и Н.Л. Кочегаровой [5, 7].

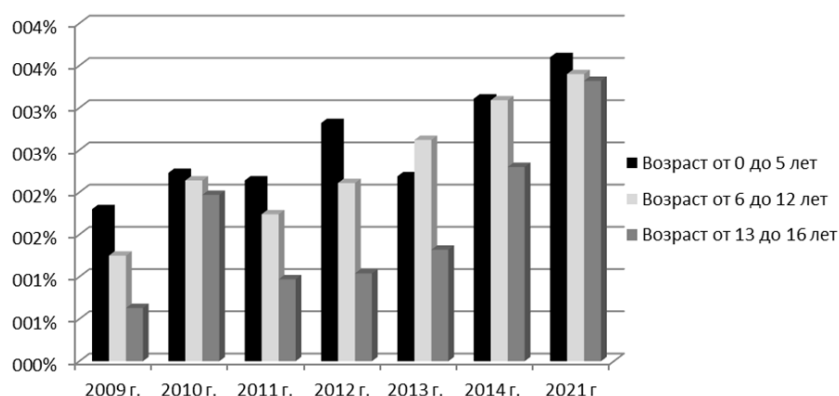


Рис. 1. Процент заболевших аллергическим дерматитом среди детей в г. Брянске

По аллергическому дерматиту в городе Брянске у детей в возрасте до 5 лет рост удельного веса заболевших с 2009 по 2014 г. составил 1,31%, от 5 до 12 лет – 1,84% и от 13 до 16 лет – 1,67%. Если рассмотреть динамику изменений по годам, то в 2010 году удельный вес заболевших по тем же группам увеличился соответственно на 0,43 %, 0,89% и 1,34%. В 2011 г. наблюдается снижение этого уровня по всем исследуемым 3-м группам: в возрасте до 5 лет на – 0,09%, от 6 до 12 на – 0,4% и от 13 до 16 на – 1,0%. В 2012 г. по всем группам наблюдается рост удельного веса заболевших на 0,68%, 0,37% и 0,07% соответственно. В 2013 г. удельный вес заболевших в возрасте до 5 лет снижается на 0,63%, а в возрасте от 6 до 12 и от 13 до 16 увеличивается на 0,51% и 0,28% соответственно. В 2014 г. происходит рост по всем группам соответственно на 0,92%, 0,47% и 0,94%, в 2021 г. – 1,8%, 2,36%, 2,4%. Сходные данные приводятся Л.М. Карзаковой [6].

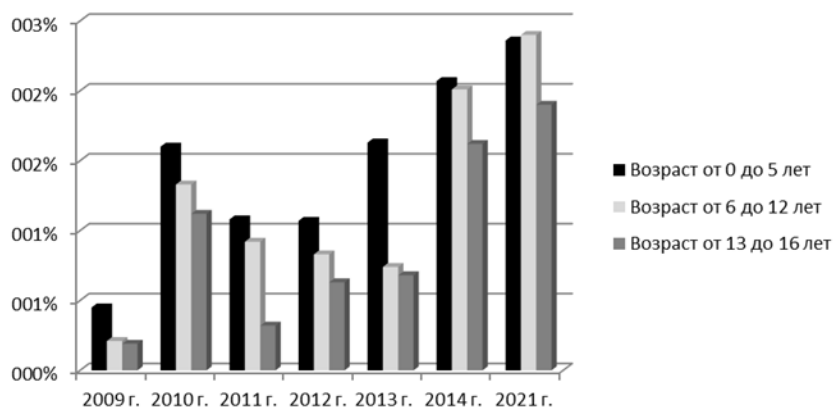


Рис. 2. Процент заболевших бронхиальной астмой среди детей в г. Брянске

Похожая ситуация в городе Брянске по удельному весу заболевших бронхиальной астмой. У детей в возрасте до 5 лет рост удельного веса числа заболевших с 2009 по 2021 г. составил 2,35%, от 6 до 12 лет – 2,42% и от 13 до 16 лет – 1,8%. В динамике по годам наблюдается как рост, так и падение относительного процента заболевших в независимости от группы и года. При этом в 2010 г. относительный процент заболевших по всем группам вырос соответственно на 1,15%, 1,14% и 0,93%. В 2011 г., как и по аллергическому дерматиту наблюдается снижение относительных показателей на 0,52%, 0,41% и 0,8%. В 2012 г. выявлен как незначительный рост удельного веса заболевших в возрасте от 13 до 16 лет на 0,31%, так и совсем незначительное снижение по остальным возрастным группам. В 2013 году удельный вес заболевших детей в возрасте до 5 лет вырос на 0,56%, а по остальным возрастным группам совсем незначительно снизился. В 2014 г. наблюдается рост удельного веса числа заболевших по всем возрастным группам на 0,44%, 1,27 и на 0,94% соответственно. В 2021 году также сохраняется тенденция роста заболеваемости. Сравнение наших данных с результатами исследований Н.Л. Кочегаровой показывает, что общая тенденция роста заболеваемости в указанных группах на 2-15% выше, чем в период 2000-2005 гг. [7].

В районных центрах с плотностью населения 1800-900 чел/км² так же наблюдается рост удельного веса заболевших аллергическим дерматитом среди детей до 16 лет. У детей в возрасте до 5 лет с 2009 по 2021 г. рост составил 4,3%, в возрасте от 6 до 12 лет – 4,1% и в возрасте от 13 до 16 лет – 3,8%. Динамика по годам как отрицательная, так и положительная, как видно из рис. 3.

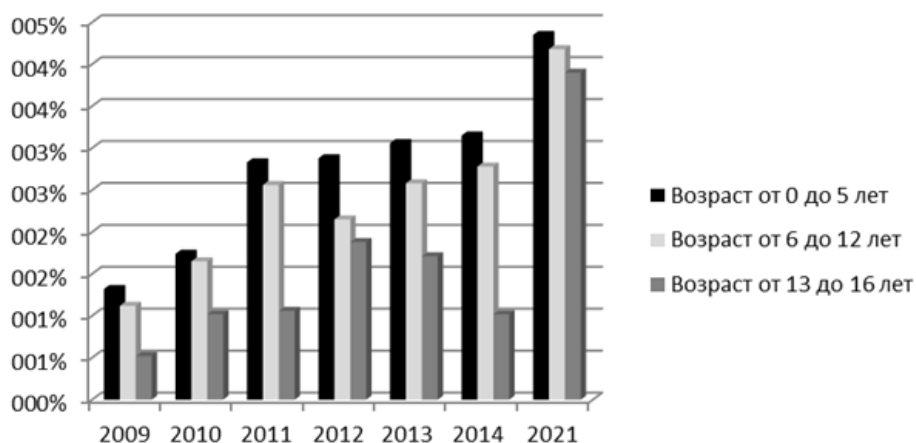


Рис. 3. Процент заболевших аллергическим дерматитом среди в райцентрах Брянской области с плотностью населения 1800-900 чел/км²

С 2009 по 2021 г. также наблюдается рост удельного веса заболевших детей бронхиальной астмой и в райцентрах Брянской области с плотностью населения 1800-900 чел/км². По тем же возрастным группам рост составил 3,2%, 2,6% и 2,37% соответственно.

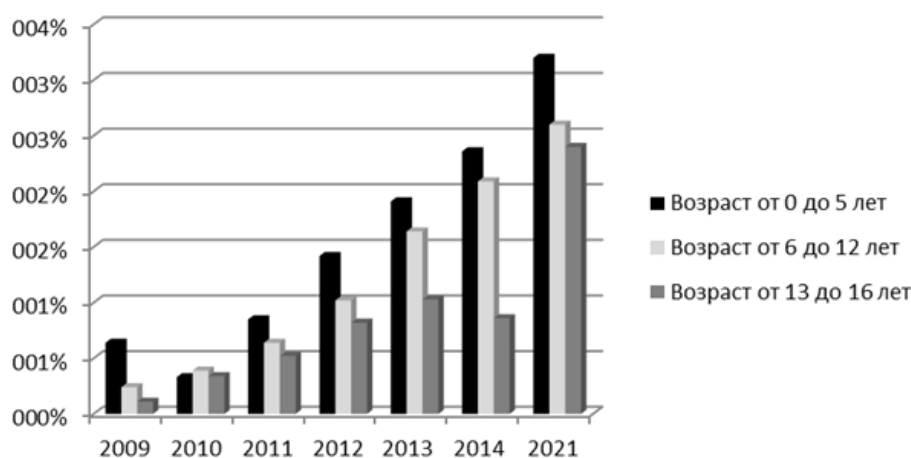


Рис. 4. Процент заболевших бронхиальной астмой среди детей в райцентрах Брянской области с плотностью населения 1800-900 чел/км²

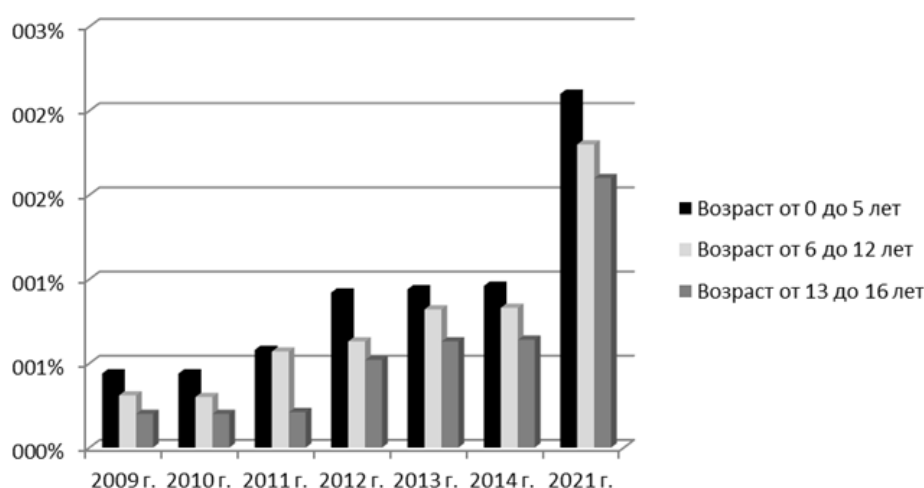


Рис. 5. Процент заболевших аллергическим дерматитом среди детей в сельских населенных пунктах Брянской области с плотностью населения 50-20 чел./км²

В сельских населенных пунктах Брянской области с плотностью населения 50-20 чел./км² удельный вес заболеваний аллергическим дерматитом значительно ниже чем в городе Брянске и районных центрах. В 2009 году удельный вес заболевших детей до 16 лет не превышал 0,3%, в 2010 г. – 0,3%, в 2011 – 0,45%, в 2012 – 0,63%, в 2013 – 0,79%, в 2014 – 0,8%, в 2021 – 2,2%, 1,75%, 1,6%. При этом рост удельного веса заболеваний аллергическим дерматитом с 2009 по 2021 годы совсем незначительный и составил в среднем – 0,5%, что в 3-4 раза ниже, чем в городе и райцентрах.

По заболеванию бронхиальной астмой в сельских населенных пунктах с плотностью населения 50-20 чел./км² Брянской области ситуация похожая. В 2009-2021 гг. процент заболевших в 3-4 раза ниже, чем в городе и районных центрах. В целом максимальный удельный вес заболевших бронхиальной астмой среди детей до 16 лет составил в 2009 году 0,19%, у детей до 5 лет в 2010 – 0,19%, в 2011 – 0,32%, в 2012 – 0,5%, в 2013 – 0,5%, в 2014 - 0,52%, в 2021 – 0,61%. Полученные данные удовлетворительно согласуются с результатами, полученными И.И. Дубовым [5].

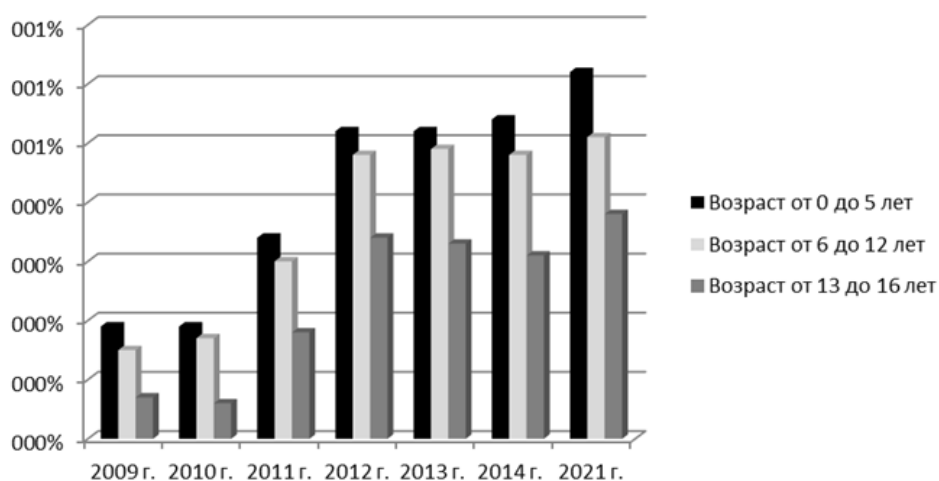


Рис. 6. Процент заболевших бронхиальной астмой среди детей в сельских населенных пунктах Брянской области с плотностью населения 50-20 чел./км²

Установленные динамики заболеваемости и динамики вырубки зеленых городских насаждений позволяют выдвинуть гипотезу о том, что рост заболеваний детей вызван именно увеличением объемом вырубок. Насколько этот фактор, доминирующий можно выявить в результате дальнейших научных исследований.

Выводы

Деградация элементов экологического каркаса среды города носит опасный характер и сопровождается уничтожением зеленых зон общего пользования, в т.ч. рекреационных межрайонных, внутри микрорайонных и внутриквартальных пространств. Значительная часть территорий отводится вопреки действующему законодательству под застройку. За последние 25-35 лет в г. Брянске не создано ни одного полноценного крупномасштабного озелененного пространства, что привело к изменению баланса биосферной совместимости техносферы и биосферы в условиях большой плотности застройки. В городе Брянске с 2009 г. и по настоящее время наблюдается рост удельного веса заболевших аллергическим дерматитом и бронхиальной астмой среди детей, при этом в сельских населенных пунктах Брянской области удельный вес этих заболеваний значительно ниже.

Литература (references)

1. Бурак В.Е., Донцов С.А. О биоэкологическом обосновании принятия социально-значимых управленческих решений // Сборник научных трудов по материалам международной НПК. Современные направления теоретических и прикладных исследований. - Одесса, Черноморье, НИПКИМФУ, ОНМУ. - 2007. Т.12. - С. 58- 63. [Burak V.E. Dontsov S.A. *Sovremennye napravleniya teoreticheskikh i prikladnykh issledovaniy*. Modern areas of theoretical and applied research. – Odessa, 2007. – V.12 – P. 58-63. (in Russian)]
2. Городков А.В., Самохова Н.А. Акустический режим рекреационных территорий города и его оптимизация средствами озеленения периферийных зон // Известия вузов. - №9. – 2015. – С. 67-74. [Gorodkov A.V., Samohova N.A. *Izvestiya vuzov*. News of universities. – N9. – 2015. – P. 67-74. (in Russian)]
3. Горский А.А., Звонова И.А. Использование методологии оценки развития рисков в целях защиты здоровья человека // Здоровье населения и среда обитания. Информационный бюллетень. – 2007. – № 4 (169). – С. 3-8. [Gorsky A.A., Zvonova I.A. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. Population health and habitat. Newsletter. – 2007. – N4 (169). – P. 3-8. (in Russian)]
4. Жемков В.Ф. и др. Аналитический обзор основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в Санкт-Петербурге за 2010 год / Под ред. В.Ф. Жемкова – СПб. – 2010. – С. 259-260. [Zhemkov V.F. *Analiticheskij obzor osnovnykh epidemiologicheskikh pokazatelej po tuberkulezu v Sankt-Peterburgez 2010 god*. Analytical review of major epidemiological indicators on tuberculosis in St. Petersburg for 2010. - St. Petersburg. – 2010. – P. 259-260. (in Russian)]
5. Дубовой И.И. Здоровье города Брянска (Экологические, социально-экономическое, демографические и медицинские аспекты) / Под ред. И.И. Дубового. – Брянск, 2010. – 67с. [Dubovoj I.I. *Zdorov'e goroda Bryanska (Ekologicheskie, social'no-ekonomicheskoe, demograficheskie i medicinskie aspekty)*. Health of the city of Bryansk. –B ryansk, 2010. – 67 p. (in Russian)]
6. Карзакова Л.М. Изучение иммунного статуса в условиях естественного дефицита цинка у здоровых людей и лиц с хроническими заболеваниями легких: дисс. ... к. мед. наук. – Москва 2005. – 201с. [Karzakova L.M. *Izuchenie immunnogo statusa v usloviyah estestvennogo deficita cinka u zdorovykh lyudej i lic s hronicheskimi zabolevaniyami legkih (kandidatskaya dis.)*. Study of immune status under conditions of natural zinc deficiency in healthy people and persons with chronic lung diseases – Moscow, 2005. – 201 с. (in Russian)]
7. Кочегарова Н.Л., Терешин В.С., Ноздрачева Е.В. Эколого-социальные проблемы туберкулеза. – Брянск: ФГБОУ ВПО Брянская государственная инженерно-технологическая академия, 2012. – 580 с. [Kochegarova N.L., Tereshin V.S., Nozdracheva E.V. *Ekologo-social'nye problemy tuberkuleza*. Environmental and social problems of tuberculosis. – Bryansk: Bryansk State Engineering and Technological Academy, 2012. - 580 p. (inRussian)]
8. <http://www.tubunet.ru/statyi/>

Информация об авторах

Атрощенко Анна Михайловна – кандидат экономических наук, доцент кафедры философии, биоэтики, истории медицины и социальных наук ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: annaatrohenko@yandex.ru

Булхов Николай Алексеевич – кандидат экономических наук, доцент кафедры «Экономика, оценка бизнеса и бухгалтерский учет» ФГБОУ ВО «Брянский государственный инженерно-технологический университет». E-mail: pismaanick@mail.ru

Коноплева Елена Леонидовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры философии, биоэтики, истории медицины и социальных наук ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: konopleva.alenushka@gmail.com

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.33-002

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.9 EDN: EGHXNU

**КОМБИНАЦИЯ СОЛЕЙ ВИСМУТА И ПРОБИОТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА
В ЭРАДИКАЦИИ HELICOBACTER PYLORI**

© Тряпышко А.А., Дехнич Н.Н.

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

Резюме

Цель. Изучить эффективность и безопасность 14-дневной стандартной тройной терапии и 14-дневной стандартной тройной терапии, усиленной висмутом трикалия дицитратом и пробиотическим комплексом.

Методика. В исследование включено 56 пациентов с подтвержденной инфекцией *H. pylori*. Первая группа (n=35) принимала эзомепразол 20 мг 2 р/сут, кларитромицин 500 мг 2 р/сут и амоксициллин 1000 мг 2 р/сут в течение 14 дней. Вторая группа (n=21) принимала эзомепразол 20 мг 2 р/сут, кларитромицин 500 мг 2 р/сут, амоксициллин 1000 мг 2 р/сут и висмута трикалия дицитрат 240 мг 2 р/сут в течение 14 дней, пробиотический комплекс: живые бифидобактерии (*Bifidobacterium longum* CBT BG7, *Bifidobacterium lactis* CBT BL3, *Bifidobacterium bifidum* CBT BF3), живые лактобактерии (*Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *Lactobacillus rhamnosus* CBT LR5), живые молочнокислые микроорганизмы (*Streptococcus thermophiles* CBT ST3) 1 капсула 1 р/сут в течение 1 месяца. Оценка успешности эрадикации *H. pylori* проводилась путем определения антигена *H. pylori* в кале.

Результаты. Частота эрадикации *H. pylori* у пациентов первой и второй групп составила 74,3% и 90,5% (p=0,140); по данным РР-анализа – 89,7% и 100% (p=0,148), соответственно. Клиническая ремиссия по результатам ИТТ-анализа и РР-анализа была отмечена у 80% и 96,6% (p=0,302) пациентов первой группы и 90,5% и 89,5% (p=0,322) пациентов второй группы, соответственно. Нежелательные реакции возникали у 34,3% пациентов первой и у 47,6% пациентов второй группы (p>0,05). Диареи возникала у 17,1% и 9,5% у пациентов первой и второй группы, соответственно, а абдоминальная боль – у 8,6% и 4,8% больных в соответствующих группах (p>0,05). Возникновение горечи во рту было отмечено в первой группе меньше, чем во второй – 8,6% и 38,1%, соответственно (p<0,05).

Заключение. Добавление комбинации висмута трикалия дицитрата и пробиотического комплекса к 14-дневной стандартной тройной антихеликобактерной терапии существенно повышает эффективность эрадикации инфекции *H. pylori*, а также уменьшает частоту возникновения диареи и абдоминальной боли на фоне терапии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, висмута трикалия дицитрат, пробиотический комплекс

**COMBINATION OF BISMUTH SALTS AND PROBIOTIC COMPLEX
IN THE ERADICATION OF HELICOBACTER PYLORI**

Тряпышко А.А., Дехнич Н.Н.

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

Abstract

Objective. To study efficacy and safety of 14-day standard triple therapy and 14-day standard triple therapy boosted with bismuth tripotassium dicitrate and probiotic.

Methods. A total of 56 patients with confirmed *H. pylori* infection were enrolled into the clinical trial. The first group (n=35) received esomeprazole 20 mg 2 bid, clarithromycin 500 mg bid and amoxicillin 1000 mg bid for 14 days. The second group (n=21) received esomeprazole 20 mg 2 bid, clarithromycin 500 mg 2 bid, amoxicillin 1000 mg 2 bid and bismuth tripotassium dicitrate 240 mg 2 bid for 14 days, probiotic complex: bifidobacteria (*Bifidobacterium longum* CBT BG7, *Bifidobacterium lactis* CBT BL3, *Bifidobacterium bifidum* CBT BF3), lactobacilli (*Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *Lactobacillus rhamnosus* CBT LR5), lactic acid microorganisms (*Streptococcus thermophiles* CBT ST3) 1 capsule 1 time per day for 1 month. Eradication of *H. pylori* was assessed using stool antigen test.

Results. Eradication rates for the first and second groups in the intent-to-treat population were 74.3% и 90.5% ($p=0,140$), respectively. In the per-protocol population, eradication rates were 89.7% и 100% ($p=0,148$), соответственно, respectively. Clinical remission for the first and second groups in the intent-to-treat population were 80% и 96.6% ($p=0,302$), respectively. In the per-protocol population, clinical remission were 90.5% и 89.5% ($p=0,322$), respectively. Adverse events were reported in 34.3% of patients in the first group and 47.6% of patients in the second group ($p > 0.05$). Diarrhea occurred in 17.1% and 9.5% of patients in the first and second groups, respectively, and abdominal pain – 8.6% and 4.8% of patients in the respective groups ($p>0.05$). The occurrence of bitterness in the mouth was noted in the first group less than in the second - 8.6% and 38.1%, respectively ($p<0.05$).

Conclusions. Adding a combination of bismuth tripotassium dicitrate and probiotic to 14-day standard triple therapy significantly increases the effectiveness of eradication of *H. pylori* infection, and reduces the incidence of diarrhea and abdominal pain during therapy.

Keywords: *Helicobacter pylori*, bismuth tripotassium dicitrate, probiotic complex

Введение

H. pylori – спиралевидная грамотрицательная бактерия, способная выживать в кислой среде желудка, преимущественно обнаруживается в пилорическом отделе желудка, где вызывает хронический гастрит. Установлено, что *H. pylori* вызывает язвенную болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), MALT-лимфому желудка, атрофический гастрит, аденокарциному желудка [8, 27].

Считается, что инфицирование *H. pylori* происходит преимущественно в детском возрасте при контакте с инфицированной матерью [20, 21]. Однако, у большей части инфицированных людей симптомы, ассоциированные с *H. pylori*, не развиваются [22]. В Российской Федерации (РФ) распространенность инфекции *H. pylori* среди населения составляет от 53% до 92% [3, 4]. Напротив, в западных странах уровень распространенность инфекции регистрируется на уровне от 35% до 45% [16]. По классификации Всемирной организации здравоохранения *H. pylori* относится к I классу канцерогенов человека. Распространенность инфекции среди населения коррелирует с заболеваемостью раком желудка. Согласно данным международного агентства по изучению рака, в РФ за 2020 год этот показатель составил 25,6 на 100 тыс. населения, в то время как, в США за аналогичный период заболеваемость раком желудка была на уровне 7,9 на 100 тыс. населения.

Под действием неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе под воздействием антибиотиков, *H. pylori* из спиралевидной формы может переходить в кокковую форму [14]. Уникальная способность изменять свою форму под действие неблагоприятных факторов позволяет бактерии выживать в агрессивной среде желудочно-кишечного тракта. Образование кокковых форм затрудняет проведение успешной эрадикации инфекции *H. pylori* [13]. Возрастание резистентности к антибиотикам с помощью генетических мутаций и формирование биопленок снижают эффективность существующих схем лечения [7]. Данные исследования «Нр-EuReg», проведенного в российских центрах с 2013 по 2017 г., показывают, что эффективность стандартной тройной терапия первой линии составляет от 67,6% до 86,7% [1]. Для успешной борьбы с инфекцией *H. pylori* фармакотерапия должна быть эффективна более чем у 90% пациентов [25]. Отдельно нужно отметить, что при проведении антибиотикотерапии нарушается баланс между симбиотной и патогенной микрофлорой, что может приводить к возникновению диареи, метеоризма, что в свою очередь может приводить к отказу от лечения и снижению эффективности терапии [4]. Ликвидация источника инфекции предотвращает заражение новых индивидуумов в популяции, поэтому, не происходит возникновение предраковых изменений слизистой оболочки желудка и рака желудка [25]. Поэтому, совершенствование схем лечения инфекции *H. pylori* представляется перспективной и оправданной целью для борьбы с заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori*, и раком желудка.

Цель – изучить эффективность и безопасность 14-дневной стандартной тройной терапии и 14-дневной стандартной тройной терапии, усиленной висмутом трикалия дидитратом и пробиотическим комплексом.

Методика

В исследование было включено 56 пациентов с подтвержденной инфекцией *H. pylori*. Пациенты были разделены на две группы. Первая группа (n=35) принимала эзомепразол (Эманера, KRKA, Словения) 20 мг 2 р/сут за 30 минут до еды, кларитромицин (Клацид, AbbVie, S.r.l., Италия) 500 мг 2 р/сут до еды и амоксициллин (Флемоксин Солютаб, Astellas Pharma Europe, B.V., Нидерланды) 1000 мг 2 р/сут после еды в течение 14 дней [2]. Вторая группа (n=21) принимала эзомепразол (Эманера, KRKA, Словения) 20 мг 2 р/сут за 30 минут до еды, кларитромицин (Клацид, AbbVie, S.r.l., Италия) 500 мг 2 р/сут до еды, амоксициллин (Флемоксин Солютаб, Astellas Pharma Europe, B.V., Нидерланды) 1000 мг 2 р/сут после еды и висмута трикалия дицитрат (Де-нол, Astellas Pharma Europe, B.V., Нидерланды) 240 мг 2 р/сут за 60 минут до еды в течение 14 дней, пробиотический комплекс: живые бифидобактерии (*Bifidobacterium longum* CBT BG7, *Bifidobacterium lactis* CBT BL3, *Bifidobacterium bifidum* CBT BF3), живые лактобактерии (*Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *Lactobacillus rhamnosus* CBT LR5), живые молочнокислые микроорганизмы (*Streptococcus thermophiles* CBT ST3) (Необиотик лактобаланс, Селл Биотек Ко., Лтд., Корея) 1 капсула 2 р/сут в обед во время еды в течение 1 месяца.

Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, после чего регистрировались жалобы, анамнез заболевания, демографические данные, информация о сопутствующей терапии и предшествующей антимикробной терапии; проводилось физикальное исследование с оценкой основных физиологических показателей. Полученные данные вносились в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту. На протяжении всего исследования для каждого пациента предусматривалось 3 визита и 14 телефонных звонков. Проводилась оценка переносимости, приверженности к терапии, качество жизни, клиническая эффективность и успешность эрадикации *H. pylori*. Клиническая эффективность оценивалась по исчезновению диспепсических жалоб на момент окончания антигеликобактерной терапии и через 2 месяца после инициации лечения. Приверженность к терапии оценивалась ежедневно в период лечения с использованием шкалы комплаентности Мориски-Грин по телефону. Нежелательные реакции оценивались ежедневно по телефону в период проводимой терапии. Эффективность эрадикации *H. pylori* оценивалась путем определения антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом с использованием One-Step *H. pylori* Fecal Antigen Assay (Novamed, Израиль) не ранее чем через 4 недели после окончания курса антигеликобактерной терапии и препаратами висмута, либо после окончания лечения любыми антибиотиками или антисекреторными средствами сопутствующих заболеваний [2].

Эффективность эрадикации *H. pylori* оценивалась отдельно у всех пациентов, включенных в исследование и рандомизированных в группы лечения (анализ intent-to-treat, ИТТ), и у пациентов, полностью закончивших лечение в соответствии с протоколом (анализ per-protocol, РР). Из РР-анализа исключались пациенты, преждевременно завершившие исследование из-за развития нежелательных реакций, а также принявшие менее 90% назначенных лекарственных препаратов [2].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Статистический анализ с помощью программного пакета RStudio v. 1.1.353 for Windows (RStudio Inc., USA), R v. 3.4.1. Для описания непрерывных переменных, распределение которых значимо не отличалось от нормального, использовались минимальное (Min), максимальное (Max), среднее арифметическое (M) значения, стандартное отклонение (SD). Если распределение непрерывных переменных значимо отличалось от нормального, то использовались минимальное (Min), максимальное (Max) значения, медиана (Me), первый и третий квартили (Q1 и Q3). Проверка гипотезы о согласии распределения изучаемого показателя с нормальным осуществлялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для описания категориальных переменных использовались абсолютная (n) и относительная (%) частоты. Для сравнения непрерывных переменных между независимыми группами в случае согласия распределения с нормальным законом использовался критерий Стьюдента. В случае статистически значимого отличия распределения от нормального закона использовался критерий Манна-Уитни. Проверка гипотез об отсутствии значимых различий между долями осуществлялось при помощи критерия хи-квадрат. Для этого исходные данные приводились к таблицам сопряженности формата 2x2. При проверке статистических гипотез использовался уровень значимости $\alpha=0,05$ [2].

Результаты исследования

В исследование приняло участие 56 пациентов в возрасте от 18 до 68 лет. Средний возраст пациентов составил $45,49 \pm 12,36$, медиана возраста – 45 [39; 53] лет. Пациенты были разделены на

две группы: первая группа получала 14-дневную стандартную тройную терапию (n=35), вторая группа – 14-дневную стандартную тройную терапию, усиленную висмутом трикалия дицитратом и пробиотическим комплексом (n=21). Преждевременно закончили исследование из-за развития нежелательных реакций 4 пациента в первой группе и 1 пациент во второй группе. Из-за низкой комплаентности дополнительно был исключен из исследования 2 пациента первой группы и 1 пациент из второй группы. Согласно протоколу, исследование полностью завершили 29 пациентов первой группы и 19 пациентов второй группы, которые были включены в РР-анализ (рис. 1).

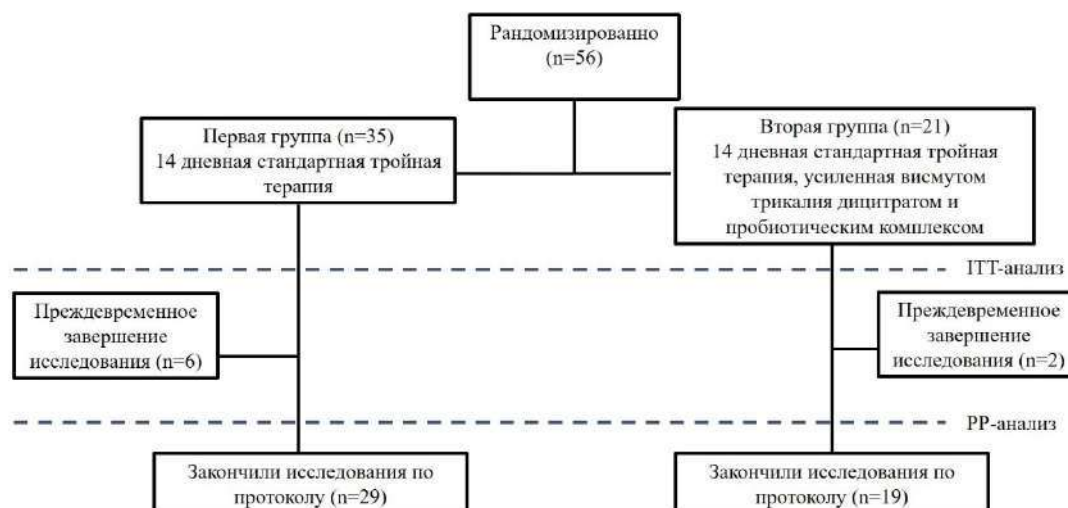


Рис. 1. Блок-схема участников исследования

Общая характеристика и эндоскопические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. В первую группу включено 35 пациентов в возрасте от 20 до 68 лет, среди которых – 51% (n=18) женщин и 49% (n=17) мужчин. Средний возраст больных составил $44,49 \pm 14,10$ лет, медиана возраста – 45 [34,5; 54,5] лет [2]. Во вторую группу включено 21 пациент в возрасте от 35 до 65 лет, среди которых – 38% (n=8) женщин и 62% (n=13) мужчин. Средний возраст больных составил $47,29 \pm 8,61$ лет, медиана возраста – 45 [42; 54] лет.

У всех больных отмечались симптомы диспепсии. По результатам эндоскопического исследования, в первой группе самой частой патологией был установлен поверхностный гастрит у 34,3% (n=12). Эрозивный гастрит был установлен у 23% (n=8) пациентов, гиперпластический гастрит – 8,6% (n=3), ЯБ ДПК – 11,4% (n=4), ЯБ желудка – 5,7% (n=2), атрофический гастрит – 2,9% (n=1). При отказе от проведения эзофагодуоденоскопии выставлялся клинический диагноз «диспепсия неуточненная». Диспепсия неуточненная была установлена у 14,3% (n=5) пациентов [2]. Во второй группе самой частой эндоскопической патологией явился поверхностный гастрит – 33,3% (n=7). Эрозивный гастрит определялся у 19,1% (n=4) пациентов, ЯБ ДПК – 14,3% (n=3), ЯБ желудка – 9,5% (n=2), атрофический гастрит – 4,8% (n=1). Диспепсия неуточненная была установлена у 23,8% (n=5) пациентов.

В первой группе медиана индекса массы тела (ИМТ) составила 24 [22; 29,5] $\text{кг}/\text{м}^2$, во второй – 28,7 [22,9; 29,65]. Курящих пациентов в первой группе было 17% (n=6), во второй 28,6% (n=6). Статистически значимых различий между группами по демографическим характеристикам, ИМТ, курению, симптомов со стороны верхних отделов ЖКТ и эндоскопическим данным не было выявлено ($p > 0,05$) (табл. 1) [2].

Подтверждение наличия инфекции *H. pylori* у пациентов осуществлялось с использованием инвазивных и неинвазивных методов. В первой группе гистологическим методом было подтверждено наличие *H. pylori* у 42,9% (n=15) пациентов, серологическим (выявление anti-*H. pylori* IgG в крови) – 48,6% (n=17) и у 2,9% (n=1) был определен антиген в кале, а также двойное подтверждение инфекции *H. pylori* серологическим и гистологическим методами было проведено у 5,7% (n=2) [2]. Во второй группе серологическим методом было подтверждено наличие инфекции *H. pylori* у 61,9% (n=13), гистологическим методом у 23,8% (n=5), быстрым уреазным тестом у 4,8% (n=1), определением антигена в кале у 4,8% (n=1) и ^{13}C -уреазным дыхательным тестом у 4,8% (n=1). Статистически различий в методах первичной диагностики *H. pylori* в обеих группах получено не было ($p > 0,05$).

Таблица 1. Общая характеристика и эндоскопические данные пациентов, включенных в исследование

Показатель	Первая группа (n=35)	Вторая группа (n=21)	p-value
Пол, n (%)			
Мужчины	17 (49%)	13 (61,9%)	0,3319
Женщины	18 (51%)	8 (38,1%)	
Возраст M±SD, лет	44,49±14,10	47,29±8,61	0,449
Возраст Me [Q1; Q3], лет	45 [34,5; 54,5]	45 [42; 54]	
Возраст (Min), лет	20	30	
Возраст (Max), лет	68	65	
ИМТ M±SD, кг/м ²	25,46±5,38	26,97±4,5	0,287
ИМТ Me [Q1; Q3], кг/м ²	24 [22; 29,5]	28,7 [22,9; 29,65]	
ИМТ (Min), кг/м ²	18	18,6	
ИМТ (Max), кг/м ²	43	35,1	
Курение, n (%)	6 (17%)	6 (28,6%)	0,502
Симптомы со стороны верхних отделов пищеварительного тракта, n (%):			
Диспепсия	28 (80%)	13 (61,9%)	0,139
Диспепсия + Изжога	7 (20%)	8 (38,1%)	
Эндоскопические данные, n (%)			
Поверхностный гастрит	12 (34,3%)	7 (33,3%)	0,942
Эрозивный гастрит	8 (23%)	4 (19,1%)	0,737
Гиперпластический гастрит	3 (8,6%)	-	0,168
Язвенная болезнь желудка	2 (5,7%)	2 (9,5%)	0,593
Язвенная болезнь ДПК	4 (11,4%)	3 (14,3%)	0,164
Атрофический гастрит	1 (2,9%)	1 (4,8%)	0,711
Диспепсия неуточненная	5 (14,3%)	5 (23,8%)	0,368

По результатам ИТТ-анализа, частота эрадикации *H. pylori* у пациентов первой группы, получавших 14-дневную стандартную тройную терапию, и второй группы, получавших – 14-дневную стандартную тройную терапию, усиленную висмутом трикалия дицитратом и пробиотическим комплексом, составила 74,3% (26/35; 95% ДИ: 57,9–85,8%) и 90,5% (19/21; 95% ДИ: 71–97,4%); по данным РР-анализа – 89,7% (26/29; 95% ДИ: 73,6–96,4%) и 100% (19/19; 95% ДИ: 83,2–100%), соответственно. Частота эрадикации *H. pylori* во второй группе была выше, чем в первой, по данным ИТТ-анализа и РР-анализа ($p=0,140$ и $p=0,148$, соответственно) (рис. 2) [2].

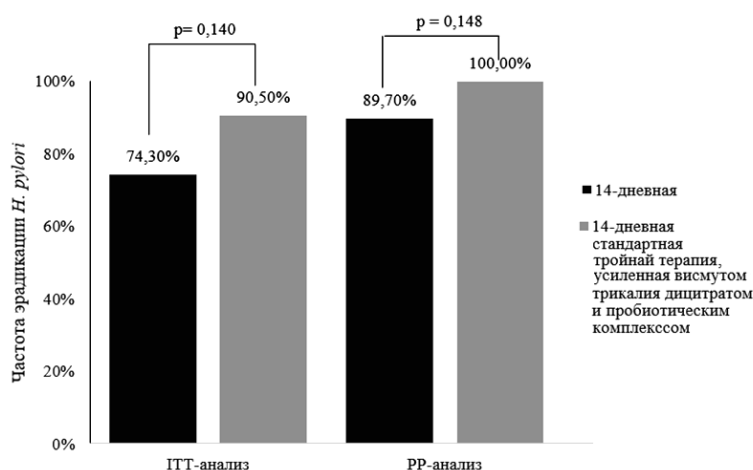


Рис. 2. Частота эрадикации *H. pylori* после 14-дневной стандартной тройной терапии и 14-дневной стандартной тройной терапии, усиленной висмутом трикалия дицитратом и пробиотическим комплексом

Купирование симптомов заболевания (клиническая ремиссия) по результатам ИТТ-анализа и РР-анализа была отмечена у 80% (28/35; 95% ДИ: 64,1–90%) и 96,6% (28/29; 95% ДИ: 82,8–99,4%) пациентов первой группы и 90,5% (19/21; 95% ДИ: 71,1–97,4%) и 89,5% (17/19; 95% ДИ: 68,6–97,1%) пациентов второй группы, соответственно. При этом клиническая ремиссия наступала с одинаковой частотой без статистически значимых различий в обеих группах, как по данным ИТТ-анализа, так и РР-анализа ($p=0,302$ и $p=0,322$, соответственно) [2].

Нежелательные реакции были отмечены у 34,3% ($n=12$) пациентов первой и у 47,6% ($n=10$) пациентов второй группы. Статистически значимых различий по общему количеству пациентов с нежелательными реакциями не получено ($p>0,05$). В первой группе частота возникновения диареи была выше, чем во второй – 17,1% ($n=6$) и 9,5% ($n=2$), соответственно, а также абдоминальная боль возникала чаще у 8,6% ($n=3$) пациентов первой группы и 4,8% ($n=1$) пациентов второй группы, но при этом статистически значимых различий не было получено ($p>0,05$). Возникновение горечи во рту было отмечено в первой группе меньше, чем во второй – 8,6% ($n=3$) и 38,1% ($n=8$), соответственно, при этом различия были статистически значимы ($p<0,05$) (табл. 2) [2].

Таблица 2. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов

Нежелательная реакция, n (%)	Первая группа (n=35)	Вторая группа (n=21)	p-value
Диарея	6 (17,1%)	2 (9,5%)	0,431
Абдоминальная боль	3 (8,6%)	1 (4,8%)	0,593
Тошнота	3 (8,6%)	2 (9,5%)	0,904
Горечь во рту	3 (8,6%)	8 (38,1%)	0,008
Кандидоз ротоглотки	1 (2,9%)	-	0,435
Вагинальный кандидоз	-	1 (4,8%)	0,193
Першение в горле	1 (2,9%)	-	0,435
Головные боли	-	1 (4,8%)	0,193
Число пациентов с нежелательными реакциями	12 (34,3%)	10 (47,6%)	0,323

Из-за развития нежелательных реакций досрочно прекратили лечение 4 пациента первой и 1 пациент второй группы ($p=0,398$). В первой группе причиной досрочного прекращения лечения стали возникновение диареи (8,6%, $n=3$) и кандидоза ротоглотки (2,9%, $n=1$); во второй группе – головные боли 4,8% ($n=1$).

Обсуждение результатов исследования

Полученные результаты исследования демонстрируют высокую эффективность 14-дневной стандартной тройной терапией, усиленной висмутом трикалия дицитратом и пробиотическим комплексом, по сравнению с 14-дневной стандартной тройной терапией. Высокая эффективность такой терапией обусловлена добавлением к стандартной терапии висмута трикалия дицитрат и пробиотического комплекса. Соли висмута взаимодействуют с соляной кислотой с образованием оксихлорида висмута, который губителен для *H. pylori* [6]. Бактерицидное действие солей висмута достигается по средствам четырех путей: (1) образование комплексов в бактериальной стенке и периплазматическом пространстве, (2) ингибирование уреазы, фумаразы, алкогольдегидрогеназы, фосфолипазы *H. pylori*, (3) ингибирование синтеза АТФ бактерии, (4) ингибирование адгезии *H. pylori* к слизистой оболочке желудка [6]. Одним из преимуществ использования препаратов на основе висмута является отсутствие развития у *H. pylori* резистентности к препарату [18]. Кроме этого, соли висмута усиливают антимикробное действие кларитромицина, позволяют достичь успешной эрадикации в регионах с высокой резистентностью к данному препарату [15, 18]. Известно, что соли висмута высокоэффективны в лечении язв желудка и ДПК за счет своего цитопротективного действия. Соединения висмута препятствует повреждающему действию на слизистую оболочку желудка нестероидных противовоспалительных средств. Цитопротекция достигается путем увеличения уровня простагландинов и эпидермального фактора роста в слизи, а также усилением секреции бикарбонатов [12, 26].

Известно, что в процессе лечения инфекции *H. pylori* наблюдается снижение качественного и количественного состава микробиоты кишечника. Наиболее часто изменяется количественный

состав *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Clostridium* spp. и бактерий семейства *Enterobacteriaceae*. Нарушение микробиоты кишечника может приводить к возникновению диареи, тошноты, рвоты, метеоризма и абдоминальной боли, что увеличивает количество отказов от лечения в связи с возникновением нежелательных реакций [17]. Метаанализ исследований показал, что использование пробиотиков в схемах эрадикации позволяет повысить эффективность эрадикации и снизить частоту побочных явлений, в том числе получены статистически значимые различия по возникновению частоты диареи с использованием пробиотиков, чем без них (ОР 0,392, 95% ДИ 0,329-0,468, $p < 0,001$) [24]. Повышение эффективности эрадикации инфекции *H. pylori* при использовании пробиотиков может достигаться за счет секреции антибактериальных веществ, препятствию адгезии, усиления слизистого барьера и иммуномодуляции [11]. Пробиотические штаммы могут секретировать молочную кислоту, короткоцепочечные жирные кислоты, перекись водорода и бактериоцины, эти вещества обладают антибактериальными свойствами [10]. Установлено, что *L. reuteri*, *L. gasseri* и *Saccharomyces boulardii* препятствуют адгезии *H. pylori* к слизистой оболочке желудка [9, 19, 23]. Некоторые штаммы *L. acidophilus*, *L. bulgaricus* и *L. rhamnosus* могут уменьшать экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-8, ФНО- α и NF- κ B, тем самым смягчая воспалительный ответ, вызванный *H. pylori* [11].

Заключение

Добавление комбинации висмута трикалия дицитрата и пробиотического комплекса к 14 –дневной стандартной тройной антихеликобактерной терапии существенно повышает эффективность эрадикации инфекции *H. pylori*, а также уменьшает частоту возникновения диареи и абдоминальной боли на фоне терапии.

Литература (references)

1. Бордин Д. С., Эмбутниекс Ю. В., Вологжанина Л. Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (HeuReg): анализ данных 2360 больных, получавших терапию первой линии в России // Терапевтический архив. – 2018. – Т.90. – №2. – С. 35-42. [Bordin D. S., Jembutnieks Ju. V., Vologzhanina L. G. i dr. *Terapevticheskij arhiv*. *Terapevticheskii arkhiv*. – 2020. – V.90, N2. – P.35-42. (in Russian)]
2. Дехнич Н.Н., Тряпшыко А.А., Трушин И.В. и др. Нифурател в эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых: результаты рандомизированного, сравнительного клинического исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т.22, №2. – С. 119-127. [Dehnich N.N., Trjapyshko A.A., Trushin I.V. i dr. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. – 2020. – V.22, N2. – P.119-127. (in Russian)]
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т.27, №4. – С. 4-21. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. i dr. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii*. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. – 2017. – V.27, N4. – P.4-21. (in Russian)]
4. Плавник Р. Г., Бакулина Н. В., Мареева Д. В., Бордин Д. С. Эпидемиология *Helicobacter pylori*: клинико-лабораторные параллели // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т.15. – №36. – С. 16-21. [Plavnik R. G., Bakulina N. V., Mareeva D. V., Bordin D. S. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. *Effective pharmacotherapy*. – 2019. – V.15, N36. – P.16-21. (in Russian)]
5. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю. Антибиотики: друзья или враги, как найти консенсус? Взгляд гастроэнтеролога на антибиотик-ассоциированную диарею // Трудный пациент. – 2012. – Т.10. – №6. – С. 16-24. [Samsonov A.A., Plotnikova E.Ju. *Trudnyj pacient*. *Difficult Patient*. – 2012. – V.10, N6. – P.16-24. (in Russian)]
6. Alkim H., Koksals A.R., Boga S. et al. Role of Bismuth in the Eradication of *Helicobacter pylori* // *American Journal of Therapeutics*. – 2017. – V.24, N6. – P.751-757.
7. Baj J., Forma A., Sitarz M., et al. *Helicobacter pylori* virulence factors-mechanisms of bacterial pathogenicity in the gastric microenvironment // *Cells*. – 2021. – V.10, N1. – P.27.
8. Correa P. Gastric cancer: overview // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 2013. – V.42, N2. – P.211-217.

9. De Klerk N., Maudsdotter L., Gebreegziabher H. et al. *Lactobacilli* reduce *Helicobacter pylori* attachment to host gastric epithelial cells by inhibiting adhesion gene expression // *Infection and Immunity*. – 2016. – V.84, N5. – P.1526-1535.
10. Homan M., Orel R. Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – V.21, N37. – P.10644-10653.
11. Ji J., Yang H. Using Probiotics as Supplementation for *Helicobacter pylori* Antibiotic Therapy // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – V.21, N3. – P.1136.
12. Konturek S.J., Kwiecien N., Obtulowicz W. et al. Effect of colloidal bismuth subcitrate on aspirin-induced gastric microbleeding, DNA loss, and prostaglandin formation in humans // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 1988. – V.23, N7. – P.861-866.
13. Krzyżek P., Grande R. Transformation of *Helicobacter pylori* into Coccoid forms as a challenge for research determining activity of antimicrobial substances // *Pathogens*. – 2020. – V.9, N3. – P.184.
14. Kusters J.G., Gerrits M.M., Van Strijp J.A., Vandenbroucke-Grauls C.M. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death // *Infection and Immunity*. – 1997. – V.65, N9. – P.3672-3679.
15. Liao J., Zheng Q., Liang X. et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy // *Helicobacter*. – 2013. – V.18, N5. – P.373-377.
16. Liou J.M., Malfertheiner P., Lee Y.C. et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus // *Gut*. – 2020. – V.69, N12. – P.2093-2112.
17. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report // *Gut*. – 2017. – V.66, N1. – P.6-30.
18. Malfertheiner P. Infection: Bismuth improves PPI-based triple therapy for *H. pylori* eradication // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. – 2010. – V.7, N10. – P.538-539.
19. Mukai T., Asasaka T., Sato E. et al. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri* // *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. – 2002. – V.32, N2. – P.105-110.
20. Okuda M., Lin Y., Kikuchi S. *Helicobacter pylori* Infection in Children and Adolescents // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2019. – V.1149. – P.107-120.
21. Osaki T., Konno M., Yonezawa H. et al. Analysis of intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori* in Japanese families // *Journal of Medical Microbiology*. – 2015. – V.64, N1. – P.67-73.
22. Reshetnyak V.I., Burnistrov A.I., Maev I.V. *Helicobacter pylori*: commensals, symbiont or pathogens? // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – V.27, N7. – P.545.
23. Sakarya S., Gunay N. *Saccharomyces boulardii* expresses neuraminidase activity selective for alpha2,3-linked sialic acid that decreases *Helicobacter pylori* adhesion to host cells // *APMIS*. – 2014. – V.122, N10. – P.941-950.
24. Shi X., Zhang J., Mo L. et al. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*: A network meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – V.98, N15. – P.15180.
25. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J. et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis // *Gut*. – 2015. – V.64, N9. – P.1353-1367.
26. Tanaka S., Guth P.H., Paulsen G. et al. Gastroprotective effects of ranitidine bismuth citrate is associated with increased mucus bismuth concentration in rats // *Gut*. – 1996. – V.39, N2. – P.164-171.
27. White J.R., Sami S.S., Reddiar D. et al. Narrow band imaging and serology in the assessment of premalignant gastric pathology // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2018. – V.53, N12. – P.1611-1618.

Информация об авторах

Тряпышко Андрей Андреевич – ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dron9412@yandex.ru

Дехнич Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: n.dekhnich@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.12-008.331.1+616.12-008.46-07

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/avgma.2022.3.10 EDN: EKSDUR

ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТЕЙ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, ИНДЕКСОМ КОМОРБИДНОСТИ CHARLSON И ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

© Сулейманова С.В., Абакаров М.Г.

*Дагестанский государственный медицинский университет, Россия, 367000, Махачкала, пл. Ленина, 1**Резюме*

Цель. Сравнительный анализ результатов оценки прогноза клинических исходов у пациентов с коморбидной и полиморбидной ХСН с применением индекса Charlson, оценки ФВЛЖ и исследования вариабельности сердечного ритма (ВСР).

Методика. Проводили анализ 5-минутной записи кардиоинтравалогаммы 44 человек, которая включала в себя результаты следующих показателей: временного (HR, SDNN, RMSSD) и спектрального (TRms2 - VLFms2, LFms2, HFms2, VLF%, LF%, HF%, LF/HF). Для оценки риска смертности больных определяли степень коморбидности с помощью модифицированного индекса Charlson, а также ФВЛЖ. Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием программ IBM STATISTIKA SPSS 22 и Microsoft Excel. Статистическая гипотеза при сравнении двух независимых групп, для непараметрических данных, оценивалась с помощью z-критерия Манна–Уитни. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным $p < 0,05$. Для оценки корреляции между показателями ВСР, индекса Charlson и ФВЛЖ использовался метод Спирмена при уровне достоверности $< 0,05$ и $p < 0,01$.

Результаты. Полученный спектр типа $VLF > HF > LF$ во всех группах, указывает на централизацию звена регуляции, который идентифицируется с симптоадреналовыми влияниями на ритм сердца. Значения результатов индекса коморбидности, ВСР и ФВЛЖ в общей группе и подгруппах указывают на влияние коморбидности на состояние вегетативной нервной системы, приводя к преобладанию симпатической, что отражается на адаптивных возможностях организма. [8] Анализ корреляции между показателями в 3х группах показал четкую связь между степенью коморбидности, величиной ФВЛЖ и показателями ВСР, что дает возможность использовать ВСР как метод прогноза течения заболевания и риска внезапной смерти.

Заключение. Сравнительная характеристика данных в подгруппах ССК и ПМ позволяет сказать о том, что полиморбидность более ухудшает прогнозы и увеличивает риск смертности пациентов с ХСН чем, коморбидность.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, коморбидность, риск внезапной смерти, хроническая сердечная недостаточность

THE STUDY OF THE DEPENDENCY BETWEEN HEART RATE VARIABILITY CHARLSON COMORBIDITY INDEX AND LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION IN COMORBID PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Suleymanova S.V, Abakarov M.G.

*Dagestan State Medical University, Lenin Square, 1, 367000, Makhachkala, Russia**Abstract*

Objective. Comparative analysis of the results of assessing the prognosis of clinical outcomes in patients with comorbid and polymorbid HF using the Charlson index, LVEF assessment and HRV test.

Methods. We analyzed f 5-minute recording of a cardiointralogram, which included the results of the following indicators: temporal (HR, SDNN, RMSSD) and spectral (TRms2 - VLFms2, LFms2, HFms2, VLF%, LF%, HF%, LF/HF). To assess the risk of patient's mortality, was determined the degree of comorbidity by using a modified Charlson index, as well as LVEF. The studied data were subjected to statistical processing using IBM STATISTIKA SPSS 22 and Microsoft Excel programs (the desired

indicators: median and interquartile range). Statistical hypothesis when comparing two independent groups, for non-parametric data, was assessed by using the Mann-Whitney z-test. In all statistical analysis procedures, the critical significance level p was taken equal to $p < 0.05$. To assess the correlation between HRV, Charlson index and LVEF, the Spearman method was used at a significance level of $p < 0.05$ and $p < 0.01$.

Results. The spectrum of the VLF > HF > LF type in all groups indicates the centralization of the regulation link, which is identified with sympathoadrenal effects on the heart rhythm. The value of the results of the comorbidity index, HRV and LVEF in the general group and subgroups indicate the influence of comorbidity on the state of the autonomic nervous system, leading to the predominance of the sympathetic, which affects the adaptive capabilities of the body. [8] Analysis of the correlation between indicators in 3 groups showed a clear relationship between the degree of comorbidity, the value of LVEF and HRV indicators, which makes it possible to use HRV as a method for predicting the course of the disease and the risk of sudden death.

Conclusions. The comparative characteristics of the data in the subgroups of CVC and PM suggest that polymorbidity worsens the prognosis and increases the risk of patient's mortality more than comorbidity.

Keywords: heart rate variability, comorbidity, risk of sudden death, chronic heart failure

Введение

В последние годы в качестве фактора, в значительной степени определяющим прогноз при ХСН, рассматривается коморбидность, которая у пациентов с ХСН значительно выше по сравнению с контролем. Коморбидность снижает качество жизни пациентов и ухудшает клинические исходы [122]. Для оценки риска внезапной смерти в качестве неблагоприятного исхода при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС), широкое распространение получил метод неинвазивной оценки вариабельности сердечного ритма (ВСР) [2, 7, 9, 10].

В то же время, применяются и табличные методы для прогнозирования рисков в связи с коморбидностью и полиморбидностью. К одним из наиболее изученных методов для оценки отдаленного прогноза больных с сердечно-сосудистой патологией относится модифицированный индекс коморбидности Charlson [11].

Еще одним важным предиктором течения заболеваний ССС, причем не только ХСН, является фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) – показатель, отражающий объем крови, выталкиваемый левым желудочком в момент его сокращения [13]. Между тем, в доступной литературе мы не обнаружили клинических исследований, посвященных связи между индексом Charlson, ФВЛЖ и ВСР, для которой показана высокая прогностическая ценность при оценке риска внезапной смерти, у пациентов с коморбидной ХСН. Причем это касается как сердечно-сосудистой коморбидности, так и полиморбидности.

Цель исследования – сравнительный анализ результатов оценки прогноза клинических исходов у пациентов с коморбидной и полиморбидной ХСН с применением индекса Charlson, оценки ФВЛЖ и исследования ВСР.

Методика

Клиническое исследование проводилось среди пациентов кардиологического отделения РКБ им. Вишневого и поликлиники №4, численностью 44 человека, в возрасте от 40-80 лет. Формировались 2 подгруппы с учетом коморбидности: 1 подгруппа с сердечно-сосудистой коморбидностью (ССК) ($n=31$) (заболевания с одним патогенезом развития ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ) и ХСН) и 2 подгруппа, пациенты с полиморбидностью (ПМ) ($n=13$), то есть сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) совместно с заболеваниями других органов и систем.

Критерии включения в исследование: добровольное информированное согласие на участие. Возраст от 40-80 лет. Основной, лабораторно-инструментально подтвержденный диагноз, по которому отбирались пациенты для исследования составлял ИБС Стенокардия напряжения 2-3 ФК. ГБ 3 стадии. Артериальная гипертензия 2-3 степени, риск высокий и очень высокий. ХСН 2А-Б НК 2-3 ФК. На начало исследования пациенты стандартную терапию получали нерегулярно.

Критерии исключения: 1) Невозможность и нежелание больного дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение требований исследования. 2) Тяжелые нарушения ритма и проводимости (фибриляция и трепетание предсердий, желудочковые тахикардии, АВ блокады, полные блокады ножек пучка Гиса, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, синдром слабости синусового узла), перенесенный инфаркт миокарда и перенесенное нарушение мозгового кровообращения, психические, онкологические заболевания, почечная, печеночная, дыхательная недостаточности, аутоиммунные и инфекционные заболевания, поражение клапанов сердца, кардиомипатии, миокардиты, перикардиты.

Исследование ВРС проводили на кардиоинтервалографе фирмы «Нейрософт» (Россия), анализ короткой записи кардиоинтервалограмм (запись в течение 5 мин) проводили в соответствии с «Национальными российскими рекомендациями по применению холтеровского мониторирования в клинической практике» [1]. Изучали результаты показателей временного (среднее значение ритма – HR, стандартное отклонение всех NN-интервалов – SDNN, квадратный корень из средней соседними NN-интервалами – RMSSD) и спектрального (TPmc2 - суммарная мощность спектра ВРС, VLFmc2 – значение суммарной мощности спектра очень низкочастотного компонента ВРС, LFmc2 – значение суммарной мощности спектра низкочастотного компонента ВРС, HFmc2 – значение суммарной мощности спектра высокочастотного компонента ВРС, VLF % – мощность спектра очень низкочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний, LF % – мощность спектра низкочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности компонента, HF % – мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности компонента и индекс вагосимпатического взаимодействия – LF/HF) анализа ритмограмм.

Степень коморбидности оценивали с помощью модифицированного индекса Charlson, который представляет собой балльную систему оценки возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний. При его расчете суммировали баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, добавляли 1 балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (т.е. 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла, и т.д.) и определяли риск смертности больных, которая при отсутствии полиморбидности, по данным авторов, составляет 12%, при 1-2 баллах – 26%; при 3-4 баллах – 52%, а при сумме более 5 баллов – 85%. [11], Проводили оценку ФВЛЖ методом эхокардиографии в соответствии с международными рекомендациями на аппарате Aloka SSD 1700. [13]

Статистический анализ полученных результатов: обработка данных выполнялась с использованием программ IBM STATISTIKA SPSS 22 и Microsoft Excel. Учитывая относительно небольшой размер выборки, при анализе признаков, распределенных отлично от нормального, вычислялись - медиана и интерквартильный размах (где Me - медиана, C25(25%) – нижний квартиль, C75(75%) – верхний квартиль).

Для проверки статистических гипотез применялись непараметрические критерии: для сравнения двух независимых групп – z-критерий Манна-Уитни. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным $p < 0,05$. Для оценки корреляции между показателями ВРС, индекса Charlson и ФВЛЖ использовался метод Спирмена (при значениях коэффициента корреляции 0,1-0,3 связь считалась слабой, 0,3-0,5 – умеренной, 0,5-0,7 – заметной, 0,7-0,9 – высокой, 0,90-0,99 – весьма высокой) при уровне достоверности $p < ,05$ и $p < 0,01$ [6].

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлены результаты полученных, в ходе исследования данных. Во всех 3х исследуемых группах показатели спектрального анализа TP, VLF, LF, HF выходили за пределы нормативных значений [2, 5], а различия показателей спектрального анализа кардиоинтервалограмм пациентов в подгруппах ССК и ПМ были статистически достоверны, за исключением показателя LFmc2, в связи с чем обсудим результаты исследования подробнее.

Суммарная мощность спектра TP была снижена более чем в 2 раза и составила в общей группе - 1980 (1863; 2082), а при рассмотрении в подгруппах ССК и ПМ 1989 (1913; 2119) и 1897 (1815; 1989) соответственно, что свидетельствует о значительном снижении резервов адаптации как в группе в целом так и в подгруппах, причем в большей степени в подгруппе с полиморбидностью. Показатели VLFmc2 преобладали над LFmc2 и HFmc2, и были в пределах нормативных значений во всех 3х группах, их максимум наблюдался в ПМ подгруппе, а результаты вышли следующими: общая группа – 954 (871; 976); ССК подгруппа – 913 (844; 966); ПМ подгруппа - 966 (956; 980).

Показатели LFmc2 преобладали над HFmc2 во всех 3х группах и были у нижней границы нормативных значений, максимума показатели достигли в ПМ подгруппе: общая группа - 731 (679; 761); ССК подгруппа – 729 (667; 770); ПМ подгруппа – 732 (681; 760). Показатели HFmc2 были ниже нормативных значений во всех 3х группах, минимум показателей наблюдался в ПМ подгруппе и составили они следующие результаты: общая группа – 296 (233; 503); ССК подгруппа – 344 (259; 518); ПМ подгруппа – 199 (137; 255). Достоверность различий ССК и ПМ подгрупп по показателям VLFmc2, HFmc2, LF mc2 составила $p=0,009$; $p=0,0001$ и $p=0,82$ соответственно.

Таблица 1. Результаты исследования ВРС, индекса Charlson и ФВЛЖ

№	Показатель и нормальные значения	Ме и Квартили (25; 75) в общей группе (44 пациентов)	Ме и Квартили (25; 75) в ССК подгруппе (31 пациент)	Ме и Квартили (25; 75) во ПМ подгруппе (13 пациентов)	Значение достоверности p (различие подгрупп)
1	TPmc2 (3466±1018)	1980 (1863; 2082)	1989 (1913; 2119)	1897 (1815; 1989)	0,01*
2	VLFmc2 (1488 ± 154)	954 (871; 976)	913 (844; 966)	966 (956; 980)	0,009*
3	HFmc2 (975±203)	296 (233; 503)	344 (259; 518)	199 (137; 255)	0,0001*
4	LF mc2 (1170±416)	731 (679; 761)	729 (667; 770)	732 (681; 760)	0,82
5	LF/HF (1,5 -2)	2,4 (1,6; 3,3)	2,1 (1,2; 2,78)	3,7 (2,98; 5,45)	0,00001*
6	VLF % (15-30%)	48 (42,7;52,4)	46 (40; 48,2)	51 (48,3; 53,2)	0,00001*
7	LF % (15-40%)	37 (34; 39)	36 (32,4; 38,3)	38 (37; 40)	0,008*
8	HF % (15-25%)	15 (12; 23)	18 (14; 26)	11 (7,4; 13)	0,00001*
9	HR (50-90)	70 (63; 79)	67 (62; 78)	74 (64; 82)	0,177
10	SDNN (40-80)	39 (26,5; 51,8)	36 (29; 55)	30 (20; 48)	0,194
11	RMSSD (42,4±6,1)	35 (18,3; 62)	31 (24; 62)	15 (13; 68)	0,025*
12	Индекс Charlson	4,5 (4; 6)	4 (3; 4)	6 (4,5; 6,5)	0,0001*
13	ФВЛЖ (50% и более)	57 (53; 64)	58 (52; 66)	56 (53; 59)	0,291

Структура ритма имела вид VLF% > LF% > HF%, что указывает на высокий уровень напряжения регуляторных систем, а превышение показателя VLF% (15-30%) как в общей группе (рис. 1), так и в подгруппах ССК (рис. 2.) и ПМ (рис 3.): 48 (42,7;52,4); 46 (40; 48,2); 51 (48,3; 53,2) соответственно, следует рассматривать как гиперадаптивное состояние с высокой активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы.

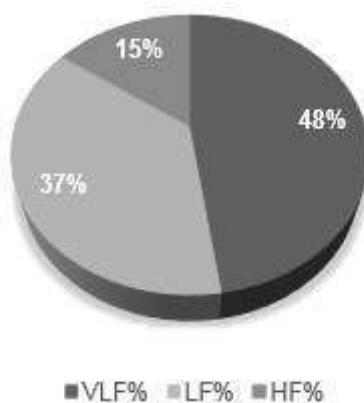


Рис. 1. Распределение показателей спектра в общей группе (n=44). VLF% – мощность спектра очень низкочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний, LF% – мощность спектра низкочастотного компонента variability в % от суммарной мощности компонента, HF% – мощность спектра высокочастотного компонента variability в % от суммарной мощности компонента

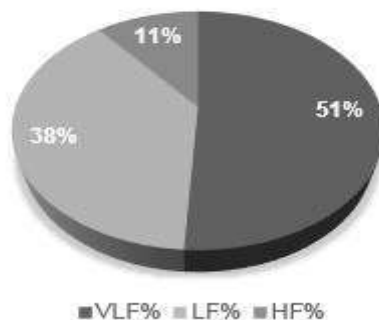


Рис. 2. Распределение показателей спектра в ССК подгруппе (n=31) VLF% - мощность спектра очень низкочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний, LF% - мощность спектра низкочастотного компонента variability в % от суммарной мощности компонента, HF% - мощность спектра высокочастотного компонента variability в % от суммарной мощности компонента

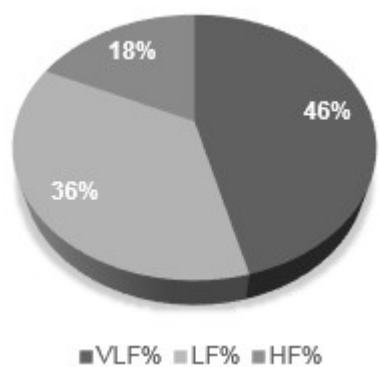


Рис. 3. Распределение показателей спектра в ПМ подгруппе (n=13) VLF% - мощность спектра очень низкочастотного компонента variability в % от суммарной мощности колебаний, LF% - мощность спектра низкочастотного компонента variability в % от суммарной мощности компонента, HF% - мощность спектра высокочастотного компонента variability в % от суммарной мощности компонента.

Значительный рост показателя VLF (без его физиологической интерпретации), ассоциируется с риском внезапной смерти у больных с ХСН, в связи с чем его определение и наблюдение в динамике имеет большое прогностическое значение. [2] Поскольку разница показателей в подгруппах была достоверной, риск внезапной смерти при полиморбидности по показателям спектрального анализа кардиоинтервалограмм следует расценивать как более высокий, по сравнению с сердечно-сосудистой коморбидностью.

Таким образом, при ХСН у пациентов с ССК и ПМ распределение мощности волн высокой, низкой и очень низкой частоты в общей сумме спектра имеет вид $VLF\% > LF\% > HF\%$. Так как VLF-волны являются индикаторами метаболизма и хорошо отражают энергодефицитные состояния, можно сделать вывод, что во всех 3х рассматриваемых группах преобладание VLF волн в суммарной мощности над другими волнами говорит о энергодефицитном состоянии. LF волны характеризуют состояние симпатического отдела вегетативной нервной системы, в частности, системы регуляции сосудистого тонуса, HF волны характеризуют состояние парасимпатической нервной системы и преобладание LF волн над HF волнами указывает на повышение активности симпатического отдела нервной системы [8].

Показатели временного анализа, такие как SDNN в общей группе, ССК и ПМ подгруппах были ниже нормативных значений и составили 39 (26,5; 51,8); 36 (29; 55); 30 (20; 48) соответственно, минимальные значения наблюдались в ПМ подгруппе. Однако различия показателей подгрупп по SDNN не были статистически достоверны ($p = 0,194$) в отличие от другого показателя временного анализа RMSSD ($p=0.025$), значения которого также были снижены в сравнении с нормативными значениями в общей группе, ССК и ПМ подгруппах и составляли 35 (18,3; 62), 31 (24; 62) и 15 (13;

68) соответственно. Причем минимальные значения параметра были получены в ПМ подгруппе. Так как RMSSD отражает активность парасимпатического звена вегетативной регуляции, его снижение также указывает на преобладание влияния симпатического звена, т.е. смещения регуляции в сторону симпатической нервной системы во всех исследуемых группах и в большей степени в ПМ подгруппе [3, 8].

Интересно и важно, что риск смертности по результатам анализа индекса Charlson также был выше в группе ПМ: в общей группе и подгруппе ССК составил 4 балла, что соответствует – 52% риску смертности, в подгруппе ПМ – 6 баллов, что соответствует – 85% риску смертности. Достоверность различий подгрупп по индексу Charlson составила $p = 0,0001$.

В отличие от показателей ВРС и индекса Charlson, ФВЛЖ во всех 3х группах была в пределах нормальных значений: общая группа – 57 (53; 64); ССК подгруппа – 58 (52; 66); ПМ подгруппа – 56 (53; 59). Достоверность различий подгрупп по ФВЛЖ составила $p = 0,291$ и не достигла значимого уровня. По результатам исследования нами проведена оценка корреляционной связи между показателями ВРС, индекса Charlson и ФВЛЖ.

На первом этапе (таблица 2) мы оценивали корреляционные взаимосвязи между показателями ВРС, индексом Charlson и ФВЛЖ в общей группе пациентов ($n=44$), что позволяет определить общие тенденции независимо от типа (ПМ или ССК) коморбидности.

Таблица 2. Результаты коэффициента корреляции Спирмана в общей группе ($n=44$)

Показатели	Индекс Charlson	ФВЛЖ
Индекс Charlson	1,000	- 0,774**
ФВЛЖ	- 0,774**	1,000
TPmc2	- 0,675**	0,604**
VLfmc2	0,493**	- 0,350**
LFmc2	0,126	- 0,001
HFmc2	- 0,859**	0,676**
LF/HF	0,842**	0,617
HR	0,248	- 0,088
SDNN	- 0,025	- 0,156
RMSSD	0,086	- 0,283
VLf%	0,795**	- 0,664**
LF%	0,649**	- 0,452**
HF%	- 0,827**	0,622**

Примечание: ** – корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя); * – корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя)

Как видно, с увеличением коморбидности (т.е. индекса Charlson) снижается ФВЛЖ ($r = - 0,774$ ($p<0,01$)) и вариабельность сердечного ритма по показателям спектрального анализа кардиоинтервалограмм TPmc2 $r = - 0,675$ ($p<0,01$), VLfmc2 $r = 0,493$ ($p<0,01$), HFmc2 $r = - 0,859$ ($p<0,01$) и LF/HF $r = 0,842$ ($p<0,01$), такая же тенденция просматривается по другим показателям ВРС (табл. 2).

Определяется корреляционная связь между показателями ФВЛЖ и ВРС: прямая корреляция между ФВЛЖ и TPmc2 $r = 0,604$ ($p<0,01$), ФВЛЖ и HFmc2 $r = 0,676$ ($p<0,01$) и ФВЛЖ и HF% $r = 0,622$ ($p<0,01$). В то же время, определяется обратная корреляция между ФВЛЖ и VLfmc2 $r = - 0,350$ ($p<0,01$), ФВЛЖ и VLf% $r = - 0,664$ ($p<0,01$), ФВЛЖ и LF% $r = - 0,452$ ($p<0,01$), результаты указывает на то, что с увеличением ФВЛЖ увеличивается вариабельность сердечного ритма и резервы адаптации по показателю общей мощности спектра TP mc², а при снижении ФВЛЖ тенденция становится обратной.

Результаты анализа корреляционной взаимосвязи между показателями ВРС, Индексом Charlson и ФВЛЖ по подгруппе ССК приведены в таблице 3. В ССК подгруппе ($n=31$) выявлена высокая обратная корреляционная связь между индексом Charlson и ФВЛЖ $r = - 0,915$ ($p<0,01$), что указывает на то, что с увеличением сердечно-сосудистой коморбидности снижается ФВЛЖ.

Как и в случае общей группы, с увеличением коморбидности (т.е. индекса Charlson) снижается вариабельность сердечного ритма по показателям спектрального анализа кардиоинтервалограмм TPmc2 $r = - 0,635$ ($p<0,01$), VLfmc2 $r = 0,390$ ($p<0,01$), HFmc2 $r = - 0,421$ ($p<0,01$), LF/HF $r = 0,802$ ($p<0,01$), такая же тенденция просматривается по другим показателям ВРС (табл. 3).

Таблица 3. Результаты коэффициента корреляции Спирмана в ССК подгруппе (n=31)

Показатели	Индекс Charlson	ФВЛЖ
Индекс Charlson	1,000	- 0,915**
ФВЛЖ	- 0,915**	1,000
TPmc2	- 0,635**	0,675**
VLFmc2	0,390*	- 0,386*
LFmc2	0,421*	- 0,391*
HFmc2	- 0,825**	0,791**
LF/HF	0,802**	- 0,722*
HR	0,036	- 0,031
SDNN	0,148	- 0,205
RMSSD	0,253	- 0,323
VLF%	0,690**	- 0,750**
LF%	0,732**	- 0,598**
HF%	- 0,764**	0,710**

Примечание: ** – корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя); * – корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя)

Между ФВЛЖ и отдельными показателями ВРС корреляционная связь была как прямой, так и обратной. Выявлена прямая корреляционная связь между ФВЛЖ и следующими показателями ВРС у пациентов группы ССК: ФВЛЖ и TPmc2 $r = 0,674$ ($p < 0,01$), ФВЛЖ и HFmc2 $r = 0,676$ ($p < 0,01$) и ФВЛЖ и HF% $r = 0,710$ ($p < 0,01$), тогда как выявлена обратная корреляция между ФВЛЖ и VLFmc2 $r = - 0,386$ ($p < 0,01$), ФВЛЖ и VLF% $r = - 0,750$ ($p < 0,01$) и ФВЛЖ и LF% $r = - 0,598$ ($p < 0,01$). Характер корреляционных связей и их значения позволяют с уверенностью судить, о том, что и в подгруппе ССК с увеличением ФВЛЖ увеличивается вариабельность сердечного ритма и повышаются резервы адаптации по показателю общей мощности спектра TP mc2, а при снижении ФВЛЖ тенденция становится обратной, как в общей группе.

Далее, аналогичный анализ проводился и в подгруппе ПМ. В табл. 4 приведены корреляционные взаимосвязи между показателями ВРС, индексом Charlson и ФВЛЖ в ПМ подгруппе (n=13).

Таблица 4. Результаты коэффициента корреляции Спирмана в ПМ подгруппе (n=13)

Показатели	Индекс Charlson	ФВЛЖ
Индекс Charlson	1,000	- 0,764**
ФВЛЖ	- 0,764**	1,000
TPmc2	- 0,662*	0,563*
VLFmc2	0,794**	- 0,815**
LFmc2	0,321	- 0,141
HFmc2	- 0,570*	0,552*
LF/HF	0,548*	- 0,561*
HR	0,519	- 0,227
SDNN	0,087	- 0,304
RMSSD	0,061	- 0,358
VLF%	0,693*	- 0,601*
LF%	0,659*	- 0,585*
HF%	- 0,553*	0,591*

Примечание: ** – корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя); * – корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя)

В ПМ подгруппе выявлена достаточно высокая обратная корреляционная связь между индексом Charlson и ФВЛЖ $r = - 0,764$ ($p < 0,01$), что указывает на то, что как и в случае с ССК, при полиморбидности с увеличением ее степени, снижается ФВЛЖ, как и вариабельность сердечного ритма по показателям спектрального анализа кардиоинтервалограмм TPmc2 $r = - 0,662$ ($p < 0,01$), VLFmc2 $r = 0,794$ ($p < 0,01$), HFmc2 $r = - 0,570$ ($p < 0,01$) и LF/HF $r = 0,548$ ($p < 0,01$), такая же тенденция просматривается по другим показателям ВРС (табл. 4).

Между ФВЛЖ и отдельными показателями ВРС корреляционная связь также была как прямой, так и обратной. Выявлена прямая корреляционная связь между ФВЛЖ и следующими показателями ВРС у пациентов группы ССК: ФВЛЖ и TPmc2 $r = 0,563$ ($p < 0,01$), ФВЛЖ и HFmc2 $r = 0,552$ ($p < 0,01$) и ФВЛЖ и HF% $r = 0,591$ ($p < 0,01$), тогда как обратная корреляция выявлена между ФВЛЖ и VLFmc2 $r = - 0,815$ ($p < 0,01$), ФВЛЖ и VLF% $r = - 0,601$ ($p < 0,01$) и ФВЛЖ и LF% $r = - 0,585$ ($p < 0,01$). Характер корреляционных связей и их значения позволяют сказать, что при ПМ, как и в случае с ССК и в общей группе, с увеличением ФВЛЖ увеличивается вариабельность сердечного ритма и повышаются резервы адаптации по показателю общей мощности спектра TP mc², а при снижении ФВЛЖ тенденция становится обратной.

Таким образом, анализ корреляции между показателями в 3х группах показал четкую связь между степенью коморбидности, величиной ФВЛЖ и показателями ВСР. Чем выше степень коморбидности, тем ниже общая мощность спектра и смещение показателей ВСР в сторону напряжения симпатической нервной системы, а также, тем ниже ФВЛЖ и наоборот, что дает возможность использовать ВСР как метод прогноза риска внезапной смерти наряду с другими методами ее оценки.

Как общая группа в целом, так и подгруппы показали тенденцию к преобладанию влияния нейро-гуморального, метаболического и симпатoadреналового уровней регуляции над парасимпатическим. [8] Высокий риск смертности (по результатам подсчета индекса Charlson) и тенденция к ригидности ритма, о чем говорят сниженные значения TPmc2, HFmc2, RMSSD и повышенные показатели VLFmc2, в подгруппах указывают на связь вегетативной нервной системы и коморбидности, при которой имеет место преобладание симпатического звена регуляции. Известно, что избыток симпатической активности и центральных регуляторных систем ведут к ухудшению функционального состояния и снижению адаптивных возможностей организма. [4]

Выводы

1. Во всех 3х группах характерный тип спектра VLF > HF > LF, указывает на преобладание влияния нейро-гуморального и метаболического уровней регуляции у пациентов с коморбидной и полиморбидной ХСН.
2. Полученные статистически значимые различия в подгруппах ССК и ПМ по показателям индекса Charlson и показателей спектрального анализа кардиоинтервалограмм указывают на то, что полиморбидность в большей степени ухудшает прогнозы и увеличивает риск смерти пациента больных ХСН по сравнению с подгруппой ССК.
3. Показатели ФВЛЖ у пациентов с ХСН не имели достоверной разницы в группах ССК и ПМ.

Литература (references)

1. Бабунц И.В., Мириджанян Э.М., Машаех Ю.А. Азбука анализа variability сердечного ритма. Ставрополь: Принт-мастер, 2002. – 112 с. [Babunc I.V., Miridzhanjan Je.M., Mashaeh Ju.A. Azbuka analiza variabel'nosti serdechnogo ritma. ABCs of heart rate variability analysis. Stavropol: Print-master, 2002. – 112 p. (in Russian)]
2. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма: история и философия, теория и практика // Клиническая информатика и телемедицина. – 2004. – Т.1, №1 – С. 54-64. [Baevskij R.M. Klinicheskaja informatika i telemedicine. Clinical informatics and telemedicine. – 2004. – V.1, N1. – P. 54-64. (in Russian)]
3. Баевский, Р.М., Иванов, Г.Г., Чирейкин, Л.В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1) // Вестник аритмологии. – 2002. – №24. – С. 65. [Baevskij, R.M., Ivanov, G.G., Chirejkin, L.V. i dr. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnyh jelektrokardiograficheskikh sistem (chast' 1) // Vestnik aritmologii. The bulletin of arrhythmology. – 2002. – №24. – P. 65. (in Russian)]
4. Баевский Р.М. Кибернетический анализ процессов управления сердечным ритмом. Актуальные проблемы физиологии и патологии кровообращения. М., Медицина. 1976. – С. 161-175. [Baevskij P.M. Kiberneticheskij analiz processov upravlenija serdechnym ritmom. Aktual'nye problemy fiziologii i patologii krovoobrashhenija. Cybernetic analysis of heart rate control processes. Actual problems of physiology and pathology of blood circulation. M., Medicine. 1976. – P. 161-175. (in Russian)]
5. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Волковская И.В. Variability сердечного ритма: измерения, интерпретация, клиническое использование // Анналы аритмологии. – 2009. – №4. – С. 21-32. [Bokerija L.A., Bokerija O.L., Volkovskaja I.V. Variabel'nost' serdechnogo ritma: izmerenija, interpretacija, klinicheskoe ispol'zovanie // Annaly aritmologii. Annals of Arrhythmology. – 2009. – N4. – P. 21-32. (in Russian.)]
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва. «МедиаСфера», 2000. – 312 с. [Rebrova O.Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application software package. Moscow. "Mediasphere", 2000. – 312 p. (in Russian)]

7. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. Москва: Старко, 1998. – 196 с. [*Rjabykina G.V., Sobolev A.V. Variabel'nost' ritma serdca*. Heart rate variability. Moscow: Starko, 1998. – 196 p. (in Russian)]
8. Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике. Новосибирск, 1999. – 264 с. [*Flejshman A.N. Medlennye kolebanija gemodinamiki. Teorija, prakticheskoe primenenie v klinicheskoy medicine i profilaktike*. Slow fluctuations of hemodynamics. Theory, practical application in clinical medicine and prevention. Novosibirsk, 1999. – 264 p. (in Russian)]
9. Явелов И.С., Травина Е.Е., Грацианский Н.А. Факторы, связанные с низкой вариабельностью ритма сердца, оцененные за короткое время в покое в ранние сроки инфаркта миокарда// Кардиология. 2001. – №8. – С. 4-10. [*Javelov I.S., Travina E.E., Gracianskij N.A. Faktory, svjazannye s nizkoj variabel'nost'ju ritma serdca, ocenennye za korotкое время v pokoe v rannie sroki infarkta miokarda*// *Kardiologija*. Cardiology. – 2001. – N8. – P. 4-10. (in Russian)]
10. Bigger J.T., Steinman R.C., Rolnitzky L.M., et al. Power Law Behavior of RR Interval Variability in Healthy Middle Aged Persons, Persons With Recent Acute Myocardial Infarction and Patients With Heart Transplants // *Circulation*. – 1996. – N.93. – P. 2142-2151.
11. Deyo R.A., Cherkin D.C., Ciol M.A. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD"9"CM administrative databases // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 1992. – N45. – P. 613-619.
12. Gerber Y, Weston S.A., Redfield M.M., Chamberlain A.M., Manemann S.M., Jiang R., et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med*. – 2015. – V175, N6. – P. 996-1004.
13. Nagueh S.F, Smiseth O.A, Appleton C.P, Byrd B.F, Dokainish H., Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2016. – V.29, N4. – P. 277-314.

Информация об авторах

Сулейманова Саида Владимировна – ассистент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: suleimanova.saida2015@yandex.ru

Абакаров Магомед Гаджиевич – доктор медицинских наук, доцент и заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: avicenna61@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.12-008.331.1+616.12-008.46-07

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.11 EDN: EVRYPK

**ИНДЕКС STELARI START – НОВЫЙ ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ СОСУДИСТОЙ ИНДЕКС
STELARI START – НОВЫЙ ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ СОСУДИСТОЙ ЖЕСТКОСТИ
© Бахолдин И.Б.¹, Милягин В.А.², Талов А.В.³, Тентюков Д.Е.³**¹Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук, 125047, Москва, Миусская пл., д.4²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28³Общество с ограниченной ответственностью «Мед Инн», 121609, Москва, Осенний бульвар, д.23**Резюме**

Цель. Разработка и апробация нового национального индекса жесткости сосудистой стенки, как интегрального показателя сердечно-сосудистого риска в широкой популяции, для перспективного национального аппарата объемной сфигмографии.

Методика. Расчет нового индекса жесткости (*Stelari Start*) производится исключительно на базе фундаментальных законов движения волн в трубках с упругими стенками, учета разницы скорости распространения пульсовой волны в различных типах артерий и приведения ее значений к единому базовому значению скорости прохождения волны в эластичных артериях. При расчете жесткости сосудистой стенки учтены недостатки методов классического индекса жесткости β и основанного на нем индекса *CAVI*, учтены нелинейные эффекты, влияющие на скорость волн при большой их амплитуде. Для проведения сравнительного анализа использованы данные 478 исследований сосудистой жесткости, проведенных на аппарате VaSera VS-1500N.

Результаты. Сравнительный анализ показал достаточно высокую корреляцию между предложенным нами индексом *Start* и классическим индексом β , а также определенное отклонение обоих индексов от *CAVI*, начиная с уровня *CAVI* около 8,9, определяемым производителем как уровень клинически значимого атеросклероза.

Заключение. Полученные результаты, с одной стороны, дают основание говорить о предварительной ценности нового индекса жесткости (*Stelari Start*). С другой стороны, с учетом разработки индекса на основе иных фундаментальных законов, полученные данные встречно подтверждают принципы расчетов самих индексов β и *CAVI*. Целесообразно продолжить исследования, в том числе на различных группах пациентов, а также с использованием в расчетной формуле *Start* скорости пульсовой волны на различных участках артериального русла.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сосудистая жесткость, индекс STELARI START

THE STELARI START INDEX IS A NEW PROMISING INDICATOR OF VASCULAR STIFFNESS**Bakholdin I.B.¹, Milyagin V.A.², Talov A.V.³, Tentyukov D.E.³**¹*M.V. Keldysh Institute of Applied Mathematics of the Russian Academy of Sciences, Russia, 125047, Moscow, Miusskaya pl., 4*²*Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, ul. Krupskaya, 28*³*Limited liability company "Med Inn", Russia, 121609, Moscow, Autumn Boulevard, d. 23***Abstract**

Objective. Development and testing of a new national vascular wall stiffness index as an integral indicator of cardiovascular risk in a wide population for a promising national volumetric sphygmography apparatus.

Methods. The calculation of the new stiffness index (*Stelari Start*) is carried out exclusively on the basis of the fundamental laws of wave motion in tubes with elastic walls, taking into account the difference in the velocity of pulse wave propagation in various types of arteries and bringing its values to a single basic value of the wave velocity in elastic arteries. When calculating the stiffness of the vascular wall, the disadvantages of the methods of the classical stiffness index β and the *CAVI* index based on it are taken

into account, nonlinear effects affecting the speed of waves with their large amplitude are taken into account. To conduct a comparative analysis, data from 478 vascular stiffness studies conducted on the VaSera VS-1500N apparatus were used.

Results. Comparative analysis showed a fairly high correlation between the Start index proposed by us and the classical β index, as well as a certain deviation of both indices from CAVI, starting from the CAVI level of about 8.9, defined by the manufacturer as the level of clinically significant atherosclerosis.

Conclusion. The results obtained, on the one hand, give reason to talk about the preliminary value of the new stiffness index (Stelari Start). On the other hand, taking into account the development of the index based on other fundamental laws, the data obtained counter-confirm the principles of calculation of the β and CAVI indices themselves. It is advisable to continue the research, including on different groups of patients, as well as using the pulse wave velocity in the calculation formula Start in various parts of the arterial bed.

Keywords: cardiovascular diseases, vascular stiffness, STELARI START index

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущими причинами заболеваемости и смертности в развитых странах, независимо от пола. Самыми сильными немодифицирующими факторами риска для ССЗ является возраст и артериальная гипертензия [1]. АГ и старение тесно взаимосвязаны т.к. вызывают прогрессирующее ухудшение функции эндотелия, ремоделирование сосудов и повышение жесткости артерий. Установлено, что все другие факторы риска ССЗ в значительной степени реализуют свое влияние через воздействие на сосудистую систему и повышение сосудистой жесткости. Показано, что сосудистое старение берет свое начало в молодом возрасте [2, 3]. Основу борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями составляет концепция высокого риска. Для выявления людей с высоким риском сердечно-сосудистой заболеваний необходимо иметь интегральный показатель риска, который бы накапливал воздействие отрицательных факторов на сердечно-сосудистую систему в течение жизни. Этим целям могут служить показатели жесткости сосудов, которые отражают биологический возраст человека. Артериальная жесткость является не только важным компонентом старения сосудов, но и мощным предиктором риска ССЗ, и как таковая становится привлекательной терапевтической целью [4].

Несмотря на последние технологические достижения в области измерения сосудистой жесткости в клинической практике, неудовлетворенные потребности по-прежнему включают в себя: сложность использования и неоднородность подходов, недостаточную валидацию в клинических условиях, фрагментацию экспертных знаний и отсутствие научно обоснованных исследований в отношении лечения и прямых сравнений между различными методами. Ультразвуковые методы позволяют оценивать не только топографию сосудов, но и толщину и эластичность сосудов, оценивать индексы жесткости и растяжимость артериального дерева, параметры ремоделирования стенки сосудов [5, 6]. Регистрация пульсовых волн с помощью эффекта Доплера позволяет определять и скорость распространения пульсовой волны [7].

Золотые стандарты определения жесткости сосудистой стенки

В клинической практике наибольшее распространение находят методы оценки региональной жесткости путем определения скорости распространения по сосудам пульсовой волны давления (СПВ). Скорость пульсовой волны представляет собой величину, полученную путем деления значения расстояния между двумя различными точками на кровеносном сосуде на значение разницы во времени между пульсовыми волнами в этих точках. В настоящее время основными наиболее широко применяемыми в мире методами определения артериальной жесткости являются два метода. В определенной степени оба этих метода «привязаны» к конкретному оборудованию и оба претендуют на право называться «золотым» стандартом. Оценка скорости пульсовой волны на каротидно-фemorальном участке артериального русла (c_fPWV) (западный «золотой стандарт», SphygmoCor Atcor Corp, Австралия) у большинства исследователей не вызывает сомнений, и наиболее широко используется в большинстве стран [8]. Однако, каротидно-фemorальная СПВ, получаемая на аппарате SphygmoCor, подвержена влиянию текущего артериального давления, что ставит под сомнения ее значимость как маркера сосудистой жесткости. Кроме того, имеются

определенные ограничения данного метода, связанные с техникой регистрации пульсовых волн на сонной и бедренной артериях с помощью аппланационного датчика, необходимостью регистрации ЭКГ, возникает необходимость высококвалифицированного специалиста и оператор-зависимость.

Оценка жесткости по сердечно-лодыжечному сосудистому индексу (CAVI) (условно азиатский «золотой стандарт»), до сих пор еще вызывает дискуссии. Аппарат VaSera (Fukuda Denshi, Япония) предлагает индекс CAVI, который устраняет влияние артериального давления на скорость пульсовой волны [9]. Но скорость, которая лежит в основе формулы CAVI, определяется на нестандартном участке артериального русла, и клиническая значимость индекса также ставится под сомнение рядом исследователей. Вместе с тем, в мире в практической медицине используется не менее 20 тысяч аппаратов VaSera, что представляется очень значимой цифрой. В исследованиях, проведенных на японской популяции, было показано, что индекс CAVI позитивно коррелирует с толщиной комплекса интима-медиа, с факторами риска ССЗ, с тяжестью коронарного атеросклероза, поэтому CAVI может быть предложен в качестве его важного предиктора у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [10].

Разработка нового индекса сосудистой жесткости

Идеальным решением представляется разработка прибора, способного измерять каротидно-феморальную скорость пульсовой волны по классической методике, а влияющее артериальное давление нивелировать с помощью некоего аналога CAVI [23].

Параметр жесткости β , который лег в основу формулы CAVI, был впервые предложен в 1980 году для оценки жесткости артериальной стенки без влияния артериального давления [11]. Бета-индекс жесткости артерий рассчитывает отношение давления P/P_s и отношение растяжения D/D_s . Если построить зависимость $\ln(P/P_s)$ от D/D_s , то между ними наблюдается линейная зависимость в широком диапазоне давлений.

Это полулогарифмическое соотношение может быть описано следующим образом:

$$\ln\left(\frac{P}{P_s}\right) = \beta \left(\frac{D}{D_s} - 1\right)$$

Наклонная прямая линия полулогарифмической зависимости и называется параметром жесткости β . Известно, что этот параметр не зависит от давления. Если заменить P_s и P на ДАД P_d и САД P_s соответственно, уравнение можно переписать следующим образом:

$$\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right) = \beta \left(\frac{D_s}{D_d} - 1\right)$$

, где D_s и D_d - диаметры артерий при P_s и P_d соответственно [12].

В дальнейшем группой исследователей параметр β был трансформирован через уравнение Браунвелла-Хилла и использован для разработки нового индекса жесткости артерий, называемого сердечно-лодыжечным сосудистым индексом (CAVI) [13]. Этот показатель получается из $haPWV$ между сердцем и голеностопным суставом и, по существу, подобен параметру жесткости β и, следовательно, также не зависит от изменений артериального давления во время измерений. CAVI широко используется в клинической медицине в качестве меры для оценки сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска, связанных с атеросклерозом [14, 15]. В то же время, указанную у авторов линейную зависимость $\ln(P/P_s)$ от D/D_s в широком диапазоне давлений, можно рассматривать как недостаток β -индекса [16].

К недостаткам самой формулы CAVI, основанной на β , получаемого, как указано, на основе линейных уравнений, можно отнести использование в конечной формуле дополнительной линейной коррекции этого индекса с помощью двух дополнительных коэффициентов a и b , носящих эмпирический характер [17].

С учетом недостатков методов расчета классического индекса β и основанного на нем индекса CAVI, предлагается учесть нелинейные эффекты, влияющие на скорость волн при большой их амплитуде. В отличие от классического β отойти от привязки к диастолическому (или условному «референтному») давлению, а учитывать исключительно фактическое систолическое давление.

В предлагаемом методе применены законы сохранения массы и импульса, а также стандартный метод вывода условий на разрыве, где фронт пульсовой волны моделируется как разрыв. Также учитываются нелинейные эффекты, в результате чего можно предположить, что коррекция фактора давления при измерении скорости пульсовой волны при расчете нового индекса *Start* (stiffness of arteries) осуществляется точнее [23, 24].

Это, наряду с отсутствием применения эмпирических коэффициентов a и b , позволяет новому итоговому индексу жесткости артерий $Start$ более точно отражать истинную артериальную жесткость.

В работах Бахолдина И.Б. [18, 19] исследовались волны в трубах с упругими стенками на основе полной модели мембраны и пластины для стенок, а также гидравлического приближения внутри трубы. Это дисперсионная модель, учитывающая продольные упругие и поперечные упруго-гидродинамические волны. В связи со сложностью модели далее будет использоваться упрощенный ее вариант, учитывающий только поперечно-гидродинамические волны:

$$\frac{\partial r}{\partial t} + v \frac{\partial r}{\partial x} + \frac{1}{2} r \frac{\partial v}{\partial x} = 0$$

$$\rho \left(\frac{\partial v}{\partial t} + v \frac{\partial v}{\partial x} \right) + \frac{\partial P}{\partial x} = 0$$

, где r - радиус, v - скорость, ρ - плотность, P - давление, t - время, x - пространственная координата.

Предполагается, что давление зависит от радиуса в соответствии с упругими свойствами стенок. График зависимости измеряемых величин для пульсовой волны имеет быстро возрастающий участок и медленный спад с колебаниями, что позволяет интерпретировать переднюю часть как структуру разрыва.

Численные исследования дисперсионных систем уравнений показывают, что скорость распространения таких волн на непродолжительных интервалах времени хорошо описывается условиями на разрыве, получаемыми из консервативной формы упрощенных уравнений, т.е. из законов сохранения, в данном случае сохранения импульса и массы. Консервативная форма данных уравнений имеет вид:

$$\frac{\partial r^2}{\partial t} + \frac{\partial (r^2 v)}{\partial x} = 0$$

$$\rho \left(\frac{\partial v}{\partial t} + \frac{1}{2} \frac{\partial v^2}{\partial x} \right) + \frac{\partial P}{\partial x} = 0$$

Условия на разрывах получаются интегрированием по пространственно-временному объему [20, 21].

$$-U[r^2] + [r^2 v] = 0$$

$$-\rho U[v] + \left[\frac{v^2}{2} + P \right] = 0$$

Здесь квадратные скобки означают значения по разные стороны разрыва, в данном случае – значения при систолическом и диастолическом давлении, U - скорость распространения волны. Раскрывая второе соотношение, получим:

$$-\rho U(v_s - v_d) + \rho \left(\frac{v_s^2}{2} - \frac{v_d^2}{2} \right) + P_s - P_d = 0$$

$$v_s = \frac{\rho U - \sqrt{(\rho U)^2 - 2\rho^2 U v_d + \rho^2 v_d^2 - 2(P_s - P_d)\rho}}{\rho} \quad (1)$$

Положим, что $v_d = \alpha v_s$, тогда находим

$$v_s = \frac{\rho U (1 - \alpha) - \sqrt{[\rho U (1 - \alpha)]^2 - 2(P_s - P_d)\rho(1 - \alpha^2)}}{\rho(1 - \alpha^2)}, \quad (2)$$

где v_s – максимальная систолическая скорость кровотока; v_d – конечная диастолическая скорость кровотока; ρ – плотность крови; α – отношение v_d к v_s ; U – скорость разрыва, совпадающая с измеренной ранее скоростью пульсовой волны PWW ; P_s – систолическое давление; P_d – диастолическое давление. Согласно классическому определению параметра жесткости:

$$\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right) = \beta\left(\frac{D_s}{D_d} - 1\right) \quad [22].$$

Но измерение диаметра сосудов затруднительно, поэтому воспользуемся более доступными для измерения величинами. Для этого выведем формулы, не содержащие значений диаметра.

В дальнейшем коэффициент β будет считаться с использованием пульсовой скорости, приближаемой условиями на разрыве, поэтому обозначим его β_U . Тогда с учетом равенства отношений диаметров и радиусов

$$r_s = \frac{\left[\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right) + \beta_U\right]r_d}{\beta_U}$$

Подставляя в первое условие на разрыве

$$-U\left[\left(\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right) + \beta_U\right)^2 - \beta_U^2\right] + \left[\left(\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right) + \beta_U\right)^2 v_s - \beta_U^2 v_d\right] = 0$$

Или

$$\ln^2\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(v_s - U) + \ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(2v_s - 2U)\beta_U + v_s(1 - \alpha^2)\beta_U^2 = 0$$

В результате

$$\beta_U = \frac{-\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(v_s - U) + \sqrt{\left[\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(v_s - U)\right]^2 - (v_s - U)\ln^2\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(v_s - v_d)}}{v_s - v_d}$$

$$\beta_U = \frac{-\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(v_s - U) + \sqrt{\left[\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(v_s - U)\right]^2 - v_s(v_s - U)\ln^2\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(1 - \alpha)}}{(1 - \alpha)v_s} \quad [23].$$

Величина V_c рассчитывается по формуле (2). В связи с тем, что скорость течения крови мала по сравнению со скоростью пульсовой волны обычно величину α целесообразно брать нулевой. Если известна диастолическая скорость v_d , то используется формула (1).

Таким образом, полученный параметр жесткости β_U , в отличие от классического параметра жесткости β , базируется на законе сохранения массы и импульса, использовании стандартного метода вывода условий на разрыве, где фронт пульсовой волны моделируется как разрыв, и учитывает нелинейные эффекты, влияющие на скорость волн при большой их амплитуде. Это позволяет предположить, что данный коэффициент лучше описывает упругие стенки сосуда при большой разнице систолического и диастолического давления.

Для исключения путаницы с классическим β обозначим параметр β_U как индекс жесткости $Start$, тогда:

$$Start = \frac{-\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(v_s - v) + \sqrt{\left[\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(v_s - v)\right]^2 - v_s(v_s - v)\ln^2\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(1 - \alpha)}}{(1 - \alpha)v_s} \quad [23,24].$$

В целях проверки высказанного выше предположения нами было проведено сравнение индексов жесткости β , $CAVI$, а также нового индекса $Start$, полученных на основе одинаковых исходных данных измерения сердечно-лодыжечной скорости пульсовой волны $_{ha}PWV$ и артериального давления (P_s и P_d) у одних и тех же пациентов, в одно и то же время.

Для этого нами были взяты случайные данные 478 исследований, проведенных на аппарате VaSera VS-1500N, без выделения каких-либо групп пациентов, а единственным критерием отбора стало исключение пациентов с ЛПИ (ABI) $\leq 0,9$. Это исключение объясняется тем, что у пациентов со стенозом или окклюзией артерий нижних конечностей значения $CAVI$ могут быть занижены (Руководство по эксплуатации сфигмометра VaSera VS-1500N).

Для расчета $_{ha}PWV$ из отчетов прибора VaSera VS-1500N были взяты времена tba и tb , а также расстояния $L1$, $L2$, $L3$. Скорость пульсовой волны на участке от клапана сердца до лодыжки была рассчитана по предложенной производителем VaSera VS-1500N Fukuda Denshi формуле:

$$_{ha}PWV = L/T,$$

где расстояние $L = L1 + L2 + L3$, а время $T = tb + tba$.

Сравнительный анализ показал достаточно высокую корреляцию между индексами $Start$ и β , а также определенное отклонение обоих индексов от $CAVI$, начиная с уровня $CAVI$ около 8,9 определяемым производителем как уровень клинически значимого атеросклероза (рис.1) [23].

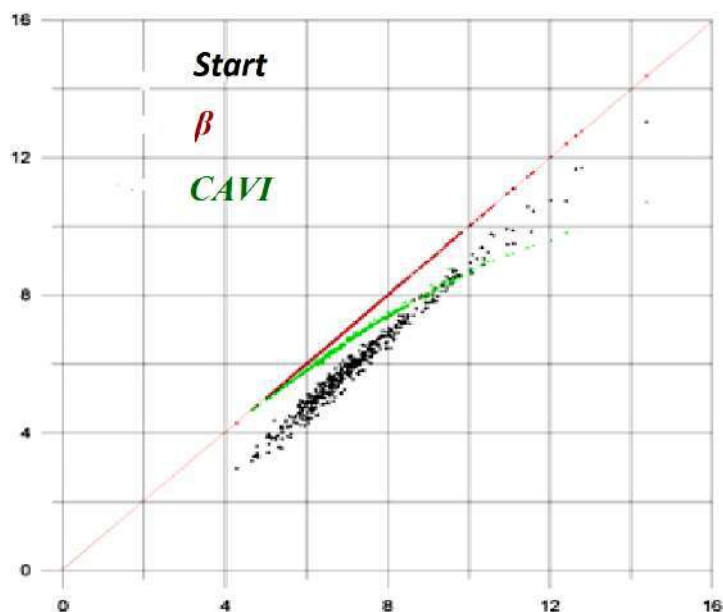


Рис. 1. Зависимость $CAVI$ и $Start$ от β классической с учетом использования в расчете $Start$ исходных данных, полученных при расчете β классической

Полученные результаты, с одной стороны, дают основание говорить о предварительной ценности нового индекса $Start$. С другой стороны, с учетом разработки индекса на основе иных фундаментальных законов, полученные данные встречно подтверждают принципы расчетов самих индексов β и $CAVI$.

Индекс жесткости $Start$ не привязан к конкретному устройству и может быть применен для коррекции влияния высокого артериального давления на оценку сосудистой жесткости по скорости пульсовой волны, измеренной любым устройством на любом участке артериального русла. Для идентификации индекса $Start$ в соответствии с участком артериального русла, на котором производится измерение СПВ, в его название вносится буквенное обозначение данного участка. Например, $_{ba}Start$ (плече-лодыжечный), $_{ha}Start$ (сердечно-лодыжечный) и так далее.

При этом необходимо понимать, что и референтные значения индекса *Start* в зависимости от участка артериального русла будут разными.

В целях формирования референтных значений индекса *Start* для различных участков и анализа его корреляции с другими диагностическими параметрами, дальнейшего развития данного метода предлагаем воспользоваться Программой расчета индекса, расположенной в свободном доступе по адресу: <https://stelari-start.com/>

Учитывая особую клиническую значимость оценки артериальной жесткости на эластическом участке («золотой стандарт» - каротидно-феморальный участок), для индекса $_{el}Start$ ($_{cf}Start$) введем специальное обозначение *Stelari* (Stiffness of elastic arteries index) или Стелари [23, 24]:

$$Stelari = {}_{el}Start = {}_{cf}Start = \frac{-\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(v_s - U) + \sqrt{\left[\ln\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(v_s - U)\right]^2 - v_s(v_s - U)\ln^2\left(\frac{P_s}{P_d}\right)(1 - \alpha)}}{(1 - \alpha)v_s},$$

где $U = {}_{el}PWV = {}_{cf}PWV$.

Референтные значения *Stelari* целесообразно рассматривать как клинически наиболее значимыми.

Скорость пульсовой волны на эластическом участке $_{el}PWV$ может быть получена как непосредственным измерением на таком участке артерий (например, на каротидно-феморальном участке прибором SphygmoCor), так и путем пересчета *PWV*, измеренной на участке, содержащем сосуды и мышечного, и эластического типа, в $_{el}PWV$ с использованием коэффициента *k* (Савицкий Н.Н. Некоторые методы исследования и функциональной оценки системы кровообращения. Медгиз, 1956):

$$k = {}_mPWV / {}_{el}PWV,$$

где $_{el}PWV$ – скорость распространения пульсовых волн в сосудах эластического типа; $_mPWV$ – скорость распространения пульсовых волн в сосудах мышечного типа.

Особое значение полученные результаты приобретают в свете последних политических событий и накладываемых на российскую экономику санкций, в том числе ограничений доступа к высокотехнологичным продуктам (приборам, технологиям, программам).

Целесообразно продолжать исследования *Stelari Start*, в том числе на различных группах пациентов, а также с использованием в расчетной формуле *Start* скорости пульсовой волны на других участках артериального русла и, в первую очередь, эластического, как наиболее клинически значимого. Также представляется целесообразным осуществлять, при наличии необходимых клинических данных, ретроспективные исследования с пересмотром результатов предшествующих исследований, но с учетом нового параметра.

Литература (references)

1. Бахолдин И.Б. Применение теории обратимых разрывов для исследования уравнений, описывающих волны в трубах с упругими стенками // Прикл. матем. и механ. 2017. Т. 81. Вып. 4. (Bakholdin I.B. The use of the theory of reversible ruptures for the study of equations that describe the waves in pipes with elastic walls // Graff. matte. and mechanical. 2017. T. 81. Issue. four.)
2. Бахолдин И.Б. Уравнения, описывающие волны в трубах с упругими стенками и численные методы с низкой схемой диссипацией// Журн. Выч. Мат. и Мат. Физ. 2020, том 60, № 7, с. 1224-1238 1-2. (Bakholdin I.B. Equations describing the waves in pipes with elastic walls and numerical methods with low schematic dissipation // Zhurn. Deduct. Mat. and mat. Physical. 2020, volume 60, No. 7, p. 1224-1238 1-2)
3. Куликовский А.Г., Свешникова Е.И. Нелинейные волны в упругих средах. М.: Моск. лицей, 1998. 412 с 3. https://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_66725 (Kulikovsky A.G., Sveshnikova E.I. Non-linear waves in elastic media. M.: Mosk. Lyceum, 1998. 412 C 3. https://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_66725)
4. Милягина И.В., Милягин В.А., Шпынева З.М. и др. Клиническое значение новых показателей жесткости сосудов. Вестник Смоленского государственного медицинского университета. 2010, №1, с. 37-41. (Milyagina I.V., Milyagin V.A., Shpineva Z.M. et al. The clinical value of the new indicators of the stiffness of blood vessels. Bulletin of the Smolensk State Medical University. 2010, No. 1, p. 37-41).
5. Заявка на государственную регистрацию обозначения в качестве товарного знака, знака обслуживания, коллективного знака в Российской Федерации. Регистрационный № 2022754922 от 10.08.2022.

6. Заявление о выдаче патента Российской Федерации на изобретение. Регистрационный № 2022121862 от 11.08.22.
7. Asmar R., Benetos A., Topouchian J., et al. Assessment of arterial dispensability by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies // Hypertension. - 1995. - Vol.26. - P. 485-490.
8. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. Proc R Soc London Series B 1926; 93:298-306.
9. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015; 385(9963):117-71. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
10. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society Hypertension 1105-1187.
11. Hayashi K., H. Handa, S. Nagasawa, A. Okumura, K. Moritake, Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries, Journal of Biomechanics, Volume 13, Issue 2, 1980, Pages 175-184, ISSN 0021-9290, [https://doi.org/10.1016/0021-9290\(80\)90191-8](https://doi.org/10.1016/0021-9290(80)90191-8). (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0021929080901918>)
12. Hayashi K., Yamamoto T., Takahara A., Shirai K. Clinical assessment of arterial stiffness with cardio-ankle vascular index: theory and applications. J Hypertens. 2015 Sep;33(9):1742-57; discussion 1757. doi: 10.1097/HJH.0000000000000651. PMID: 26114836.1).
13. Kulikovskii A., E. Sveshnikova, Boca Raton, CRC Press, 1995, 256 p.
14. Laurent S. Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension. – 2001. – V.37, № 5. – P. 1236-1241.
15. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. European Heart Journal. 2006. – 27:2 588-605.
16. Mackenzie I.S., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. Q.J.Med. - 2002. – V.95. – P. 67-74.
17. Nichols W.W., O'Rourke M.F. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principals (Fifth Edition).- Oxford University Press, 2005. - 607 p.
18. Roland Asmar, Principles and usefulness of the cardio-ankle vascular index (CAVI): a new global arterial stiffness index, European Heart Journal Supplements, Volume 19, Issue suppl_B, March 2017, P. B4–B10, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suw058>).
19. Takahashi K., Yamamoto T., Tsuda S. et al. Coefficients in the CAVI Equation and the Comparison Between CAVI With and Without the Coefficients Using Clinical Data. J Atheroscler Thromb, 2019. – V.26:465-475. <http://doi.org/10.5551/Jat.44834>.
20. Takiuchi S., Rakugi H., Honda K. et al. Quantitative ultrasonic tissue Characterization can identify high-risk atherosclerotic alteration in human carotid arteries. Circulation. – 2000. – V.102. – P. 766-770.
21. Shirai K., Utino J., Otsuka K., et al. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter: cardio-ankle vascular index (CAVI) J Atheroscler Thromb, 2006. – 13:101-107.
22. Spronck B, Avolio AP, Tan I, Butlin M, Reesink KD, Delhaas T. Arterial stiffness index beta and cardio-ankle vascular index inherently depend on blood pressure but can be readily corrected. J Hypertens. 2017 Jan;35(1):98-104.

Информация об авторах

Бахолдин Игорь Борисович – доктор физико-математических наук, старший научный сотрудник Федеральное государственное учреждение "Федеральный исследовательский центр, Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук". 125047, Москва, Миусская пл., д.4. E-mail. ibbakh@yandex.ru

Милягин Виктор Артемьевич – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФДПО Смоленского государственного медицинского университета. 214019 Смоленск, ул. Крупской, 28, E-mail. milyagin_va@mail.ru

Талов Андрей Викторович – кандидат технических наук, генеральный директор общества с ограниченной ответственностью «Мед Инн». 121609, Москва, Осенний бульвар, д.23. E-mail. info@vasera.ru

Тентюков Дмитрий Евгеньевич – коммерческий директор, общество с ограниченной ответственностью «Мед Инн». 121609, Москва, Осенний бульвар, д.23. E-mail. info@vasera.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.62:615.256.3

3.1.4 Акушерство и гинекология 3.1.4 Урология и андрология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.12 EDN: EYYVBJ

ВНУТРИМАТОЧНЫЙ КОНТРАЦЕПТИВ КАК ПРИЧИНА ПУЗЫРНО-МАТОЧНОГО СВИЩА**© Гринёв А.В., Сафонов Д.В., Николаев С.И.***Смоленский государственный медицинский университет. Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучение причины миграции внутриматочного контрацептива в мочевой пузырь на примере рассмотренного клинического наблюдения.

Методика. Инородное тело мочевого пузыря вызывает боли над лоном, дизурию, гематурию, иногда перфорации мочевого пузыря. Особый интерес вызывают ятрогенные тела мочевого пузыря, связанные с миграцией внутриматочных контрацептивов (ВМК) в стенку и полость мочевого пузыря. Для уточнения диагноза выполнены: ультразвуковое исследование почек, мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Выявлен двусторонний гидронефроз на фоне почечной недостаточности. Выполнено МРТ органов малого таза. Выявлена опухоль шейки матки с вовлечением в процесс тела матки и левого мочеточника.

Результаты. Для дренирования почки выполнена перкутанная нефростомия справа. При цистоскопии выявлено инородное тело - ВМК, который был удалён.

Заключение. Причиной недержания мочи явился пузырно-маточный свищ, возникший вследствие миграции внутриматочного контрацептива. Лучевая терапия, проведенная по поводу рака шейки матки, явилась предрасполагающим фактором, приведшим к данному состоянию.

Ключевые слова: недержание мочи, пузырно-маточный свищ, лучевая терапия, рак шейки матки

INTRAUTERINE CONTRACEPTIVE DEVICE AS A REASON OF UTEROVESICAL FISTULA**Grinev A.V., Safonov D.V., Nikolaev S.I.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To study reasons of dislocation of intrauterine contraceptive device through bladder wall on the example of the clinic observation we considered.

Methods. Foreign body of urinary bladder evokes pain on the pubic, hematuria, dysuria, sometimes perforation wall of urinary bladder. Iatrogenic bodies of urinary bladder, which dislocation from uterus cavity through the wall to bladder cavity, cause much interest. To clarify the diagnosis we performed endoscopic examination of urinary bladder, ultrasound examination of kidney and multislice computer tomography of the abdominal cavity and retroperitoneal space. Bilateral hydronephrosis and renal insufficiency was revealed. We performed MR-tomography of small pelvis. Tumor of neck uterus involving body uterus and left ureter was revealed.

Results. Percutaneous paracentetic nephrostomy was performed for correction by hydronephrosis. Foreign body of urinary bladder was revealed by endoscopic examination.

Foreign body of urinary bladder was taken out during transurethral endoscopic examination. It was intrauterine contraceptive device.

Conclusion. The reason of incontinence was uterovesical fistula on account of dislocation intrauterine contraceptive device through the urinary bladder wall. X-ray therapy treating neck of the uterus tumor was predispositive factor resulting to this status.

Keywords: incontinence, uterovesical fistula, X-ray therapy, neck of the uterus tumor

Введение

Любые формы нарушения мочеиспускания резко снижают качество жизни, создают психологические проблемы, что может привести к разрушению семейных, рабочих связей, к социальной изоляции. Расстройства мочеиспускания, не угрожая жизни больных, вызывают тяжёлые физические и моральные страдания, обусловленные глубокой психической травмой, сексуальным конфликтом, развитием невроза и неврастении. Однако, наибольшие проблемы для пациентов создаёт недержание мочи. Недержание мочи – это состояние, при котором происходит непроизвольное выделение мочи, которое может быть выявлено визуально [2]. Недержание мочи остаётся актуальной проблемой в современной медицинской практике. Хорошо изучены факторы риска развития инконтиненции, что позволяет начать профилактику до развития симптомов. Недостаточная осведомлённость специалистов первичного звена не позволяет сформировать правильное отношение к болезни, а также оказать специализированную помощь [6]. Недержание мочи может быть подразделено на истинное и ложное. Ложное недержание мочи – непроизвольное выделение мочи без позывов на мочеиспускание. Оно может быть связано с врождёнными дефектами мочеточника, мочевого пузыря или мочеиспускательного канала. Приобретённые дефекты, ведущие к ложному недержанию мочи, как правило, связаны с травмой, в результате которой нарушается целостность мочевыводящих путей с последующим образованием мочевого свища, открывающихся на кожу, во влагалище или прямую кишку [1].

Цель – изучить причины миграции внутриматочного контрацептива в мочевой пузырь на примере рассмотренного клинического наблюдения.

Методика

Основной симптом пузырно-генитальных свищей – непроизвольное подтекание мочи из влагалища. По мере прогрессирования заболевания часто появляются жалобы на боли в области мочевого пузыря или влагалища. Они объясняются отложением мочевого камня в зоне свища. Обследование больной проводилось по следующей схеме: сбор анамнез и гинекологический осмотр; цистоскопия; УЗИ почек. Так же была проведена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с болюсным контрастированием. Мультиспиральная компьютерная томография выполнялась в два этапа. На первом этапе осуществляли сканирование брюшной полости и забрюшинного пространства. Поле обзора планировали от диафрагмы до лонного сочленения. На втором этапе проводили болюсное контрастное усиление с применением контрастного препарата с содержанием йода не менее 350 мг/мл. Контрастирующий агент вводили с помощью автоматического шприца-инъектора со скоростью 4-4,5 мл/сек. При контрастном исследовании изучали три фазы: кортико-медуллярную (артериальную); нефрографическую (паренхиматозную); экскреторную.

Магнитно-резонансная томография малого таза выполнялась в Ax, Sag, Cor проекциях. Импульсные последовательности SET1, T2 В1, T2 FS, DW1 (b = 0,800). Контрастное усиление не проводилось.

Описание клинического случая

В урологическую клинику СГМУ (урологическое отделение Смоленской областной клинической больницы) 23 января 2022 года поступила больная Т., 67 лет, с диагнозом: Обострение хронического цистита. Тотальное недержание мочи. Двусторонний гидронефроз.

На момент поступления больная предъявляла жалобы на частые и болезненные позывы на мочеиспускание, практически тотальное недержание мочи. Из анамнеза известно: подобные жалобы отмечает у себя в течение 2 месяцев. Около 30 лет тому назад у больной был диагностирован рак шейки матки, по поводу чего проводилась лучевая терапия. На момент проведения лучевой терапии в матке находилась внутриматочный контрацептив. При объективном обследовании: живот увеличен за счёт подкожной жировой клетчатки, при пальпации мягкий, безболезненный. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого определяется слева. При цистоскопии – ёмкость мочевого пузыря уменьшена до 80 мл. Слизистая оболочка гиперемирована, во многих местах инкрустирована солями. Ввиду малой ёмкости мочевого

пузыря и невозможности пациентки удерживать жидкость в мочевом пузыре более детальное исследование выполнить не удалось.

Выполнено УЗИ почек: правая почка – размеры: 124×71 мм; толщина паренхимы – 14 мм; лоханка – 32 мм; чашечки – 17 мм. Камней и объёмных образований нет. Левая почка – размеры: 110×50 мм; толщина паренхимы – 6 мм; лоханка – 32 мм; чашечки – 22 мм. Камней и объёмных образований нет.

Учитывая наличие двустороннего гидронефроза и повышение уровня креатинина крови до 212 мкмоль/л, 19.01.2022 пациентке выполнена чрескожная пункционная нефростомия справа. В последующем на фоне улучшения показателей азотистого обмена 26.01.2022 выполнена операция: трансуретральная цистолитэкстракция, удаление инородного тела (ВМК) из мочевого пузыря.

В последующем для верификации причины гидронефроза и выявления возможного прогресса рака шейки матки была выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза с болюсным контрастированием. По результатам обследования выявлено, что обе почки имеют нормальное положение и размеры. Почечная паренхима справа нормальной толщины и структуры. Слева – неравномерно истончена; пониженной плотности. Чашечно-лоханочная система слева расширена, значительно деформирована. Левый мочеточник на всём протяжении расширен до 10-20-30 мм. Мочевой пузырь чётко не дифференцируется. 4.03.2022 выполнена МРТ малого таза: шейка матки деформирована. В её проекции на фоне фиброза выявляется малоструктурный инфильтрат размерами 24×17×18 мм, тотально обтурирующий цервикальный канал и полость матки с инфильтрацией миометрия нижней трети матки. Левый мочеточник расширен до 12 мм, компримирован инфильтратом.

Обсуждение клинического случая

Особенности формирования и клинического течения мочепузырных свищей зависят в первую очередь от причин их возникновения. В зависимости от этиологии свищи можно разделить на две группы: травматические и воспалительные. Травматические пузырно-генитальные свищи, формирующиеся после акушерских и гинекологических операций, обусловлены тяжестью самой патологии и, следовательно, сложностью хирургического пособия. Пузырно-генитальные свищи воспалительной этиологии возникают вследствие гнойно-воспалительного процесса в малом тазу [3].

Отдельную группу составляют постлучевые свищи, возникающие вследствие проведенной лучевой терапии по поводу онкологических заболеваний органов малого таза. Лучевой патоморфоз характеризуется расстройством микроциркуляции в облучённых тканях, что является предрасполагающим фактором развития патологического соустья [4]. По результатам метаанализа 40,54% свищей являются следствием хирургического вмешательства; 58,91% – имеют постлучевой характер [7]. Несмотря на то, что урогенитальные свищи наиболее успешно лечатся хирургическим путём, некоторые вопросы остаются до конца не изученными. Это касается факторов риска рецидива свищей и функционального состояния нижних мочевых путей после восстановления свищей. По результатам исследования можно сделать вывод, что факторами риска рецидивирования свища является: размер свища (более 3 см); предыдущие вагинальные операции и облучение органов малого таза [8]. Оптимизация вышеуказанных факторов может положительно влиять на результаты хирургического закрытия фистулы путём улучшения трофики тканей, снижения воспалительной инфильтрации, а также адаптации уротелиального слоя к лучшим условиям регенерации [5].

Нарушения функций нижних мочевых путей предрасполагают к появлению у пациентов других проблем со здоровьем, вносят свой вклад в развитие депрессии и социальную изоляцию, служат причиной существенного сокращения активности пациента. Модель патогенеза может быть представлена следующим образом: психотравмирующий фактор (стресс в связи с постоянным подтеканием мочи) разной степени выраженности в совокупности с психосексуальными особенностями каждой отдельной женщины вызывают психоневрологические симптомы, в большей части случаев по психосоматическому типу. Нетрудно представить, что такое состояние служит причиной частых конфликтов в отношениях и семье, что в итоге приводит к социальной изоляции женщины, следствием которого оказывается физическая обособленность от общества [6]. Основным симптомом мочепузырно-генитальных свищей – непроизвольное подтекание мочи из влагалища. Этот симптом постоянен, хотя время его появления зависит от этиологических факторов. Так, если свищ возникает в результате травмы, то подтекание мочи начинается в первые дни после операции. А при трофических изменениях стенки мочевого пузыря оно бывает

отсроченным и зависит от характера и распространённости патологического процесса. Боль и зуд во влагалище – это результат постоянного воздействия мочи на слизистую оболочку, раздражения и инфицирования последней и, как следствие, развитие кольпита. Третий постоянный симптом пузырно-генитальных свищей – различные неврологические расстройства – от сравнительно небольшой неврастении, до выраженных психозов, причина которых как в самой патологии, так и в социальных аспектах этого тяжёлого страдания [3].

Лечение больных со сложными мочевыми свищами до настоящего времени остаётся крайне трудной задачей и осуществляется только оперативными методами. К сложным свищам принято относить постлучевые свищи; рецидивные свищи; свищи гигантских размеров; свищи с вовлечением кишечника. Не подлежат оперативному лечению только больные с рецидивом раковой опухоли [4]. В рассмотренном клиническом случае у пациентки свищ носил постлучевую природу. Так же у неё был диагностирован рецидив рака шейки матки. Ввиду чего хирургической коррекции свища она не подлежала.

Что явилось причиной образования пузырно-маточного свища? Лучевая терапия, проведенная по поводу рака шейки матки, могла явиться причиной образования патологического соустья между мочевым пузырём и маткой. А длительное нахождение в полости матки внутриматочного контрацептива поддерживало воспалительный процесс, что так же нарушало трофику тканей и способствовало развитию данного осложнения. Рецидив рака шейки матки вызвал компрессию обоих мочеточников, с последующим развитием двустороннего гидронефроза и хронической почечной недостаточности.

Заключение

Недержание мочи, по поводу чего пациентка обратилась к врачу, послужило поводом для углублённого обследования, что позволило диагностировать рецидив рака шейки матки. Наличие внутриматочного контрацептива явилось предрасполагающим фактором развития пузырно-маточного свища на фоне проведенной лучевой терапии по поводу рака шейки матки.

Литература (references)

1. Аляев Ю.Г., Григорян В.А., Гаджиева З.К. Расстройства мочеиспускания. – М: Литтера, 2006. – 207 с. [Aliaev Y.G., Grigogian V.A., Gadzhieva Z.K. *Rassstroystva mocheispuskaniya*. Derangements of urination. – Moscow: Littera, 2006. – 207 p. (in Russian)]
2. Давидов М.И., Лядов А.А. Инородное тело мочевого пузыря – внутриматочный контрацептив // Урология. – 2021. – №2. – С. 82-85. [Davidov M.I., Lyadov A.A. *Urologiia*. Urology. – 2021. – №2. – С. 82-85 (in Russian)]
3. Краснопольский В.И. Буянова С.Н. Генитальные свищи. – М: Медицина, 1994. – 220 с. [Krasnopolskiy V.I., Buyanova S.N. *Genitalnie svishi*. Genital fistulas. – Moscow: Medicina, 1994. – 220 p. (in Russian)]
4. Лоран О.Б., Синякова Л.А., Серёгин А.В., Твердохлебов Н.Е. Оперативное лечение больных со сложными мочевыми свищами // Урология. – 2010. – №5. – С.76-79. [Loran O.B., Siniakova L.A., Seriojin A.V., Tverdochlebov N.E. *Urologiia*. Urology. – 2010. – №5. – С. 76-79. (in Russian)]
5. Медведев В.Л., Опольский А.М., Горбань Н.А., Коган М.И. Морфологический анализ структуры парасвищевых тканей у пациенток с пузырно-влагалищными свищами при местном внутритканевом применении аутоплазмы, обогащённой тромбоцитами // Урология. – 2021. – №1. – С. 21-27. [Medvedev V.L., Opolskiy A.M., Gorban N.A., Kogan M.I. *Urologiia*. Urology. – 2021. – №1. – С. 21-27. (in Russian)]
6. Сазонов Н.А., Киселёва М.Г., Гаджиева З.К., Гвоздев М.Ю. Недержание мочи у женщин и его влияние на качество жизни // Урология. – 2022. – №2. – С. 136-139. [Sazonov N.A., Kiseleva M.G., Gsdzhieva Z.K., Gvozdev M.Yu. *Urologiia*. Urology. – 2022. – №1. – С. 21-27. (in Russian)]
7. Тихонова Л.В., Касян Г.Р., Пушкарь Д.Ю., Григорьев Н.А. Систематический обзор современной русскоязычной литературы по урогенитальным свищам у женщин // Урология. – 2020. – №6 – С. 137-141. [Tikhonova L.V., Kasyan G.R., Pushkar D.Yu., Grigoriev N.A. *Urologiia*. Urology. – 2020. – №6. – С. 137-141. (in Russian)]
8. Тихонова Л.В., Касян Г.Р., Строганов Р.В. и др. Диагностические номограммы в лечении урогенитальных свищей // Урология. – 2021. – №1. – С. 13-20 [Tikhonova L.V., Kasyan G.R., Stroganov A.V.i dr. *Urologiia*. Urology. – 2021. – №1. – С. 13-20. (in Russian)]

Информация об авторах

Гринёв Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: grinev_av@mail.ru

Сафонов Дмитрий Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Safonovdm66@mail.ru

Николаев Сергей Иванович – кандидат медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nikolsi@list.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.43

3.1.19 Эндокринология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.13 EDN: FCHXUV

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ПРОБЛЕМЫ ЙОДОДЕФИЦИТА В СТРАНАХ ЦЕНТРАЛЬНО-АЗИАТСКОГО РЕГИОНА© Самиева Ш.Т.^{1,2}, Иноятова Н.А.²¹Медицинский центр Исполнительного аппарата Президента РТ, Таджикистан, 734025, Душанбе, ул. С. Гани, 4²Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Таджикистан, 734025, Душанбе, пр. Рудаки, 139*Резюме*

Цель. Провести сравнительный анализ частоты встречаемости и характеристик течения йододефицитных заболеваний у детей и подростков в Центрально-Азиатском регионе.

Методика. Была изучена встречаемость заболеваний щитовидной железы, связанных с йододефицитными состояниями, за период с 2016 по 2020 гг. в Республике Таджикистан. Использовались официальные данные ежегодных отчётов Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. Описаны территориальные и другие особенности распространения йододефицитных заболеваний в Центрально-Азиатском регионе (Узбекистан, Кыргызстан, Казахстан), а также влияние ожирения и связанных с ним состояний на функцию щитовидной железы.

Результаты. Частота встречаемости йододефицитных заболеваний в республиках Казахстан, Узбекистан, Кыргызстан, и Таджикистан составила 32,5%; 28,6%; 5,2% и 3,2% соответственно. Полученные данные показывают высокую распространённость йододефицитных состояний в регионе, а также значительное ухудшение состояния больных, на фоне ожирения и атеросклероза, за счёт снижения функции щитовидной железы у лиц с недостатком йода.

Заключение. Учитывая большую распространённость неинфекционных заболеваний, а именно сердечно-сосудистых и ожирения, которые отягощаются на фоне ИДЗ, необходимо проведение дополнительных исследований для того, чтобы установить особенности течения сочетанной патологии и ее взаимного влияния. Инициация дальнейших исследований в этом направлении должны будут решить данную проблему.

Ключевые слова: йододефицитные состояния, зоб, щитовидная железа, Центрально-Азиатский регион

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE STATE OF THE PROBLEM OF IODINE DEFICIENCY IN THE COUNTRIES OF THE CENTRAL ASIAN REGIONSamieva Sh.T.^{1,2}, Inoyatova N.A.²¹Medical Center of the Executive Office of the President of the Republic of Tajikistan, 4, St. S. Gani, 734025, Dushanbe, Tajikistan²Avicenna Tajik State Medical University, 139, Rudaki Ave., 734025, Dushanbe, Tajikistan*Abstract*

Objective. Conduct a comparative analysis of the incidence and characteristics of the course of iodine deficiency diseases in children and adolescents in the Central Asian region.

Methods. The incidence of thyroid diseases associated with iodine deficiency conditions was studied for the period from 2016 to 2020 in the Republic of Tajikistan. Official data from the annual reports of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan were used. Territorial and other features of the spread of iodine deficiency diseases in the Central Asian region (Uzbekistan, Kyrgyzstan, Kazakhstan), as well as the impact of obesity and related conditions on thyroid function.

Results. The incidence of iodine deficiency diseases in the Republics of Kazakhstan, Uzbekistan, Kyrgyzstan, and Tajikistan was 32.5%; 28.6%; 5.2% and 3.2% respectively. The data obtained show a

high prevalence of iodine deficiency conditions in the region, as well as a significant deterioration in the condition of patients, against the background of obesity and atherosclerosis, due to a decrease in thyroid function in people with iodine deficiency.

Conclusion. Given the high prevalence of non-communicable diseases, namely cardiovascular and obesity, which are aggravated against the background of IDD, additional studies are needed in order to establish the features of the course of comorbidity and its mutual influence. The initiation of further research in this direction will have to solve this problem.

Keywords: iodine deficiency states, goiter, thyroid gland, Central Asian region

Введение

Центрально-Азиатский регион, ввиду своего географического положения, представляет собой область с недостаточным содержанием йода в пище и в воде [7, 8]. Ежегодно публикуются новые исследования эндокринологов Узбекистана, Таджикистана, Киргизии и Казахстана, результаты, которых показывают высокую встречаемость патологии щитовидной железы у жителей Центрально-Азиатского региона [6, 9, 10, 15]. Особую обеспокоенность вызывает высокая встречаемость йододефицитных состояний среди лиц детского возраста [1, 5, 10]. Несмотря на проведение многочисленных исследований по отдельным местностям, работы, посвящённые изучению общего состояния проблемы в Центрально-Азиатском регионе, как в едином географическом пространстве отсутствуют [3, 4]. Между тем страны региона и их население имеют тесные связи, в том числе отмечается активная миграция из страны в страну [14].

После распада СССР, страны Центрально-Азиатского региона в полной мере ощутили на себе последствия недостаточного потребления йода [2, 15]. Большая часть мероприятий по профилактике йододефицитных состояний была либо свёрнута, либо же проводилась в недостаточной мере. Это послужило причиной резкой вспышки неинфекционной заболеваемости щитовидной железы в регионе и ухудшения качества жизни людей [1, 7, 8]. Несмотря на различные программы по йодированию соли, разработанные и принятые правительствами стран Центральной Азии в последние десятилетия, вспышки йододефицитных состояний отмечаются время от времени в отдельных регионах среднеазиатских стран [3, 14].

В этой связи актуальным является проведение сравнительного анализа встречаемости йододефицитных состояний в Центрально-Азиатских республиках.

Цель исследования – провести сравнительный анализ частоты встречаемости и характеристик течения йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) в Центрально-Азиатском регионе у детей и подростков.

Методика

Изучена встречаемость заболеваний щитовидной железы, связанных с йододефицитными состояниями, за период с 2002 по 2021 гг. в Республике Таджикистан. Использовались официальные данные ежегодных отчётов Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. Изучались дополнительные характеристики (наличие сопутствующих заболеваний, пол, возраст и т.д.), был проведён сравнительный анализ с данными других стран Центральной Азии (Узбекистан, Казахстан, Кыргызстан). Статистическая обработка и математический анализ проводились с помощью программы Statistica 8.0, Excel 2017.

Результаты исследования и их обсуждение

Республика Узбекистан является одним из лидеров в Центральной Азии, как по населению, так и по распространённости патологии щитовидной железы. В настоящее время в Узбекистане не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску развития йододефицитных заболеваний щитовидной железы [7]. Согласно исследованию, после 2015 г., когда в стране была принята программа массовой профилактики йододефицитных заболеваний,

более чем у 2/3 населения страны клинические и лабораторные показатели дефицита йода обнаружены не были. Изучение основного показателя, свидетельствующего об уровне потребления йода в организме – содержание данного элемента в моче, показывает нормальные значения йодурии (100-300 мкг/л) у 77% населения [8].

Сравнивая ситуацию в Узбекистане, по распространённости зоба среди наиболее уязвимой группы населения, детей и подростков, специалисты отмечают значительный прогресс по сравнению с показателями за 1998 и за 2016 гг. Если по данным 1998 г. среди 26257 детей йододефицитные состояния были обнаружены у 72,8% обследованных (I степень зоба у 59,1%, II степень – у 13,8% обследованных детей), то в 2016 г. лишь 28,6% детей страдали данной патологией (I степень – 20,5%, II степень – 7,9%) [7, 8].

Интересные данные получены в ходе исследования, проведённого узбекскими специалистами в 2020 году [16]. Сопутствующий атеросклероз артерий был выражен у местных жителей и представителей узбекской национальности по-разному. Морфофункциональное состояние щитовидной железы, поражённых атеросклерозом сосудов и сердца имели значительно худшее состояние у лиц узбекской национальности. Это исследование подтверждает сразу два вывода, относительно заболеваемости эндемическим зобом: во-первых, наследственность и принадлежность к определённым национальным группам играет важную роль в течение заболевания, а во-вторых, наличие эндемического зоба значительно усугубляет воздействие ожирения и, соответственно атеросклероза на человеческий организм.

Подтверждением взаимного влияния патологии щитовидной железы и ожирения можно считать результаты патоморфологического исследования тканей при внезапной коронарной смерти [13]. Основываясь на результатах изучения 50 случаев, авторы делают чёткие выводы о влиянии атеросклеротических поражений коронарных артерий на снижение функции щитовидной железы.

Касательно состояния проблемы в Республике Казахстан, было отмечено, что подавляющее большинство исследований посвящено состоянию йододефицита в Западно-Казахстанской области, так как именно там патология выражена наиболее широко. Распространённость заболеваний среди детского и взрослого населения достигает 50-60% [3, 4, 10-12].

Частота встречаемости одного из главных маркеров йододефицита – тиреомегалии в Западно-Казахстанской области составляла 32,5% (2016 год), что является показателем тяжёлой ситуации [3]. Особенно печально, что такие результаты были получены в ходе продольного исследования детей в возрасте от 6 до 12 лет, контингенте, наряду с беременными женщинами, наиболее уязвимом к воздействию йододефицита.

Также были получены результаты, доказывающие влияние добычи нефти и газа на тяжесть течения йододефицитных состояний у детей [10]. Отмечено, что в регионах нефтегазовой промышленности содержание в волосах детей марганца, бора, ванадия и кремния намного выше, чем на благополучных территориях. Эти элементы могут служить конкурентами йода в формировании жизненно-важных химических связей в детском организме.

В Кыргызстане ситуация с потреблением йода населением также вызывает опасения. Несмотря на то, что по данным исследований, частота встречаемости йододефицитных состояний снизилась с 52% в 1998 г. до 5,2% в последние годы, до настоящего времени свыше 60% кыргызских семей потребляют недостаточное количество йодсодержащей соли. Продолжает вызывать серьёзные опасения низкое содержание йода в моче у беременных женщин в стране [14].

Что касается ситуации в Республике Таджикистан, то нами были проанализированы статистические данные по городу Душанбе за период с 2002 по 2021 гг. Численность обследованных, в среднем, составила 83065 ± 8768 . Из них среднее количество лиц с выявленным увеличением щитовидной железы составило 8432 ± 2035 .

Данные были проанализированы ретроспективно по результатам медицинских ежегодных медицинских осмотров детских садов и школ в городе Душанбе (рис. 1).

На представленном рисунке наглядно продемонстрировано, что наибольший скачок эндемического зоба у детей и подростков отмечался в 2004 году и составил 40,9%. Однако, далее происходило планомерное снижение заболеваемости эндемическим зобом в последующие десятилетия. Необходимо отметить, что за последние 5 лет (с 2017 по 2021 гг.), частота встречаемости заболевания находится на минимальном уровне, и в среднем, составляет 2,02% (доверительный интервал от 1,3 до 3,2%).

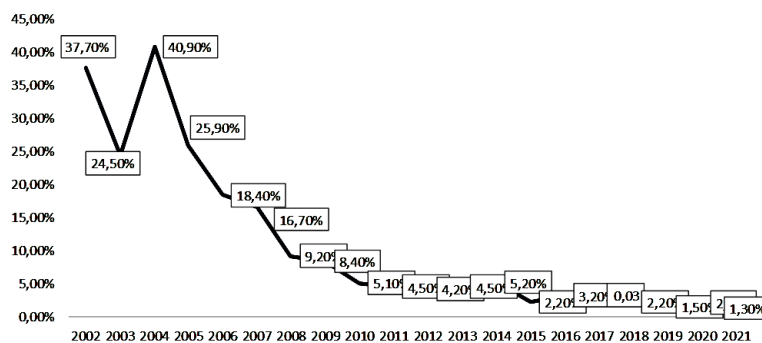


Рис. 1. Частота встречаемости эндемического зоба у детей и подростков за период с 2002 по 2021 г. в Душанбе

Таким образом, анализ распространённости йододефицитных заболеваний щитовидной железы в Центральном-Азиатском регионе выявил следующее процентное соотношение, которое представлено на рис. 2.

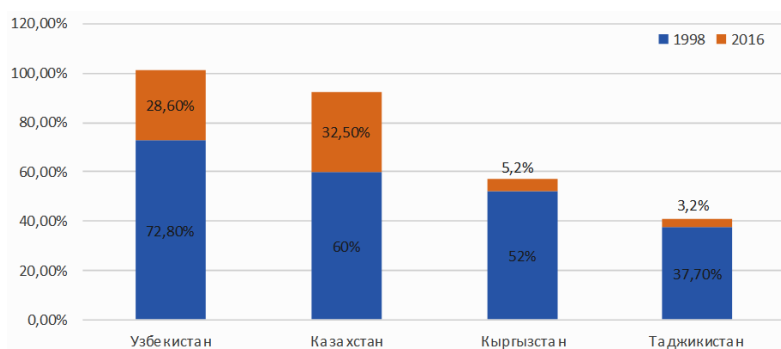


Рис. 2. Частота встречаемости йододефицитных заболеваний в Центральном-Азиатском регионе

Анализ данных рисунка свидетельствует о преобладании удельного веса йододефицитных заболеваний в республиках Казахстан и Узбекистан. Между тем в Кыргызстане и Таджикистане отмечается минимальное процентное соотношение частоты встречаемости ЙДЗ. Возможно, это связано с численностью населения в данных республиках. Как известно, наибольшая численность населения представлена в Республике Узбекистан и составляет более 35,6 млн., несмотря на то что в Республике Казахстан население в 2 раза меньше 18,7 млн. по статистическим данным на 2016 год, частота заболеваемости составила 32,5%, что на 1,1 раза (28,6%) больше, чем в Узбекистане. Население Таджикистана и Кыргызстана составляет 9,5 млн. и 6,6 млн. соответственно, поэтому отмечается лучшая динамика снижения частоты встречаемости ЙДЗ.

Однако в процессе анализа встречаемости ЙДЗ во всех Центральном-Азиатских республиках отмечается устойчивая динамика снижения частоты встречаемости ЙДЗ, что в значительной степени связано со своевременностью принятия решений по профилактике ЙДЗ на государственном уровне. Именно поэтому первой республикой, принявшей закон «О йодировании соли» была Республика Кыргызстан в 2000 г., далее Республика Таджикистан в 2002 г., Республика Казахстан в 2003 г. и Республика Узбекистан в 2007 г. Наибольшая продолжительность популяционной профилактики более 20 лет наблюдается в республиках Кыргызстан и Таджикистан именно этим можно объяснить минимальный процент частоты встречаемости ЙДЗ.

Таким образом, можно с уверенностью говорить о том, что несмотря на все усилия правительств стран Центральной Азии, проблема йододефицита продолжает оставаться крайне актуально для населения республик [4, 5, 7]. В связи с ежегодным увеличением лиц с ожирением на территории Республики Таджикистан, требуется проведения дополнительных клинических исследований, для выявления особенностей взаимного влияния патологии щитовидной железы и ожирения друг на друга. Дальнейшие изыскания в этом направлении должны помочь разработать оптимальные методы диагностики и лечения данной сочетанной патологии.

Заключение

Наибольшая частота встречаемости ЙДЗ отмечается в республиках Казахстан и Узбекистан. Во всех странах Центрально-Азиатского региона проводится массовая профилактика, что привело к значительному снижению частоты встречаемости ЙДЗ среди детей и подростков. В данном регионе учтена важность ЙДЗ и своевременно приняты нормативно-правовые документы в борьбе с ними. Поэтому учитывая большую распространенность неинфекционных заболеваний, а именно сердечно-сосудистых и ожирения, которые отягощаются на фоне ЙДЗ, необходимо проведение дополнительных исследований для того, чтобы установить особенности течения сочетанной патологии и ее взаимного влияния. Инициация дальнейших исследований в этом направлении должны будут решить данную проблему.

Литература (references)

1. Алиев С.У., Яркуллова Ю.М. Особенности течения диффузно-токсического зоба у жителей Республики Узбекистан // *Science Time*. – 2019. – № 1 (61). – С. 65-67. [Aliyev S.U., Yarkulova Yu.M. *Science Time*. *Science Time*. – 2019. – N 1 (61). – P. 65-67. (in Russian)]
2. Алимova И.Л., Романкова Т.М., Пашинская Н.Б., Нестеров Е.Г. Проблема йодного дефицита на территории Смоленской области: прошлое и настоящее // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2012. – Т. 11, №2. – С. 36-39. [Alimova I.L., Romankova T.M., Pashinskaya N.B., Nesterov Ye.G. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. – 2012. – V. 11, N 2. – P. 36-39. (in Russian)]
3. Батырова Г.А. и др. Распространенность тиреоидомегалии в Западно-Казахстанской области по данным ультразвукового исследования щитовидной железы // *Вестник Казахского национального медицинского университета*. – 2016. – № 4. – С. 419-423. [Batyrova G.A. i dr. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. – 2016. – N 4. – P. 419-423. (in Russian)]
4. Батырова Г.А., Кудабаева Х.И., Базаргалиев Е.Ш. Частота зоба среди детей 6-12 лет Западно-Казахстанской области Республики Казахстан // *Актуальные вопросы современной медицины*. – 2016. – С. 46-47. [Batyrova G.A., Kudabayeva Kh.I., Bazargaliyev Ye.Sh. *Aktual'nyye voprosy sovremennoy meditsiny*. *Topical issues of modern medicine*. – 2016. – P. 46-47. (in Russian)]
5. Иноятова Н.А., Мусоев А.А., Нуриддинова Р.Т. Распространённость избыточной массы тела и ожирения среди детей и подростков на примере гг. Душанбе и Вахдат // *Здравоохранение Таджикистана*. – 2017. – № 3. – С. 79-83. [N.A. Inoyatova, A.A. Musoyev, R.T. Nuriddinova *Zdravookhraneniye Tadjikistana*. *Health of Tajikistan*. – 2017. – N 3. – P. 79-83. (in Russian)]
6. Иноятова Н.А., Самиева Ш.Т. Роль дефицита йода в развитии доброкачественных образований в щитовидной и молочных железах // *Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук*. – 2018. – № 4. – С. 89-95. [N.A. Inoyatova, Sh.T. Samiyeva *Izvestiya Akademii nauk Respubliki Tadjikistan. Otdeleniye biologicheskikh i meditsinskikh nauk*. *Proceedings of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan. Department of Biological and Medical Sciences*. – 2018. – N 4. – P. 89-95. (in Russian)]
7. Исмаилов С.И., Рашитов М.М. Прогресс в области профилактики йододефицитных заболеваний в Республике Узбекистан (1998-2016) // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 20-24. [Ismailov S.I., Rashitov M.M. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. *Clinical and experimental thyroidology*. - 2016. – V. 12, N 3. – P. 20-24. (in Russian)]
8. Исмаилов С.И., Рашитов М.М. Результаты эпидемиологических исследований распространенности йододефицитных заболеваний в Республике Узбекистан // *Международный эндокринологический журнал*. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 197-201. [Ismailov S. I., Rashitov M. M. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal*. *International Journal of Endocrinology*. – 2017. – V. 13, N 3. – P. 197-201. (in Russian)]
9. Каримова М.М., Исмаилов С.И. Динамика количества и объема хирургических операций узловых форм зоба в условиях йодообеспеченности (1984-1990) и йододефицита (1999-2005) в Узбекистане // *Вестник современной клинической медицины*. – 2019. – Т. 12, № 6. – С. 28-33. [Karimova M.M., Ismailov S.I. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. *Bulletin of modern clinical medicine*. – 2019. – V. 12, N 6. – P. 28-33. (in Russian)]
10. Кудабаева Х.И. и др. Роль дисбаланса микроэлементов в развитии эндемического зоба у школьников нефтегазоносных районов Западного региона Республики Казахстан // *Микроэлементы в медицине*. –

2016. – Т. 17, № 2. – С. 36-44. [Kh.I. Kudabayeva i dr. *Mikroelementy v meditsine*. Microelements in medicine. – 2016. – V. 17. – N 2. – P. 36-44. (in Russian)]
11. Кудабаяева Х.И. и др. Оценка йодообеспечения населения Западного Казахстана по данным йодурии // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 3. – С. 251-254. [Kudabayeva Kh.I. i dr. *Gigiyena i sanitariya*. Hygiene and sanitation. – 2016. – V. 95, N 3. – P. 251-254. (in Russian)]
12. Нуфтиева А.И. и др. Оценка содержания йода в пищевой соли, употребляемой населением в Западном регионе Казахстана // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2017. – № 3. – С. 376-379. [Nuftiyeva A. I. i dr. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta*. Bulletin of the Kazakh National Medical University. – 2017. – N 3. – P. 376-379. (in Russian)]
13. Саиджанова Ф.Л., Раззаков Б.Ю., Маматалиева М.А., Асранов С.А. Морфометрические параметры сердца при внезапной коронарной смерти в эндемических очагах зоба // Архив исследований. – 2021. – №7. – С. 370-375. [Saidzhanova F.L., Razzakov B.Yu., Mamataliyeva M.A., Asranov S.A. *Arkhiv issledovaniy*. Research archive. – 2021. – N 7. – P.370 -375. (in Russian)]
14. Султаналиева Р.Б., Бейшекеева Г.И., Герасимов Г.А. Оценка обеспечения питания йодом беременных и кормящих женщин в Кыргызстане // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2016. – Т.12, №1. – С. 34-37. [Sultanaliyeva R.B., Beyshekeyeva G.I., Gerasimov G.A. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. Clinical and experimental thyroidology. – 2016. – V. 12, N 1. – P. 34-37. (in Russian)]
15. Федак И.Р., Трошина Е.А. Проблема дефицита йода в Российской Федерации и пути ее решения в ряде стран мира. Проблемы Эндокринологии. – 2007. – № 53(5). – С. 40-48. [Fedak I.R., Troshina Ye.A. *Problema defitsita yoda v Rossiyskoy Federatsii i puti yeye resheniya v rade stran mira*. Problemy *Endokrinologii*. Problems of Endocrinology. – 2007. – N 53(5). – P. 40-48. (in Russian)]
16. Шакиров С.А., Маматалиев А.Р., Турсунов Б.К. Развитие атеросклероза в эндемических очагах зоба Ферганской долине // Экономика и социум. – 2020. – № 7. – С. 511-518. [Shakirov S.A., Mamataliyev A.R., Tursunov B.K. *Ekonomika i sotsium*. Economics and society. – 2020. – N 7. – P. 511-518. (in Russian)]

Информация об авторах

Самиева Шахноза Тимуровна – врач-эндокринолог Медицинского центра Исполнительного аппарата Президента РТ, соискатель кафедры эндокринологии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино. E-mail: shaha4ka-92@mail.ru

Иноятова Нигина Азизовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино. E-mail: diabet_rda@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.993.12

3.1.22 Инфекционные болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.14 EDN: DTKQID

АМЕБИАЗ: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ПОРАЖЕНИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)© Глуткина Н.В.¹, Кулага Е.Я.², Зинчук Вл.В.²¹Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80²Гродненская университетская клиника, Республика Беларусь, 230030, Гродно, бул. Ленинского Комсомола, 52*Резюме*

Цель. Провести анализ клинического случая диагностики амебиоза при различных формах поражения.

Методика. Авторы наблюдали пациента с редким случаем развития амебиоза при различных формах поражения. Проанализированы особенности постановки диагноза этой нозологической формы.

Результаты. Представлен клинический случай сложности постановки диагностики амебиоза при различных формах поражения. Пациент получал специфическое лечение по поводу пневмонии, однако, в связи с неэффективностью от проводимой терапии для продолжения лечения был переведен в пульмонологическое отделение Гродненской университетской клиники. После проведенного обследования был выставлен диагноз: Амебиоз. Амебный абсцесс правой доли печени. Амебные абсцессы легких. Состояние после лапароскопии, вскрытия, санации, дренирования абсцесса правой доли печени. Острые жидкостные скопления в брюшной полости и малом тазу. Состояние после лапароскопии, санации, дренирования абсцесса печени, жидкостных скоплений брюшной полости и малого таза. Двухсторонняя полисегментарная деструктивная пневмония. Двухсторонний гидроторакс. ДН I.

Заключение. На основании приведенного примера данного клинического случая демонстрируется сложности постановки диагностики амебиоза при различных формах поражения.

Ключевые слова: диагностика, амебиоз, абсцесс, пневмония

AMEBIASIS: FEATURES OF DIAGNOSIS IN VARIOUS FORMS OF LESION (CLINICAL CASE)Glutkina N.V.¹, Kulaga E.Ya.², Zinchuk V.V.²¹Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus²Grodno University Clinic, Boulevard Leninsky Komsomol, 52, 230030, Grodno, Republic of Belarus*Abstract*

Objective. To analyze a clinical case of amoebiasis diagnosis in various forms of lesion.

Methods. The authors observed a patient with a rare case of amoebiasis in various forms of lesion. The features of the diagnosis of this nosological form are analyzed.

Results. A clinical case of the complexity of the diagnosis of amoebiasis in various forms of lesion is presented. The patient received specific treatment for pneumonia, however, due to the ineffectiveness of the therapy, he was transferred to the pulmonology department of the Grodno University Clinic to continue treatment. After the examination, the diagnosis was made: Amoebiasis. Amoebic abscess of the right lobe of the liver. Amoebic lung abscesses. The condition after laparoscopy, autopsy, sanitation, drainage of the abscess of the right lobe of the liver. Acute fluid accumulations in the abdominal cavity and pelvis. Condition after laparoscopy, sanitation, drainage of liver abscess, fluid accumulations of the abdominal cavity and a pelvis. The condition after laparoscopy, sanitation, drainage of liver abscess, fluid accumulations of the abdominal cavity and pelvis. Destructive pneumonia of both lungs. Double-sided hydrothorax. Respiratory Failure I.

Conclusion. Based on the given example of this clinical case, the difficulties of diagnosing amoebiasis in various forms of lesion are demonstrated.

Keywords: diagnostics, amebiasis, abscess, pneumonia

Введение

Амебиоз – протозойное заболевание человека с фекально-оральным механизмом передачи, вызываемое вегетативной формой *Entamoeba histolytica*, характеризующееся язвенным поражением кишечника, умеренно выраженной интоксикацией, рецидивирующим и хроническим течением и возможными внекишечными осложнениями в виде абсцессов печени, головного мозга, лёгких и других органов [3].

Клиническая картина амебиоза может быть полиморфна, и заболевание представляет определенные трудности в диагностике, в связи с тем, что в клинической практике нередко встречаются случаи сочетания амебиоза с другими острыми кишечными инфекциями и другими инфекционными болезнями [5]. Амебами инфицировано до 10% мировой популяции [1]. 480 млн. людей в мире являются носителями данного возбудителя, следует отметить, что у 48 млн. из них развивается колит и внекишечные абсцессы, а у 40-100 тыс. заболевших наступает летальный исход [3]. Внекишечный амебиоз составляет около 10% от всех случаев амебиоза. В результате проникновения амеб из подслизистого слоя кишки в кровеносное русло возникают метастатические септические очаги поражения в различных органах (абсцесс в печени, реже – в легких, головном мозге, почках, поджелудочной железе) [8].

Цель исследования – провести анализ клинического случая диагностики амебиоза при различных формах поражения.

Методика

Авторы наблюдали пациента с редким случаем развития амебиоза при различных формах поражения. Проанализированы особенности постановки диагноза этой нозологической формы.

Описание клинического случая

Пациент М. (59 лет) поступил в марте 2022 г, в отделение пульмонологии учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» с диагнозом: внегоспитальная левосторонняя нижнедолевая пневмония, дыхательная недостаточность I. При поступлении пациент предъявлял жалобы: повышение температуры тела до 37.5°C в вечернее время, сопровождающееся ознобом, потливостью, одышку при физической нагрузке, сухой кашель, общую слабость, снижение работоспособности, периодическую тяжесть в эпигастрии. Анамнез заболевания: заболел остро, после переохлаждения, когда появились вышеперечисленные жалобы. Лечился амбулаторно самостоятельно. Находился на стационарном лечении по месту жительства.

Получал лечение: гепарин, омепразол, фамотидин, дексаметазон, витамин С, инфузионная терапия, левофлоксацин, цефтриаксон, эссенцикапс, оксигенотерапия, гипотензивная терапия, прон-позиция. В течении нескольких дней с учетом снижения SpO₂-91-92% получал ингаляции увлажненным кислородом потоком до 6 л/мин. С учетом неэффективности проводимой терапии для продолжения лечения переведен в пульмонологическое отделение Гродненской университетской клиники.

При поступлении пациенту было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних органов в брюшной полости, в малом тазу и межпечевом пространстве определяется умеренное количество свободной жидкости. Печень: Контуры неровные. КВР правой доли 200 мм, толщина левой доли 92 мм. Структура неоднородна, мелкозернистая. Эхогенность диффузно повышена. Сосудистый рисунок обеднен. Очаговые образования: по висцеральному контуру определяется тканевое неоднородное образование размером 117x66 мм. Подкапсульно, на уровне выше описанного образования, лоцируется жидкостная вытянутой формы структура размером 85x25 мм (гематома). Внутривенные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь: сокращен. Воротная вена 12 мм, холедох 5 мм. Диаметр брюшного отдела аорты 21 мм. Поджелудочная

железа: осмотру не доступна. С учетом данных УЗИ, клинической картины пациенту было выполнено компьютерная томография органов брюшной полости с ангиопрограммой.

Рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки (рис. 1): В обоих легких определяются множественные периваскулярные узелки, узлы и полостные структуры, мах в S6 левого легкого субплеврально 35×40 мм с неровными внутренними контурами с подходящей к ней ветвью S6. В S5 правого легкого, язычковых сегментах и S8 левого легкого субплеврально определяются зоны консолидации, на их фоне бронхи проходимы. Трахея и крупные бронхи без видимых сужений. Корни легких не расширены. Увеличенных внутригрудных л/узлов не выявлено. В наддиафрагмальной клетчатке справа узелок 7 мм. Свободная жидкость в плевральных полостях не определяется.

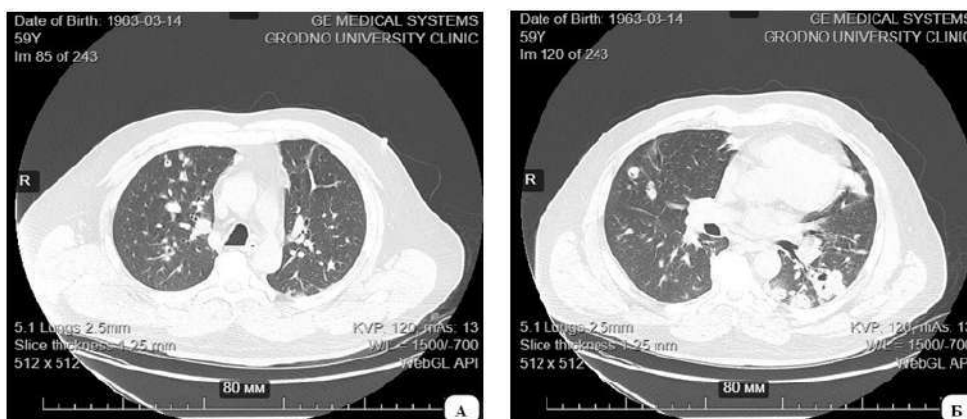


Рис. 1. Рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки (А, Б).

Была выполнена рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости с контрастным усилением: на видимом уровне контуры печени деформированы на уровне S4 сегмента за счет неоднородного гиподенсивного образования 67×99 мм неправильной формы, на этом же уровне гиподенсивная жидкостная структура 31×45 мм. По контуру S3 печени ограниченная жидкость толщиной до 17 мм. В S4, S5, S8 печени определяется структура жидкостной плотности со множественными перегородками, накапливающими контрастный препарат, сечением 80×112 мм. По переднему контуру печени определяются участки скопления жидкости 47×83 мм, 21×71 мм – ограниченные подпаянными участками висцерального листка брюшины участки жидкости? подкапсульные жидкостные структуры? (рис. 2).

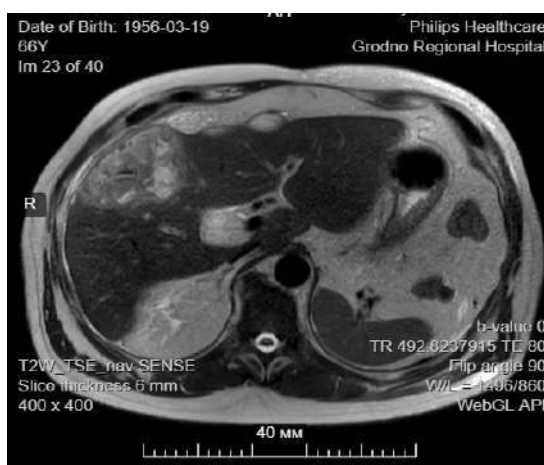


Рис. 2. Рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости с контрастным усилением

Ниже печени по правому боковому карману брюшной полости, по ходу тонкой кишки, в межпетлевом пространстве определяется жидкость мах сечением 43 мм. Клетчатка брюшной полости уплотнена. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь с

однородным жидкостным содержимым, стенка не утолщена, рентгенпозитивных конкрементов не выявлено. Поджелудочная железа не увеличена, структура дольчатая, контуры четкие. Селезенка обычной формы, контуры ее ровные, четкие, структура и плотность паренхимы не изменена.

Надпочечники обычной формы и размеров, однородной структуры. Правая почка обычной формы, имеет четкие, ровные контуры, паренхима без убедительных данных за наличие плотностных изменений. Чашечно-лоханочная система не расширена, конкременты не обнаружены. Паранефральная клетчатка – без особенностей. Левая почка эктопирована, расположена на уровне L4-S5; обычной формы, имеет четкие, ровные контуры, паренхима без убедительных данных за наличие плотностных изменений. Чашечно-лоханочная система не расширена, конкременты не обнаружены. Имеется неполное удвоение в виде двух лоханок, которые на уровне лоханочно-мочеточникового сегмента соединяются в один мочеточник, ворота почки развернуты кпереди и кнаружи. Паранефральная клетчатка – без особенностей. Мочевой пузырь умеренного наполнения, содержимое однородно, обычной плотности, толщина стенки обычная. Предстательная железа с ровными, четкими контурами, 46×50 мм. Семенные пузырьки – без особенностей. В пузырьно-прямокишечном пространстве скопление жидкости 34×36 мм. Увеличенные лимфоузлы на уровне исследования не определяются, однако увеличено количество брыжеечных лимфоузлов. Костно-деструктивных изменений не выявлено. В большой ягодичной мышце справа участок пониженной плотности 23×53 мм – воспалительные изменения (абсцесс).

Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости (рис. 3а, б, в, г): Печень правильной формы, размер правой доли по среднеключичной линии до 195 мм, левой доли до 75 мм, в 5 сегменте имеется неправильной округлой формы неоднородное жидкостное образование с ИКД 0,3-0,7, с тонкими стенками, с множественными тонкими перегородками, частично сходящимися к центральной части, размером до 104 на 71 на 106 мм; в остальном без очаговой патологии; внутрипечёночные желчные протоки не расширены; желчный пузырь до 19 мм шириной, без чётких контуров, со стенкой равномерной толщины (умеренно отёчна); в просвете уровень более густой неоднородной жидкости, без явно видимых конкрементов. Холедох не расширен, до 4 мм диаметром, без видимых дополнительных образований в просвете. Воротная вена до 11 мм диаметром. По передне-нижней поверхности печени на уровне образования (до 79 на 38 на 96 мм) и по поверхности 4 сегмента (до 72 на 18 на 38 мм) имеется два подкапсульных скопления неоднородной жидкости с ИКД около 0,5-0,6 (воспалительного характера), без признаков продуктов распада крови. Расстояние от поверхности кожи до края образования в печени около 40 мм, до края подкапсульного образования около 25 мм. Поджелудочная железа обычно расположена, с чёткими, неровными контурами, без очаговой патологии; головка – 20,5; тело – 19,5; хвост – 21,5 мм. Вирсунгов проток не расширен. Паранефральная клетчатка не изменена.

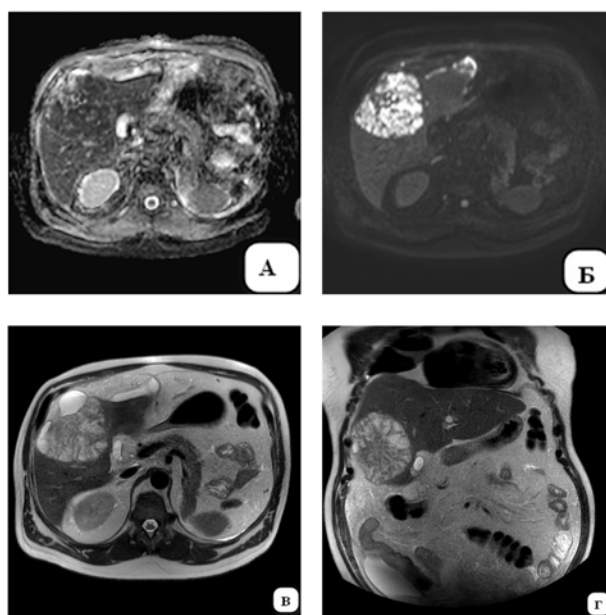


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости А-Г

Учитывая жалобы, данные методов исследования пациент для дальнейшего лечения, был переведен в хирургическое отделение с диагнозом: Абсцесс правой доли печени. Паразитарная киста печени с абсцедированием? Полисегментарная двухсторонняя полисегментарная

деструктивная пневмония (септическая), тяжелое течение. ДН2. Артериальная гипертензия 2 риск 4 Н1. Воспалительный инфильтрат мягких тканей правой ягодичной области.

Пациенту была выполнена санация и дренирование абсцесса: при ревизии брюшной полости выявлен по правому боковому каналу рыхлый инфильтрат – при разделении последнего путем тупого отделения сальника от париетальной брюшины вскрылась полость, содержащая прозрачный выпот объемом до 300 мл. Аспирирован. Взят посев. В правом подреберье инфильтрат прикрыт прядью сальника, при попытке его мобилизации вскрылась полость содержащая сливкообразный гной объемом до 200 мл. Аспирирован. Взят посев. Полость промыта растворами антисептиков. После чего тупо и остро снята прядь большого сальника с диафрагмальной поверхности правой доли печени, начал поступать сливкообразный гной из глубины паренхимы печени, последняя на протяжении участка до 8x7 см представлена бурокоричневой тканью с очагами казеозного распада, гнойное отделяемое поступает из «сот» абсцесса печени. В пределах видимо изменённой ткани, разрушены перемычки (удалены для гистологического исследования) что способствовало поступлению значительного количества гнойного содержимого. Полость промыта. Контроль гемостаза. В полость абсцесса введены марлевый тампон и дренажная трубка. Правое поддиафрагмальное пространство, правый боковой канал, таз справа дренированы дренажными трубками (№3). Швы на раны. Иод. Асептическая повязка

Результаты лабораторных исследований. Макроскопическое заключение (биопсия печени) гистологического исследования: фрагмент хронического гнойного абсцесса амебной этиологии. Исследование мокроты (макроскопическое исследование): В препарате (нативном и окрашенном) обнаружены трофозоиты *Entamoeba histolytica* в количестве 3-5-10 в поле зрения. Исследование кала (макроскопическое исследование): в препарате обнаружены цисты *Entamoeba histolytica* в количестве 0-1-2-4 в поле зрения.

На основании жалоб, анамнеза, объективных данных, данных лабораторных и инструментальных методов обследования выставлен диагноз: Амебиаз. Амебный абсцесс правой доли печени. Амебные абсцессы легких. Состояние после лапароскопии, вскрытия, санации, дренирования абсцесса правой доли печени. Острые жидкостные скопления в брюшной полости и малом тазу. Состояние после лапароскопии, санации, дренирования абсцесса печени, жидкостных скоплений брюшной полости и малого таза. Двухсторонняя полисегментарная деструктивная пневмония. Двухсторонний гидроторакс. ДН 1.

Обсуждение клинического случая

По данным ВОЗ возбудителем амебиаза *E. histolytica* инфицированы около 500 млн. человек, из них 10% страдали инвазивным амебиазом [7]. По данным патологоанатомических вскрытий в г. Минске с 1994 по 2015 г. отмечены 12 летальных случаев от амебиаза среди пациентов в возрасте от 22 лет до 81 года, в Гродненском регионе в течение 1,5 лет зарегистрированы 4 этиологические верифицированных случая хронического амебиаза бессимптомного течения с последующей манифестацией в виде инвазивных форм с поражением печени, лёгких, кишечника и мягких тканей [4]. Данное заболевание протекает с различной клиникой: от слабовыраженного колита до тяжелой дизентерии, типичным является постепенное начало с приступообразных несильных болей в животе, диареи (хотя объем испражнений все же имеет тенденцию к уменьшению по сравнению с другими инфекциями толстого кишечника), наличие примеси крови в испражнениях [2]. Клиническая картина амебиаза может быть полиморфна, и заболевание представляет определенные трудности в диагностике, в связи с тем, что в практике врача нередко встречаются случаи сочетания амебиаза с другими инфекционными болезнями [5]. Схожая его клиническая картина и у других паразитарных заболеваний предполагает необходимость исключения другой патологии с подобной симптоматикой, в чем помогает проведение дополнительного инструментального обследования, объем которого зачастую расширяется и значительно удорожает постановку правильного диагноза [6]. Так как отмечается рост регистрации подобной патологии в виде очаговых поражений разных органов или проявлений кишечных форм амебиаза, необходимо принятие дополнительных мер по диагностике амебиаза, включая проведение эпидемиологических и клинических исследований по установлению влияния возможных внешних факторов на передачу инфекции [4]. В связи с этим, представляется важным, что бы практический врач в постановке диагноза с этой патологией был нацелен на проведение дополнительных исследований, позволяющих подтвердить или исключить диагноз амебиаза, при схожей клинической картины.

Заключение

Таким образом, на основании приведенного примера данного клинического случая демонстрируется трудность диагностики амебиаза при различных формах поражения. Рекомендуется при формировании дифференциально-диагностического алгоритма использовать не только визуализационные способы, которые регистрируют изменение топографии, размеров, конфигурации печени и очаговое поражение органа, но и лабораторные исследования крови и морфологическую оценку содержимого абсцесса. Использование комплексного системного подхода в процессе формирования диагноза позволит лечащему врачу выбрать оптимальный вариант терапии данной нозологической формы.

Литература (references)

1. Алмухамбетова А.Р. Хронический амебиаз кишечника в амбулаторной практике участкового врача терапевта // *Forcipe*. – 2019. – Т.2, №S1. – С. 462-463. [Almuhambetova A.R. *Forcipe*. Forcipe. – 2019. – V.2, NS1. – P. 462-463. (in Russian)]
2. Иванова М.А. Амебиаз // Белорусский медицинский журнал. – 2002. – №1(1). – С. 24-30. – EDN RSZLET. [Ivanova M.A. *Belorusskij medicinskij zhurnal*. Amebiaz. – 2002. – N1(1). – P. 24-30. (in Russian)]
3. Саидмурадова Г.М., Ходжаева Н.М. Клинические варианты течения и лечение инвазивного кишечного амебиаза у детей раннего возраста // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2020. – Т.10, №1(33). – С. 44-48. [Saidmuradova G.M., Hodzhaeva N.M. *Vestnik Akademii medicinskih nauk Tadjikistana*. Bulletin of the Academy of Medical Sciences of Tajikistan. – 2020. – V.10, N1(33). – P. 44-48. (in Russian)]
4. Цыркунов В.М., Прокопчик Н.И., Андрианова Д.С. и др. Амебиаз в Гродненском регионе: завозная или эндемичная инфекция? // *Hepatology and Gastroenterology*. – 2022. – Т. 6, № 1. – С. 54-65. [Tsyrkunov V.M., Prokopchik N.I., Andrianova D.S. et al. *Hepatology and Gastroenterology*. Amoebiasis in the Grodno region: imported or endemic infection? – 2022. – V.6, N1. – P. 54-65. [(in Russian)]
5. Черенова Л.П., Аракелян Р.С., Михайловская Т.М. Особенности течения кишечного амебиаза в современных условиях // *Инфекция и иммунитет*. – 2020. – Т.10, №3. – С. 575-580. [Cherenova L.P., Arakel'jan R.S., Mihajlovskaja T.M. *Infekcija i immunitet*. Infection and immunity. – 2020. – V.10, N3. – P. 575-580. (in Russian)]
6. Юрченко И.Н., Дьячков В.А., Фатенков О.В. и др. Клинический случай амебного язвенного колита // *Современные проблемы науки и образования*. – 2020. – №6. – С. 212–222. [Jurchenko I.N., D'jachkov V.A., Fatenkov O.V. et al. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. Modern problems of science and education. – 2020. – N6. – P. 212-22. (in Russian)]
7. Carrero J.C., Reyes-López M., Serrano-Luna J. et al. Intestinal amoebiasis: 160 years of its first detection and still remains as a health problem in developing countries // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2020. – V.310, N1. – P. 1-15.
8. Haque R., Huston C.D., Hughes M. et al. Amebiasis // *The New England Journal of Medicine*. – 2003. – V.348, N16. – P. 1565-1573.

Информация об авторах

Глуткина Наталья Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент 1-й кафедры внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Республика Беларусь. E-mail: glutkina@mail.ru

Кулага Елена Яновна – заведующая пульмонологического отделения УЗ «Гродненская университетская клиника», Гродно, Республика Беларусь. E-mail: regclinic@gocb.by

Зинчук Владимир Викторович – врач-реаниматолог УЗ «Гродненская университетская клиника», Гродно, Республика Беларусь. E-mail: regclinic@gocb.by

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616-006.6

3.1.6 Онкология, лучевая диагностика

DOI: 10.37903/vsgma.2022.1.15 EDN: GGMJCM

ОЦЕНКА ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОТДЕЛЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ОБЛАСТНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ «СМОЛЕНСКАЯ ОБЛАСТНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА»**Соловьёв В.И., Зуй В.С., Волынец А.А., Хайкин А.М.***Смоленский государственный медицинский университет. Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Оценить результаты лечения пациентов отделения химиотерапии Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленская областная клиническая больница» в 2020 и 2021 гг.

Методика. На основании данных территориального канцеррегистра областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленский областной онкологический клинический диспансер» (ОГБУЗ СООКД) была изучена официальная учетно-отчетная медицинская документация больных с морфологически подтвержденным диагнозом рака, получавших стационарное лечение в 2020-2021 гг. в ОГБУЗ СОКБ в виде неoadъювантной, адъювантной и самостоятельной химиотерапии. Были проанализированы истории болезни, статистические талоны и амбулаторные карты пациентов. Статистическая обработка результатов включала методы описательной статистики и проводилась с помощью MS Excel 10.

Результаты. Всего пациентов, проходивших химиотерапию (ХТ), в 2020 г. было 663 человека (48,9%), в 2021 г. 692 человека (51,1%). Пациентов с опухолями головы и шеи было 433 (31,95%), органов дыхания – 390 (28,7%), женских половых органов – 170 (12,55%). Данным пациентам проводилась самостоятельная (лечебная) химиотерапия в 48,1%, схемы поддерживающей химиотерапии использовались в 31,9%, а адъювантная химиотерапия была выполнена в 13,5%. Неoadъювантная ХТ проводилась в 6,5% случаев. В связи с тем, что стадия заболевания ЗНО у 84,37% пациентов, направленных на лечение в отделение ХТ, была запущенной, полный ответ на химиотерапию не превышал 2,1%, стабилизация процесса была зафиксирована в 38,4%, а частичный ответ в 23,6% случаев. Прогресс заболевания был зафиксирован у 19% пациентов.

Заключение. Результаты ХТ, проведенной пациентам с опухолями женских половых органов и органов дыхания, сопоставимы с результатами ХТ, проводимой на других территориях. Эффективность ХТ пациентам с опухолями головы и шеи является низкой, по причине поступления пациентов с запущенными стадиями рака и без хирургического вмешательства, именно поэтому удельный вес самостоятельной химиотерапии составил 48,1%. Для улучшения результатов работы необходимо активизировать работу по хирургическому лечению ЗНО полости рта.

Ключевые слова: онкология, химиотерапия, оценка эффективности

EVALUATION OF THE ACTIVITY OF THE CHEMOTHERAPY DEPARTMENT REGIONAL STATE BUDGETARY HEALTH INSTITUTION "SMOLENSK REGIONAL CLINICAL HOSPITAL"**Solovyov V.I., Zui V.S., Volynets A.A., Khaykin A.M.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

Objective. To evaluate the results of treatment of patients in the chemotherapy department of the Regional State Budgetary Health Institution "Smolensk Regional Clinical Hospital" in 2020 and 2021.

Methods. Based on the data of the territorial cancer registry of the regional state budgetary healthcare institution "Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary" (OGBUZ SOOKD), the official accounting and reporting medical documentation of patients with a morphologically confirmed diagnosis of cancer who received inpatient treatment in 2020-2021 was studied. in OGBUZ SOKB in the form of neoadjuvant, adjuvant and independent chemotherapy. Case histories, statistical coupons and outpatient cards of patients were analyzed. Statistical processing of the results included methods of descriptive statistics and was carried out using MS Excel 10.

Results. Total number of patients treated with chemotherapy in 2020 there were 663 people (48.9%), in 2021. 692 people (51.1%). There were 433 (31.95%) patients with tumors of the head and neck, 390 (28.7%) of the respiratory organs, and 170 (12.55%) of the female genital organs. These patients received self-administered (curative) chemotherapy in 48.1%, maintenance chemotherapy regimens were used in 31.9%, and adjuvant chemotherapy was performed in 13.5%. Neoadjuvant chemotherapy was performed in 6.5% of cases. Due to the fact that the stage of malignant neoplasm in 84.37% of patients referred for treatment to the chemotherapy department was neglected, the complete response to chemotherapy did not exceed 2.1%, stabilization of the process was recorded in 38.4%, and a partial response in 23.6% of cases. Disease progression was recorded in 19% of patients.

Conclusion. The results of chemotherapy performed on patients with tumors of the female genital organs and respiratory organs are comparable with the results of chemotherapy performed in other territories. The effectiveness of chemotherapy in patients with head and neck tumors is low, due to the admission of patients with advanced stages of cancer and without surgical intervention, which is why the share of self-chemotherapy was 48.1%. To improve the results of work, it is necessary to intensify work on the surgical treatment of oral cancer.

Keywords: oncology, chemotherapy, efficacy evaluation

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) создают большую угрозу не только для жизни и здоровья населения, но и для экономики стран: только в 2020 г. показатель заболеваемости в Австралии составил 452,4 на 100 тыс. населения, в США 362,2 на 100 тысяч населения, в Японии 358,1 на 100 тыс. населения. Показатель смертности, даже в таких странах, как Австралия и США, остаётся значимым, 83,37 и 86,39 на 100 тыс. населения, соответственно [8]. В России в 2020 г. заболеваемость ЗНО всех локализаций на 100 тысяч населения составила 379,65, при этом 43,3% заболеваний были выявлены в I-II стадии, в III стадии – 24,8%, в IV стадии – 23,3%, с неустановленной стадией – 9,6 %. Показатель смертности в России в 2020 г. составил 199,03 на 100 тыс. населения, в ЦФО – 206,53 на 100 тыс. населения [3].

В Смоленской области заболеваемость ЗНО в 2020 г. равнялась 456,57 на 100 тыс. населения, в Брянской области – 468,18 на 100 тысяч населения, в Московской области – 316,39 на 100 тыс. населения. Показатель смертности в тот же период составлял в Смоленской области – 217,02 на 100 тыс. населения, в Брянской области – 262,13 на 100 тыс. населения, в Московской области – 168,96 на 100 тысяч населения, при чем удельный вес I-II стадии в 2020г. в Смоленской области составил 44%, III – 23 %, IV – 22%, в Брянской области была выявлена I-II стадия заболевания в 47%, III – в 23 %, IV – в 20%. В Московской области I-II стадия заболевания были диагностированы в 48 %, III – в 22 %, IV – в 21% [3].

Приведенные данные позволяют сказать, что большинство пациентов требуют комбинированного и комплексного лечения, включающего хирургическое вмешательство, химио- и лучевую терапию (ЛТ). В 2018 г. комбинированное лечения, включающее химиотерапию (ХТ) в странах Африки получили 28,2% пациентов, в США – 47,8% [9].

Удельный вес комбинированного лечения (ХИР +ХТ; ЛТ+ХТ) в России равен 31,2% [4]. Частота использования химиотерапии в Смоленской области в 2020 г. составила: только ХТ – 12,6% от числа всех заболевших, комбинированное лечение – 35,0%.

Существуют различные виды химиотерапии: адъювантная, назначаемая после радикального хирургического лечения или радикальной ЛТ с целью профилактики рецидива заболевания, и неадъювантная, которая назначается при исходно операбельных опухолях до радикального хирургического лечения или радикальной ЛТ с целью уменьшения объема опухоли, а также Лечебная/индукционная – лекарственная терапия при метастатическом или местно-распространенном опухолевом процессе, направленная на увеличение продолжительности жизни пациента, в отдельных случаях приводящая к выздоровлению [7].

Для оценки эффективности химиотерапии существуют следующие критерии: полный ответ - исчезновение всех (таргетных и нетаргетных) очагов; любой из ранее увеличенных лимфатических узлов должен иметь размер < 10 мм по короткой оси; частичный ответ - уменьшение суммы диаметров таргетных очагов не менее чем на 30%; стабилизация заболевания - признаки, не соответствующие критериям полного или частичного ответа, а также прогрессирования заболевания. прогрессирование заболевания – увеличение на $\geq 20\%$ суммы диаметров таргетных

очагов; появление одного или нескольких новых очагов; безусловная прогрессия нетаргетных очагов [7].

Методика

Были тщательно проанализированы данные территориального канцеррегистра Смоленской области и изучена официальная учетно-отчетная медицинская документация за временной интервал с 1 января 2020 по 31 декабря 2021 г. (истории болезни, статистические талоны и амбулаторные карты) пациентов. Статистическую обработку результатов включала методы описательной статистики и проводили с помощью MS Excel 10.

Результаты исследования и их обсуждение

Нами были проанализированы данные 6500 историй болезни 1355 пациентов ХТО страдающих ЗНО, общая характеристика которых представлена в табл. 1.

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту (n=1355)

Возраст (лет)	Кол-во пациент-ов в 2020 г.	Кол-во пациент-ов в 2021 г.	М (%)	Ж (%)	Общее кол-во	Общее кол-во (%)	М (абс. число)	Ж (абс. число)	М (%)	Ж (%)	Общ ее кол-во	Общее кол-во (%)
	М (абс. число)	Ж (абс. число)										
26-35	2	1	0,30	0,15	3	0,45	0	0	0,00	0,00	0	0,00
36-45	23	7	3,47	1,06	30	4,52	16	14	2,31	2,02	30	4,34
46-55	67	29	10,10	4,37	96	14,48	61	33	8,82	4,77	94	13,58
56-65	197	117	29,71	17,64	314	47,35	187	143	27,02	20,66	330	47,69
66-75	124	54	18,70	8,14	178	26,84	121	68	17,49	9,83	189	27,31
76-85	23	19	3,47	2,87	42	6,33	33	16	4,77	2,31	49	7,08
Итого	436	227	65,75	34,23	663	99,98	418	274	60,41	39,60	692	100,00

Всего пациентов, проходивших химиотерапию, в 2020 г. было 663 человека (48,9%), в 2021 г. 692 человека (51,1%). При анализе данных таблицы установлено, что сохраняется тенденция к увеличению больных, получавших лечение в отделении химиотерапии: только за 1 год рост составил 4,5%. Лечению подверглись пациенты в возрасте от 26 до 85 лет. Наибольший удельный вес (47,69%) пришелся на возрастную категорию «56-65 лет», 27,31% составили пациенты возрастной группы «66-75 лет». Менее 5% пациентов относились к молодому возрасту (до 45 лет) и около 7% – к старческой возрастной группе (старше 75 лет).

В 2020 г. в отделении химиотерапии было пролечено 436 (65,75%) мужчин и 227 (34,23%) женщин, незначительно изменились показатели в 2021 г. – 418 (60,41%) мужчин и 274 (39,60%) женщин. Отделение химиотерапии ОГБУЗ СОКБ, специализируется на оказании онкологической помощи пациентам с ЗНО головы и шеи, органов дыхания и женских половых органов (табл. 2).

Согласно представленным данным, пациентов с опухолями головы и шеи было 433 (31,95%), органов дыхания - 390 (28,7%), женских половых органов – 170 (12,55%). Больные с опухолями органов пищеварения составили 7,97% (108 человек), 5,3% (70 человек) пришлось на пациентов с опухолями мочевых путей, 2,87% (39 человек) – с ЗНО кожи и мягких тканей, 1,77% (25 человека) – с поражением молочной железы, 0,7% (9 человек) – со злокачественными образованиями головного мозга. К сожалению, 8,2% случаев составили люди с метастазами опухолей неуточненных локализаций. Обращает на себя внимание частота использования различных видов химиотерапии (табл. 3).

Самостоятельная (лечебная) ХТ использовалась в большинстве случаев как в 2020 г., так и в 2021 г. Процент обращения к данному виду ХТ составил 48,1%. Отметим, что схемы поддерживающей химиотерапии использовались в 31,9%, а адъювантная химиотерапия была выполнена в 13,5%. Неoadъювантная ХТ проводилась в 6,5% случаев, в основном у пациентов с опухолями органов пищеварения и мочевых путей.

Таблица 2. Распределение больных по локализации опухолей

Локализация	Количество пациентов в 2020 г.	Количество пациентов в 2021 г.	Итого			
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
Опухоли головы и шеи	219	16,16	214	15,79	433	31,9
Опухоли органов пищеварения	53	3,91	55	4,06	108	7,97
Опухоли органов дыхания	197	14,54	193	14,24	390	28,7
Опухоли кожи и мягких тканей	17	1,25	22	1,62	39	2,87
Злокачественное новообразование молочной железы	14	1,03	11	0,81	25	1,77
Опухоли женских половых органов	81	5,98	89	6,57	170	12,55
Опухоли мочевых путей	32	2,36	38	2,80	70	5,3
Злокачественное новообразование головного мозга	4	0,30	5	0,37	9	0,7
Неуточненных локализаций	46	3,39	65	4,80	111	8,2
Всего	663	48,93	692	51,07	1355	100,0

Таблица 3. Распределение больных по виду химиотерапии

Вид ХТ	2020 г.	2021 г.	Итого			
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
Самостоятельная (лечебная)	309	22,8	344	25,3	653	48,1
Адьювантная	93	6,9	88	6,5	181	13,5
Неoadьювантная	41	3,02	47	3,4	88	6,5
Поддерживающая	220	16,2	213	15,7	433	31,9
Всего	663	49	692	51	1355	100,0

Оценка качества работы отделения не может быть проведена лишь по объёмам химиотерапии. Намного важнее конечная результативность (табл. 4).

Таблица 4. Эффективность проведенной химиотерапии

Критерий ответа на ХТ	2020 г.	2021 г.	Итого			
	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%	Абсолютное число	%
Полный ответ	12	1,8	17	2,5	29	2,1
Частичный ответ	157	23,7	163	23,6	320	23,6
Стабилизация	269	40,6	252	36,4	521	38,4
Прогресс	126	19,0	131	18,9	257	19,0
Редукция дозы / отказ от ХТ	53	8,0	69	10,0	122	9,0
Смерть	46	6,9	47	6,8	93	6,9
-		0,0	13	1,9	13	1,0
Всего	663	100,0	692	100,0	1355	100,0

В связи с тем, что стадия заболевания ЗНО у 84,37% пациентов, направленных на лечение в отделение ХТ, была запущенной (III и IV стадия рака), полный ответ на химиотерапию не превышал 2,1%, стабилизация процесса была зафиксирована в 38,4%, а частичный ответ в 23,6% случаев. Прогресс заболевания был зафиксирован у 19% пациентов.

В ходе лечения пациенты подвергались побочным действиям цитостатиков, что приводило к необходимости снижения дозы лекарственных химиотерапевтических препаратов, а затем и отказу от дальнейшего лечения. Процент отказа от ХТ или редукция дозы составили за 2 года – 9%. В группе лиц, которым по причине непереносимой токсичности была произведена редукция доз цитостатиков – 48 человек (3,54%). Полных ответов после проведённых 4х редуцированных

курсов не наблюдалось, частичные ответы были установлены только в 2,4% случаев, стабилизация процесса в 12,7%. У большинства же больных 40 человек (84,9%) – выявлен прогресс опухоли.

Показатель летальности за 2020 и 2021 гг. среди пациентов, получивших цитостатическую терапию, составил 6,9% и 6,8%, соответственно. Необходимо сказать, что основной причиной смерти пациентов, в части случаев становилась новая коронавирусная инфекция – 27 человек (29%), внебольничная пневмония – 11 человек (11,8%), хроническая почечная недостаточность – 4 человека (4,3%), острый инфаркт миокарда – 22 человека (23,7%) и острое нарушение мозгового кровообращения – 17 человек (28,3%).

Для более детальной оценки эффективности различных видов химиотерапии было принято решение изучить ее результативность при трёх локализациях опухолей (голова и шея, органы дыхания, женские половые органы). При сравнении выявлено, что полный ответ у больных опухолями органов дыхания был получен только в 2,1% случаев, у пациентов с опухолями женских половых органов в 1,8%, 1,2% – у больных с опухолями головы и шеи.

Частичный ответ зарегистрирован более часто при лечении органов дыхания 101 чел. (25,9%) и опухолей женских половых органов 36 человек (21,1%), реже при опухолях головы и шеи 82 человек (18,9%). Стабилизация процесса отмечена у 85 больных (49,9%) с опухолями женских половых органов, у 186 пациентов (43,1%) с опухолями головы и шеи, у 110 человек (28,3%) с опухолями органов дыхания.

Таким образом, почти 3/4 больных с опухолями женских половых органов (72,8%) показали положительную динамику, что может указывать на высокую эффективность применяемых химиотерапевтических схем лечения.

У пациентов с опухолями головы и шеи, полный или частичный в сумме составил 20,1%, а стабилизация отмечена в 43,1% случаев. Полный и частичный ответ у пациентов с ЗНО органов дыхания был зафиксирован в 28,3% случаев, а стабилизация отмечалась в 28,3% пациентов.

Анализ результатов ответа в зависимости от вида ХТ позволил подтвердить, что поддерживающая и неoadьювантная терапия опухолей, не привели к полному ответу ни в одном случае, а частичный ответ не превышал 5%. Лечебная и адьювантная цитостатическая терапия с опухолями головы и шеи привели к полному ответу в 1,2%, к частичному ответу – в 14,1%. У 39% пациентов отмечена стабилизация процесса, у 18,9% – прогрессирующие опухоли.

У пациентов с опухолями органов дыхания лечебная и адьювантная терапия в 2,1% показали полный ответ и в 22% – частичный ответ. Пациентки с опухолями женских половых органов при получении лечебной и адьювантной терапии в 1,8% реагировали полным ответом и в 17,6% – частичным ответом.

Сравнение результатов проведённой лечебной химиотерапии пациентам с опухолями головы и шеи в отделении с результатами средних показателей онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина указывают на более низкую эффективность ХТ, проводимой в Смоленской области. По данным НМИЦ им. Н.Н. Блохина после химиотерапии полная регрессия опухоли отмечена у 11% больных, частичная – у 40%, у 43% отмечена стабилизация процесса, только у 6% – прогрессирование опухоли, по причине поступления пациентов в III, IV стадии и без хирургического вмешательства [4, 5].

Результаты ХТ, проведённой пациенткам с опухолями женских половых органов, сопоставимы с результатами других территорий, например, в Тюмени полный и частичный ответ не превышал 14%, (по данным анализа, проведённого в отделении Смоленской области, этот показатель был 20,4%). Стабилизация процесса зафиксирована в 52% в Тюмени и в 49,9% в Смоленской области. [1, 2, 4].

Сопоставимы результаты ХТ и при опухолях органов дыхания. Так уровень ответа, по данным НМИЦ им. Н.Н. Блохина составляет 24%, по полученным данным отделения СОКБ – 24,1% [2, 4].

Выводы

1. Результаты ХТ, проведённой пациентам с опухолями женских половых органов и органов дыхания, сопоставимы с результатами ХТ, проводимой на других территориях.
2. Низким остаётся эффективность ХТ пациентам с опухолями головы и шеи, по причине поступления пациентов с запущенными стадиями рака и без хирургического вмешательства, именно поэтому удельный вес самостоятельной химиотерапии составил 48,1%.

3. Для улучшения результатов работы необходимо активизировать работу по хирургическому лечению ЗНО полости рта.

Литература (references)

1. Бычков М.Б., Большакова С.А., Бычков Ю.М. Опухоли органов дыхания. Мезотелиома плевры // Современная онкология. – Т.7, №3. – 2021. – С. 10-20. [Bychkov M.B., Bol'shakova S.A., Bychkov Ju.M. *Sovremennaja onkologija*. Modern Oncology. – V.7, N3. – 2021. – P. 10-20. (in Russian)]
2. Вовк А. В., Шаназаров Н. А. Непосредственная эффективность и отдалённые результаты комбинированного лечения больных раком // Современные проблемы науки и образования. – №2. – 2018. – С. 57-61. [Vovk A.V., Shanazarov N.A. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. Modern problems of science and education – N2. – 2018. – P. 57-61. (in Russian)]
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2021. – С. 23-26, 158-220. [Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. – M.: MNIOI im. P.A. Gercena -filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. – MNIOI them. P.A. Herzen - a branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITS Radiology" of the Ministry of Health of Russia. – 2021. – P. 23-26, 158-220. (in Russian)]
4. Личинице М.Р., Гуторов С.Л. Новые подходы к химиотерапевтическому лечению онкологических больных // Диагностическая и интервенционная радиология. – №14. – 2020. – С. 46-55. [Lichinice M.R., Gutarov S.L. *Diagnosticheskaja i intervencionnaja radiologija*. Diagnostic and Interventional Radiology. – N14. – 2020. – P. 46-55. (in Russian)].
5. Матякин Е.Г. Алферов В.С. Химиотерапия опухолей головы и шеи. Онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН // II Российская онкологическая конференция «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей» — Москва, 2020. [Matjakin E.G. Alferov V.S. *II Rossijskaja onkologicheskaja konferencija «Sovremennye tendencii razvitija lekarstvennoj terapii opuholej»*. II Russian Cancer Conference "Modern trends in the development of drug therapy for tumors". – Moskva, 2020. (in Russian)]
6. Никитина О.Г., Валиахметова А.Р., Газдалиева Л.М. Применение химиотерапии при лечении онкологических больных // Международный студенческий научный вестник. – №4. – 2018. – С. 103-106. [Nikitina O.G., Valiahmetova A.R., Gazdalieva L.M. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. International Student Scientific Bulletin. – 2018. – N4. – P. 103-106. (in Russian)]
7. Трякин А.А., Бесова Н.С., Волков Н.М. и др. Практические рекомендации по общим принципам проведения противоопухолевой лекарственной терапии // Общероссийская общественная организация Российское общество клинической онкологии». – Санкт-Петербург, 2020. – С. 34-39. [Trjakin A.A., Besova N.S., Volkov N.M. i dr. *Obshherossijskaja obshhestvennaja organizacija «Rossijskoe obshhestvo klinicheskoi onkologii»*. All-Russian public organization "Russian Society of Clinical Oncology". – Sankt-Peterburg, 2020. – P. 34-39.(in Russian)].
8. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Global and Regional Estimates of the Incidence and Mortality for 38 Cancers: GLOBOCAN 2020. – Lyon: International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, 2020. – P.3 3-39.

Информация об авторах

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

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

Волынец Ангелина Александровна – ординатор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: volangelina@bk.ru

Хайкин Александр Михайлович – врач-онколог ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: haikinalex@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.36-073.756.8

3.1.25 Лучевая диагностика и терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.16 EDN: GMIOYT

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ШЕИ В БЕСКОНТРАСТНОМ АНГИОРЕЖИМЕ ДЛЯ ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ РЕЧЕВОГО РАЗВИТИЯ

© Свобода П.Н., Морозова Т.Г.

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

Цель исследования. Оценить диагностическую значимость магнитно-резонансной томографии головного мозга и шеи в бесконтрастном ангиорежиме для детей с нарушениями речевого развития.

Методика. С 2018 по 2022 г. были обследованы дети школьного возраста с нарушениями речевого развития, воспитывающиеся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних. Магнитно-резонансная томография головного мозга и шейного отдела позвоночника в ангиорежиме проводилась в томографе 1,5Тл. Для проведения МРТ были отобраны дети, имеющие неврологическую патологию (n=50).

Результаты исследования. Дети были разделены на 2 основные группы: 1 группа – дети с дислексией (n=21), 2 группа – дети с дефектами речи (n=29). В 100% случаев у пациентов с дислексией встречались признаки внутренней гидроцефалии; в 40% (n=20) случаев отмечена извитость хода правой позвоночной артерии. У 11 (22%) пациентов выявлена нестабильность тел шейных позвонков; у 1 (2%) пациента выявлена клиновидная деформация тел позвонков; у 9 (18%) нарушения статической функции в виде кифозирования. МР – ангиография в исследуемой группе детей проводилась с обязательной оценкой хода и диаметра сосудов, по результатам чего было установлено, что также в 20% случаев отмечалась патологическая извитость позвоночных артерий справа.

Заключение. МРТ шейного отдела позвоночника позволяет устанавливать этиологию вертеброгенного воздействия на позвоночные артерии, особенно при невозможности установления причины по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов. Независимо от результатов УЗИ интра-и экстракраниальных сосудов рекомендовано проводить сочетанное МР-исследование головного мозга, шейного отдела позвоночника с обязательным использованием ангиорежима. Диагностическая и прогностическая значимость МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника в ангиорежиме на первом этапе обследования AUROC 0,967, 95% ДИ 0,902-0,979; в динамическом наблюдении за детьми – AUROC 0,971, 95% ДИ 0,891-0,986.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, ангиорежим

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE BRAIN AND NECK MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN CONTRAST-FREE ANGIOGRAPHY FOR CHILDREN WITH DEVELOPMENTAL LANGUAGE DISORDERS

Svoboda P.N., Morozova T.G.

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

Objective. To evaluate the diagnostic significance of the brain and neck magnetic resonance imaging in contrast-free angiography for children with developmental language disorders.

Methodology. From 2018 to 2022, school-age children with developmental language disorders, brought up in social institutions for minors were examined. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and cervical spine in contrast free angioregime in a 1.5 Tl tomograph was performed. Children with neurological pathology (n=50) were selected for MRI.

Results. The children were divided into 2 main groups: group 1 - children with dyslexia (n=21), group 2 - children with speech defects (n=29). In 100% of cases, patients with dyslexia had signs of internal hydrocephalus; in 40% (n=20) tortuosity of the right vertebral artery was noted. In 11 (22%) patients cervical Instability was revealed; in 1 (2%) patient wedge-shaped deformation of the vertebral bodies was revealed; in 9 (18%) - static function disorders in the form of kyphosis. MR angiography in the study group of children was carried out with a mandatory assessment of the course and diameter of the vessels and in 20% of cases it was found that tortuosity of the right vertebral arteries was also noted.

Conclusions. 1. MRI of the cervical spine allows to establish the etiology of vertebrogenic effects on the vertebral arteries, especially if it is impossible to determine the cause according to brachiocephalic vessels ultrasound dopplerography. 2. Regardless of the results of intra- and extracranial vessels ultrasound, it is recommended to conduct a combined MR examination of the brain, cervical spine with the mandatory use of angioregime. 3. At the first stage of examination diagnostic and prognostic significance of the brain and cervical spine MRI in angioregime was AUROC 0.967, 95% CI 0.902-0.979; in follow up of children - AUROC 0.971, 95% CI 0.891-0.986.

Keywords: magnetic resonance imaging, angiography

Введение

Современная диагностика нарушений речевого развития у детей имеет огромное значение в системе всей последующей лечебной деятельности, коррекционно развивающей работе. Важную роль в результативности обследования играет правильный выбор методики обследования [1]. На первом этапе обследования в педиатрической практике применяются доступные методики (ультразвуковое исследование с доплеровским исследованием сосудов), а по показаниям – более сложные [1,3]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является одним из самых перспективных методов неинвазивного изучения головного мозга. Больше всего информации несет функциональная МРТ (фМРТ) [3]. Метод фМРТ позволяет косвенно оценить степень функциональной активности на основании изменения кровотока в различных отделах головного мозга [3]. Проанализированные источники литературы указывают на высокую диагностическую значимость МРТ головного мозга при аутизме, когда специалист сталкивается и с нарушением речевого развития и функциональными изменениями в коре головного мозга [7, 5, 9]. На современном этапе развития лучевой диагностики большинство МР – исследований проводятся детям под наркозом только до 5 лет, МРТ предусматривает нахождение ребенка в процедурном кабинете одного, в момент исследования, находясь в горизонтальном положении пациент не должен двигаться, а все это является стрессорными факторами [3, 4]. Исследование интра- и экстракраниальных артерий в МР – ангиорежиме предусматривает возможность проведения исследования с использованием контрастного препарата и без использования контрастного препарата. В педиатрической практике предпочтение отдается бесконтрастным методам, (использование контрастного препарата при МРТ удлиняет временной промежуток исследования), в связи с их абсолютной неинвазивностью, протокол исследования для каждого из уровней от 10 до 15 мин [4].

Цель исследования: оценить диагностическую значимость магнитно-резонансной томографии головного мозга и шеи в бесконтрастном ангиорежиме для детей с нарушениями речевого развития.

Методика

С 2018 по 2022 гг были обследованы дети школьного возраста с нарушениями речевого развития, воспитывающиеся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних. Предварительно проводился тщательный сбор анамнеза, анализ карты ребенка: внутриутробные инфекции, родовые травмы, включая обвивание шеи пуповиной, неправильное положение в утробе и др. Для направления пациента на МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника с ангиорежимом интра- и экстракраниальных сосудов, учитывались результаты предыдущих инструментальных методов исследования, анализировался психологический статус ребенка: отсутствие боязни замкнутых пространств, возможность нахождения в магнитно-резонансном томографе без движения в течение 10-15 мин. Проведение МРТ исследуемым не предусматривало наркоза, так как после 5 лет МРТ можно проводить без наркоза. В процедурном МР-кабинете дети находились в

присутствии взрослого, использовалась головная катушка, предусматривающая установку зеркал, с целью возможности ребенка наблюдать за присутствующими в соседнем кабинете (пультовая), что исключало страх у ребенка. Предварительно проводилась беседа с исследуемым, пробное плацебо-MP-исследование (ребенок находился в камере неработающего МРТ). Без вреда для здоровья исследование детям можно проводить с требуемой кратностью, лучевая нагрузка отсутствует. MP-исследование головного мозга и шейного отдела позвоночника в ангиорежиме проводилось в томографе 1,5Тл. Для проведения МРТ были отобраны дети, имеющие неврологическую патологию (n=50): синдром двигательной гипермоторной реактивности, гипертензионно-гидроцефальный синдром, гидроцефальный синдром, астено-невротический синдром, минимальная церебральная дисфункция, нарушения сна, синдром вегетативной дисфункции, тики, энурез, логоневроз). Статистическая обработка результатов проводилась при использовании пакета Statistic 8.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Дети были разделены на 2 основные группы: 1 группа – дети с дислексией, 2 группа - дети с дефектами речи. Результаты МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника в ангиорежиме у детей с нарушениями речевого развития в возрасте 7-15 лет представлены в таблице.

Таблица. Результаты магнитно-резонансной томографии в ангиорежиме интра- и экстракраниальных сосудов у детей с нарушениями речевого развития в возрасте 7-15 лет (n=50)

Основные КТ-признаки	1 группа – дети с дислексией (n=21):		2 группа – дети с дефектами речи (n=29):	
	мальчики (n=13)	девочки (n=8)	мальчики (n=18)	девочки (n=11)
	МРТ головного мозга (n=12)			
Расширение боковых желудочков	10 (76,9%)	3 (37,5%)	9 (50%)	4 (36,7%)
Расширение субарахноидальных пространств	1 (7,7%)	-	4 (22,2%)	2 (18,2%)
Ретроцеребеллярная киста	-	2 (25%)	3 (16,7%)	1 (9,1%)
Киста Верге	5 (38,4%)	-	1 (5,6%)	3 (27,3%)
Арахноидальная киста		3 (37,5%)	1 (5,6%)	1 (9,1%)
	MP-ангиорежим (n=50)			
ПМА с обеих сторон	Ход и диаметр обычные	Ход и диаметр обычные	Ход и диаметр обычные	Ход и диаметр обычные
СМА с обеих сторон	Ход и диаметр обычные	Ход и диаметр обычные	Ход и диаметр обычные	Ход и диаметр обычные
ЗМА с обеих сторон	Ход и диаметр обычные	Ход и диаметр обычные	Ход и диаметр обычные	Ход и диаметр обычные
Базиллярная артерия	Ход и диаметр обычные	Ход и диаметр обычные	Ход и диаметр обычные	Ход и диаметр обычные
Позвоночные артерии с обеих сторон	Справа извитой ход (n=9)	Ход и диаметр обычные	Справа извитой ход (n=11)	Ход и диаметр обычные
	МРТ шейного отдела позвоночника (n=50)			
Нестабильность С3-С4 тел позвонков	11 (8,3%)	-	-	-
Деформация тел шейных позвонков	-	-	1 (8,3%)	-
Нарушение статической функции	-	9 (8,3%)	-	-
	MP – ангиорежим (n=50)			
Общая сонная артерия с обеих сторон	Ход и диаметр обычные	Ход и диаметр обычные	Ход и диаметр обычные	Ход и диаметр обычные
Внутренняя сонная артерия с обеих сторон	Ход и диаметр обычные	Ход и диаметр обычные	Ход и диаметр обычные	Ход и диаметр обычные
Позвоночная артерия с обеих сторон	Справа извитой ход (n=9)	Ход и диаметр обычные	Справа извитой ход (n=11)	Ход и диаметр обычные

Таким образом, в 100% случаев у пациентов с дислексией встречались признаки внутренней гидроцефалии (расширение боковых желудочков), но у мальчиков чаще; в 25% - признаки наружной гидроцефалии. Киста Верге, ретроцеребеллярная киста в исследуемой группе детей в 100% случаев были клинически не значимы. У двух девочек из каждой группы беспокоили головные боли, при МРТ головного мозга установлены арахноидальные кисты, это требовало наблюдения. МР-исследование интракраниальных сосудов заключалось в анализе хода и диаметра. Было установлено, что в 40% (n=20) случаев отмечена извитость хода правой позвоночной артерии. Необходимость проведения МРТ шейного отдела позвоночника (n=12) была связана с установленным вертеброгенным воздействием на позвоночные артерии (положительная «поворотная» проба) при проведении ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов, что проявлялось в снижении линейной скорости кровотока по позвоночным артериям от 15 до 60%, патологическая извитость позвоночных артерий, гемодинамически значимая. У 11 (22%) пациента выявлена нестабильность тел шейных позвонков – спондилолистез I степени (ретроспондилолистез – тело С3 смещено кзади относительно тела С4 менее 25%); у 1 (2%) пациента выявлена клиновидная деформация тел позвонков; у 9 (18%) нарушения статической функции в виде кифозирования. МР-ангиография в исследуемой группе детей проводилась с обязательной оценкой хода и диаметра сосудов, по результатам чего было установлено, что также в 20% случаев отмечалась патологическая извитость позвоночных артерий справа. Интересна в исследовании была группа детей с резидуальными очагами в веществе головного мозга, с подтвержденным внутриутробным инфицированием. В работе были обследованы 4 ребенка, которым рекомендован прицельные МР-осмотр «зоны интереса» (очага), с целью мониторинга размеров, для исключения появления свежих очагов (рис.).

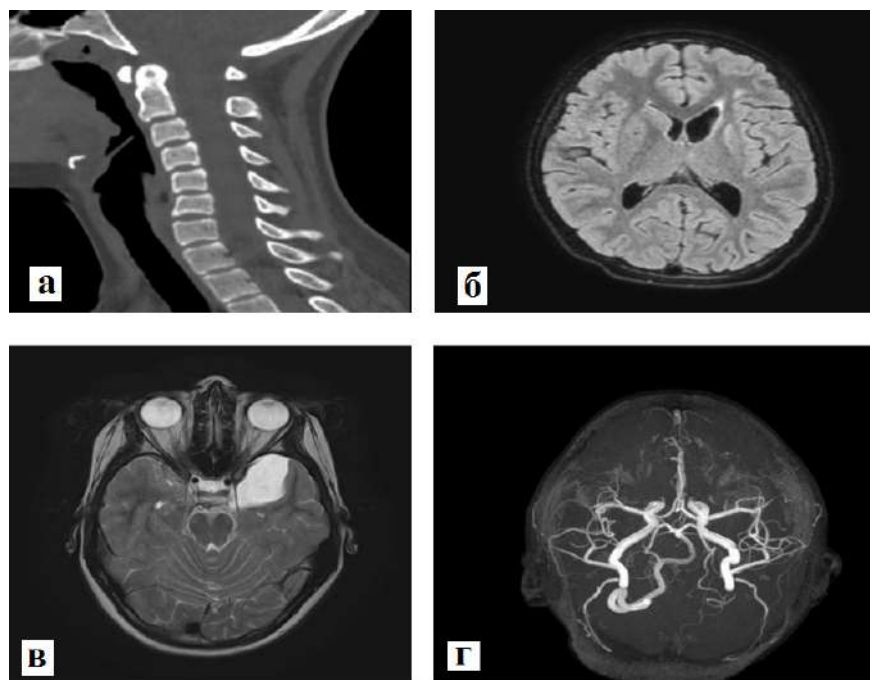


Рис. Комплексный анализ лучевой картины структур головного мозга и шейного отдела позвоночника у девочки 10 лет: а – МСКТ шейного отдела позвоночника (нарушение статической функции); б – МР-изображение структур головного мозга, аксиальный срез, режим Flair (в левой лобной доле, перивентрикулярно очаг, гиперинтенсивного МР-сигнала – резидуальный очаг); асимметричное расширение внутренних ликворных пространств, умеренное расширение наружных ликворных пространств); в – МР-изображение структур головного мозга, аксиальный срез, режим T2 ВИ – арахноидальная киста верхнего полюса левой височной доли; г – МР-ангиорежим интракраниальных сосудов – асимметрия кровотока по позвоночным артериям (извитой ход правой позвоночной артерии, отсутствие кровотока по левой позвоночной артерии)

Следовательно, МРТ рекомендуется проводить группе детей с нарушениями речевого развития, с имеющейся неврологической патологией, при неясной клинической и УЗ-картинах. Независимо от результатов УЗИ интра-и экстракраниальных сосудов рекомендовано проводить сочетанное МР-исследование головного мозга, шейного отдела позвоночника с обязательным использованием

ангиорежима. В связи с наличием лучевой нагрузки при КТ рекомендовано, при исключении травматических повреждений области голова-шея, включать МРТ в диагностический алгоритм обследования пациентов с дефектами речевого развития.

При динамическом наблюдении за пациентами после оказания лечебных мероприятий (массаж, ЛФК, консервативная терапия), были отмечены только у 2 (4%) детей нестабильность сегментов тел позвонков шейного отдела, начальные нарушения статической функции шейного отдела только у 1 (2%) ребенка. На протяжении 4-х лет наблюдения за детьми МР – признаки расширения внутренних ликворных пространств сохранялись у 4 (8%) детей, наружные ликворные пространства в 100% случаев были без особенностей. Извитость позвоночных артерий сохранилась у 5 (10%) пациентов, но доплеровское исследование сосудов указало на отсутствие гемодинамически значимых изменений. У 3 (75%) детей из 4 отсутствовали ранее обнаруженные резидуальные очаги, самочувствие удовлетворительное; диагностированные кисты были клинически не значимы и в последующем рекомендован мониторинг образований, при отсутствии клинической картины 1 раз в 2-3 года. Других дополнительных изменений выявлено не было, что свидетельствовало об эффективных лечебных мероприятиях. Диагностическая и прогностическая значимость МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника в ангиорежиме на первом этапе обследования AUROC 0,967, 95% ДИ 0,902-0,979; в динамическом наблюдении за детьми - AUROC 0,971, 95% ДИ 0,891-0,986.

В литературных источниках не встречается исследований по оценке возможностей МРТ головного мозга и шеи в бесконтрастном ангиорежиме для детей с нарушениями речевого развития. Данная тема достаточно полноценно освещена педагогами. Так в работе Акименко В.М. (2011), подробно рассмотрено логопедическое обследование детей, с позиции педагога, с подробным освещением материала в рамках несвоевременного распознавания проблемы [1]. В исследованиях Кайда А.И. и соавт. (2019), Clarke A. R. (2019), Saltuklaroglu T. (2018) освещены вопросы оказания помощи детям при аутизме возможности электроэнцефалограммы у детей с задержкой речевого развития [2, 6, 8]. Но, сложность проведения процедуры, которая зависит от поведения ребенка, его психологического состояния, сопутствующей патологии может способствовать получению ложноположительных результатов и ограничению использования для мониторинга. Таким образом, в нашем исследовании мы рекомендуем, в алгоритм обследования детей включать методы лучевой диагностики с целью динамического наблюдения и возможности своевременной коррекции нарушений. В динамическом наблюдении за пациентами с неврологической патологией должен соблюдаться индивидуальный подход, с минимальным использованием методов, имеющих лучевую нагрузку, а также отсутствие операторозависимости.

Выводы

1. МРТ шейного отдела позвоночника позволяет устанавливать этиологию вертеброгенного воздействия на позвоночные артерии, особенно при невозможности установления причины по данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных сосудов.
2. Независимо от результатов УЗИ интра-и экстракраниальных сосудов рекомендовано проводить сочетанное МР-исследование головного мозга, шейного отдела позвоночника с обязательным использованием ангиорежима.
3. Диагностическая и прогностическая значимость МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника в ангиорежиме на первом этапе обследования AUROC 0,967, 95% ДИ 0,902-0,979; в динамическом наблюдении за детьми - AUROC 0,971, 95% ДИ 0,891-0,986.

Литература (references)

1. Акименко В.М. Логопедическое обследование детей с речевыми нарушениями. – Ростов р/Д: Феникс, 2011. – 77 с. [Akimenko V.M. *Logopedicheskoe obsledovanie detej s rechevymi narushenijami*. Logopedic examination of children with speech defects. – Rostov r/D: Feniks, 2011. – 77 p. (in Russian)]
2. Кайда А.И., Михайлов А.А., Эйсмонт Е.В., Орехова Л.С., Шепитько Л.С. Особенности ЭЭГ у детей с задержками речевого развития//Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2019.– Т. 5 (71). – №3. – С. 12-21.[Kaida A.I., Mikhailov A.A., Eismont E.V., Orekhova L.S., Shepitko L.S. *Uchenye zapiski Krymskogo federal'nogo universiteta imeni V.I.*

- Vernadskogo. Biologija. Himija. Scientific Notes of V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Biology. Chemistry.* – 2019. – V.5(71). – N3. – P. 12-21. (in Russian)]
3. Ключев Е.А., Шейко Г.Е., Дунаев М.Г., Абрамов С.А., Дворянинова В.В., Белова А.Н. Роль функциональной МРТ при изучении расстройств аутистического спектра //Современные технологии в медицине. – 2019. – Т.11. – №3 – С. 66-74. [Kljuev E.A., Shejko G.E., Dunaev M.G., Abramov S.A., Dvorjaninova V.V., Belova A.N. *Sovremennye tehnologii v medicine. Modern technologies in medicine.* – 2019. – V.11 - N3 – P. 66-74. (in Russian)]
 4. Лучевая диагностика в педиатрии: национальное руководство / гл. ред. тома А.Ю. Васильев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 368 с. [*Luchevaja diagnostika v pediatrii: nacional'noe rukovodstvo. Radiology in pediatrics: national guidelines* / Ed.A.Ju. Vasil'ev. – М.: GEOTAR-Media, 2010. – 368 p.(in Russian)]
 5. Carlisi C.O., Norman L., Murphy C.M., Christakou A., Chantiluke K., Giampietro V., Simmons A., Brammer M., Murphy D.G., Mataix-Cols D., Rubia K.; MRC AIMS consortium. Shared and disorder-specific neurocomputational mechanisms of decision-making in autism spectrum disorder and obsessivecompulsive disorder // *Cereb Cortex.* – 2017. – V.27(12). – P. 5804-5816.
 6. Clarke A. R. EEG development in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: from child to adult // *Clinical Neurophysiology.* – 2019. – V. 130(8). – P. 1256-1262.
 7. Gu X., Zhou T.J., Anagnostou E., Soorya L., Kolevzon A., Hof P.R., Fan J. Heightened brain response to pain anticipation in high-functioning adults with autism spectrum disorder//*European Journal of Neuroscience.* – 2017. – V.47(6). – P.592-601.
 8. Saltuklaroglu T., Bowers A., Harkrider W. EEG mu rhythms: Rich sources of sensorimotor information in speech processing // *Brain and Language journal.* – 2018. – V. 187. – P. 41-61.
 9. Stanfield A.C., Philip R.C.M., Whalley H., Romaniuk L., Hall J., Johnstone E.C., Lawrie S.M. Dissociation of brain activation in autism and schizotypal personality disorder during social judgments// *Schizophrenia Bulletin.* – 2017. – V.43(6). – P. 1220-1228.

Информация об авторах

Свобода Павел Николаевич – аспирант кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: svobodapavelmrt@gmail.com

Морозова Татьяна Геннадьевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: t.g.morozova@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ОБЗОРЫ

УДК 616-053.2: [616.98:576.858]

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.17 EDN: GQSZJH

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19
© Дубровина Ю.А., Легонькова Т.И., Воднева Л.М., Штыкова О.Н., Шпаковская К.С.,
Мельникова В.М., Артёменкова Е.И.*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

Цель. Изучить и проанализировать актуальные данные о мультисистемном воспалительном синдроме у детей, подчеркнуть патогенетические механизмы и их клинические проявления, установить связь между ними, ознакомиться с методами лечения возникающих нарушений.

Методика. Сбор, анализ и систематизация данных о мультисистемном воспалительном синдроме у детей, перенесших COVID-19.

Результаты. В статье представлены современные взгляды на этиологию и патогенез данного состояния, а также данные по клинико-инструментальной картине и тактике ведения больных с мультисистемным воспалительным синдромом. Изложены основные проблемы своевременной диагностики и лечения, прогнозирования исходов.

Заключение. Несмотря на имеющиеся данные о том, что коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) у детей проявляется в легкой форме, однако, в редких случаях, заболевание может вызвать мультисистемный воспалительный синдром. Основываясь на диагностических критериях МВС, важна его своевременная диагностика и лечение, которое носит персонализированный характер и часто требует оказания помощи пациентам в отделении реанимационной интенсивной терапии.

Ключевые слова: мультисистемный воспалительный синдром, дети, COVID-19, синдром Кавасаки

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN UNDERGOING COVID-19
Dubrovina Yu.A., Legonkova T.I., Vodneva L.M., Shtykova O.N., Shpakovskaya K.S.,
Melnikova V.M., Artyomenkova E.I.

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

Abstract

Objective. To study and analyze data of up-to-date on multisystem inflammatory syndrome in children, to emphasize pathogenetic mechanisms and their clinical manifestations, to establish a connection between them, to learn methods of treating emerging disorders.

Methods. Collection, analysis and systematization of data on multisystem inflammatory syndrome in children undergoing COVID-19.

Results. The article presents modern views on the etiology and pathogenesis of this state, as well as data on the clinical and instrumental picture and tactics of management of patients with MVS. The main problems of timely diagnosis and treatment, prediction of outcomes are outlined.

Conclusions. Despite available evidence that coronavirus infection 2019 (COVID-19) in children manifests in mild form, however, in rare cases, the disease can cause multisystemic inflammatory syndrome (MVS). Based on the diagnostic criteria of MVS, its timely diagnosis and treatment is important, which is personalized in nature and often requires the provision of care to patients in the intensive care unit.

Keywords: paediatric multisystem inflammatory syndrome, children, COVID-19, Kawasaki syndrome

Введение

Актуальным направлением выбранной темы является возросший интерес к новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 и мультисистемному воспалительному синдрому у детей, о чем свидетельствует большое количество исследований. Всего лишь за 3,5 месяца 2020 года было опубликовано более 3000 работ, посвященных данной патологии. Частота встречаемости SARS-CoV-2 у детей, по данным разных источников, составляет около 2–5% [14, 18], в регионах РФ распространенность COVID-19 у детей составила 1–8,6%. [30]. Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2 (MBC), следует рассматривать как тяжелое проявление или осложнение COVID-19 у детей. В апреле 2020 года в Соединенном Королевстве появились сообщения о наличии у детей картины болезни, похожей на неполный синдром Кавасаки (СК) или синдромом токсического шока [24, 27]. С тех пор растет число сведений о детях с подобным синдромом во всем мире [30]. Данное патологическое состояние в Европе получило название педиатрического воспалительного мультисистемного синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2, или PIMS-TS (от англ. paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 infection), в США – мультисистемного воспалительного синдрома у детей, или MIS-C (от англ. multisystem inflammatory syndrome in children [12, 30].

Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный COVID-19, у детей имеет свои особенности: большинство случаев наблюдаются в старшем возрасте и у подростков, чаще протекает легко, хотя в редких случаях может быть и тяжелое течение, а клинические проявления отличаются от взрослых и представлены лихорадкой, нарушениями функции желудочно – кишечного тракта, менингеальными симптомами, кожной сыпью, конъюнктивитом, гипотонией, миокардитом [7]. Лабораторная диагностика требует подтверждения инфицирования SARS-CoV-2, оценки маркеров воспаления, системы гемостаза; инструментальная – проведения эхокардиографии, компьютерной томографии грудной клетки, ультразвукового исследования органов. В лечении используются оксигенотерапия, ГКС, антикоагулянты, иммуноглобулины, антибиотики, противовирусные. MBC у детей требует проведения интенсивной терапии, может сопровождаться тяжелыми и смертельно опасными ближайшими и отдаленными последствиями. Летальность составляет 0,5-1% [2, 11-13]. Профилактике мультисистемного воспалительного синдрома способствует катамнестическое наблюдение детей, больных и контактных по COVID-19. Особенного внимания и более тщательного обследования заслуживают пациенты, входящие в группы риска [1, 7].

Патогенез мультисистемного воспалительного синдрома у детей

В настоящее время остается дискуссионным вопросом патогенез мультисистемного воспалительного синдрома у детей. Согласно одной из теорий, ключевым фактором может быть отсроченная выработка интерферона в начале COVID-19 легких на второй неделе заболевания, тогда как у детей, она возникает уже тогда, когда вирус на слизистых оболочках носо- и ротоглотки не определяется [1, 12].

Существуют так же сведения о том, что путем фагоцитоза происходит антителозависимое усиление собственной репликации вируса, гибель иммунных клеток, что, в свою очередь, приводит к развитию шока и полиорганной недостаточности.

Описан клинический случай летального исхода у пациента с MBC у детей в результате сердечной недостаточности, при котором было выявлено присутствие вируса в тканях миокарда, что может указывать на возможность вирусопосредованного повреждения тканей в качестве одного из факторов развития [9, 10].

Очень близким по патогенезу является синдром активации макрофагов, наблюдаемый чаще у детей с юношеским артритом с системным началом, а также с реактивным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, ассоциированным с вирусом [14, 16]. Предполагается также потенциальная роль аутоантител в патогенезе ПМВС, как при болезни Кавасаки. Уровни ряда аутоантител, идентифицированных у детей с ПМВС были выше уровней, определяемых в контрольной группе здоровых, в группах детей с острым COVID-19 и у детей с болезнью Кавасаки [19]. Выявлена сверхэкспрессия аутоантител, которые участвуют в активации лимфоцитов, внутриклеточных сигнальных путях и развитии сердца [12]. Обнаружены аутоантитела к различным подтипам казеинкиназы, которые оказались специфичными для MBC у детей [13, 14, 16, 19].

Полиорганность поражения может быть ассоциирована с распространенностью потенциальных мишеней для аутоантител. Новые данные свидетельствуют об увеличении уровней интерлейкинов IL-18 и IL-6 у пациентов с мультисистемным воспалительным синдромом, усилении

лимфоцитарного и миелоидного хемотаксиса, а также иммунной дисрегуляции слизистых оболочек [13, 16].

Гипервоспалительный синдром при МВС отличается от такового при болезни Kawasaki, где, главным образом, участвует IL-17A, а также имеет отличия от острого COVID-19 у детей и цитокинового шторма у взрослых пациентов [1, 16, 19, 24, 25].

Клинические проявления

Основными симптомами МВС являются лихорадка, длительностью более 24 часов, системное (более двух систем) вовлечение различных органов: поражение сердца, почек, центральной нервной системы, органов респираторного тракта, возможно развитие ОРДС, гастроинтестинальные симптомы, гематологические нарушения, кожные высыпания, миалгии, артралгии и другие проявления [1, 7, 13]. Также, присоединяющимися симптомами могут быть гиперкоагуляция, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), возможны тромбоземболические осложнения (табл. 1).

Таблица 1. Клинические проявления COVID-19, связанные с МВС у детей и подростков [1, 7, 12, 13]

Симптомы	Частота (%)
Сохранение температуры (средняя продолжительность 4 дня)	100
Желудочно-кишечные симптомы (боль в желудке, рвота, понос)	60-97
Сыпь	50-60
Нейрокогнитивные симптомы (головная боль, вялость, спутанность сознания)	30-58
Респираторные симптомы (поллиноз, затрудненное дыхание)	32-65
Конъюнктивит	32
Поражение слизистой оболочки	19
Боль в горле	14
Отек рук/ног	
Клинические проявления	
Шок	60-80
Критерии болезни Kawasaki	50-64
Миокардиальная дисфункция (ЭХО-КГ или высокий тропонин/МНП)	50-100
Острая дыхательная недостаточность, требующая неинвазивной или инвазивной ИВЛ	52-68
Острая почечная недостаточность	38-70
Серозит (плевральный, окологердечный, асцит)	24-50
Острая печеночная недостаточность	21

Процесс развития теплого вазоплегического шока, рефрактерного к коррекции объема циркулирующей крови, требует введения норадреналина [4, 14].

При возникновении синдрома активации макрофагов (гемофагоцитарного синдрома): фебрильная лихорадка, рефрактерная к антимикробной терапии, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), лимфаденопатия, полиорганная недостаточность [1, 10].

Диагностика

Основные лабораторные методы диагностики детей с подозрением на мультисистемный воспалительный синдром зависят от типа заболевания. Так, для детей с симптомами средней и тяжелой степени рекомендуются общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (С-реактивный белок, прокальцитонин, ферритин, электролиты и другие), показатели функции печени и почек; коагулограмма (протромбиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), D-димер, фибриноген, антитромбин-3), тропонин и КФК-МВ (изоформа фермента креатинфосфокиназы), мозговой натрийуретический пептид (МНП) или N-концевой фрагмент пептида (NT-pro-НП), профиль цитокинов. Маркеры воспаления (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), прокальцитонин, ферритин) измеряются при поступлении, затем периодически контролируются [4].

При легкой степени для пациентов с лихорадкой в течение более 3-х дней и в хорошем самочувствии, легких симптомах мультисистемного воспаления у детей, проводится ограниченное обследование. Например, с общего анализа крови и оценки С-реактивного белка, а при их отклонениях проводятся дополнительные анализы [4, 12].

Тестирование на SARS-CoV-2. Все дети с подозрением на мультисистемный воспалительный синдром должны быть протестированы на SARS-CoV-2, включая серологию и полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (ОТПЦР носоглоточного мазка). Также тестирование на наличие других патогенов. Тестирование на другие вирусные и бактериальные патогены включает культуру крови и мочи, мазок из горла, копрологию, носоглоточный аспират или мазок из зева для респираторной вирусной панели, серология и ПЦР на вирус Эпштейн-Барр, на цитомегаловирус, энтеровирусы, аденовирусы [10].

В лабораторных анализах нередко, несмотря на широкий спектр болезненных состояний, начиная от очень легких симптомов инфекции верхних дыхательных путей и заканчивая опасным для жизни вирусным поражением легких, COVID-19 ассоциируется с высоким уровнем маркеров воспаления [8, 28, 32]: отмечается повышение различных лабораторных маркеров: нейтрофильный лейкоцитоз с лимфопенией, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), трансаминаз, триглицеридов, ИЛ-6, ферритина и D-димера, гипоальбуминемия, ферритина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), триглицеридов сыворотки крови, гипонатремия, гипербилирубинемия, повышение прокальцитонина в сыворотке, повышение уровня D димера, продуктов деградации фибрина крови, гипофибриногенемия, быстрое снижение СОЭ и числа лейкоцитов, несмотря на высокую воспалительную активность, тромбоцитопения, коагулопатия (табл. 2).

Таблица 2. Лабораторные маркеры мультисистемного воспалительного процесса у детей и подростков [1, 9, 10, 16]

Отклонения в общем анализе крови	Частота (%)
Лимфопения	80-95
Нейтрофилез	80-90
Легкая анемия	70
Тромбопения	30-80
Высокие маркеры воспаления	
С-реактивный белок	90-95
Скорость оседания эритроцитов	80
D-димер	80-95
Фибриноген	90
Ферритин	75
Прокальцитонин	80-95
Интерлейкин-6	80-100
Высокие кардиомаркеры	
Тропонин	60-90
МНП или мозговой натрийуретический пептид	90-100
Гипоальбуминемия	73
Легкое увеличение активности печеночных ферментов	70
Повышение лактатдегидрогеназы	50-60
Гипертриглицеридемия	70

Визуализирующие методы диагностики при МВС

Эхокардиография. Эхокардиографические данные могут включать снижение функции левого желудочка (ЛЖ) и аномалии коронарной артерии (КА), включая дилатацию или аневризму, регургитацию митрального клапана и выпот в перикарде [10, 12]. Приблизительно от 50 до 60% пациентов имеют нарушение функции ЛЖ. Нарушения КА наблюдаются примерно у 20–50% пациентов, что значительно выше, чем при классическом синдроме Кавасаки, в котором степень участия КА составляет приблизительно от 10 до 15% [19].

Рентгенограмма грудной клетки. В связи с тем, что возможны небольшие плевральные выпоты, консолидации, очаговое уплотнение и ателектаз [1, 2, 4].

Компьютерная томография (КТ) грудной клетки – обычно обнаруживаются сходные результаты с рентгенограммой грудной клетки. У нескольких пациентов отмечались изменения по типу «матового стекла» [6, 15].

Визуализация органов брюшной полости – результаты УЗИ или КТ брюшной полости выявляют наличие свободной жидкости, асцит, воспаление кишечника и брыжейки, включая терминальный илеит, брыжеечную аденопатию/аденит и перихолецистический отек [1, 15, 20].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз является широким и должен проводиться с другими инфекционными и воспалительными состояниями, как бактериальный сепсис, синдром Кавасаки, синдром токсического шока, острый аппендицит, системная красная волчанка, васкулиты [1, 4, 13]. Другие вирусные патогены, которые могут манифестировать при мультисистемном поражении и/или миокардите, включают вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, аденовирус и энтеровирусы [10]. Эти вирусы редко вызывают тяжелые заболевания у иммунокомпетентных детей. Проведение серологии и ПЦР помогут отличить их от МВС у детей при COVID-19.

Бактериальный сепсис. Он должен рассматриваться у детей с лихорадкой, шоком и повышенными маркерами воспаления. Всем детям с подозрением на МВС у детей от умеренной до тяжелой степени должен быть проведен посев крови и назначены антибиотики [4, 11, 13].

Синдром Кавасаки (СК) – некоторые дети с мультисистемным воспалительным синдромом соответствуют критериям полной или неполной формы СК. Тем не менее, существуют ключевые различия. Например, МВС возникает чаще у детей школьного возраста и подростков, тогда как классический СК обычно встречается у младенцев и детей младшего возраста. Наличие в гемограмме тромбоцитопении – еще одно отличие МВС от классической болезни Кавасаки [12, 19, 21]. Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (боль) часто встречаются при МВС у детей, менее выражены при классическом СК. Дисфункция миокарда и шок чаще наблюдаются при МВС у детей по сравнению с СК [4, 7, 19].

Синдром токсического шока – синдромы стафилококкового и стрептококкового токсического шока имеют много общего с МВС у детей. Микробиологические тесты (например, тестирование на SARS-CoV-2, бактериальные культуры) необходимы для проведения дифференциального диагноза [31, 34].

Острый аппендицит – как уже говорилось выше, у многих детей с МВС у детей наблюдается лихорадка, связанная с болью в животе и рвотой. Такие симптомы имитируют проявления острого аппендицита. Может потребоваться визуализация брюшной полости для дифференциальной диагностики [2, 4].

Системная красная волчанка (СКВ) может протекать с мультисистемным вовлечением. Такие пациенты имеют значительные поражения почек и центральной нервной системы, которые не являются типичными признаками при МВС у детей [9, 14]. Однако, стоит также отметить, что в некоторых случаях у детей с МВС наблюдали неврологическую симптоматику, включающую головную боль, спутанность сознания, менингеальные симптомы [34].

Васкулиты. Некоторые виды васкулитов могут сопровождаться лихорадкой, сыпью и повышенными маркерами воспаления. Сыпь, наблюдаемая при МВС у детей связанном с COVID-19, может имитировать васкулит (например, псевдообморожения на дистальных участках тела), но они не относятся к васкулитам [10, 11, 25].

Другие вирусные инфекции. Другие вирусные патогены, которые могут манифестировать при мультисистемном поражении и/или миокардите, включают вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, аденовирус и энтеровирусы [10]. Эти вирусы редко вызывают тяжелые заболевания у иммунокомпетентных детей. Проведение серологии и ПЦР помогут отличить их от МВС у детей при COVID-19 [32].

Ведение пациентов с мультисистемным воспалительным процессом

Уход за больными. Детей с признаками заболевания, средними/тяжелыми симптомами необходимо госпитализировать. Степень ухода определяется тяжестью заболевания. В детское реанимационное отделение госпитализируют детей с нестабильной гемодинамикой (шок, аритмия), выраженной дыхательной недостаточностью, или другими опасными для жизни состояниями [1, 4, 30].

Многопрофильный уход. По определению, МВС у детей является мультиорганным заболеванием, и уход за пациентами требует совместной работы нескольких специалистов, таких как инфекционисты, детские ревматологи, кардиологи, гематологи и другие [4, 2, 12, 16].

Медикаментозное лечение

Противовирусная терапия. Роль противовирусной терапии при SARS-CoV-2 (к примеру, ремдесивиром) в лечении МВС у детей не определена. У многих пациентов полимеразная цепная реакция дает отрицательный результат на SARS-CoV-2. МВС у детей является постинфекционным осложнением, а не активной инфекцией [4, 27].

Однако, у некоторых пациентов при положительном результате тестирования ПЦР может быть текущая инфекция [9]. Использование противовирусных препаратов обычно рекомендуется для детей с тяжелыми проявлениями МВС.

Антибиотикотерапия – Важно отметить, что МВС у детей может иметь признаки и симптомы, имитирующие септический и токсический шок [19, 24, 27]. При данных состояниях назначение антибактериальных препаратов неизбежно [17]. Рекомендовано немедленное назначение терапии антибиотиками широкого спектра действия до получения результатов чувствительности [4].

Рекомендуется эмпирическое назначение цефтриаксона в сочетании с ванкомицином. Вместе с тем при тяжелой внебольничной пневмонии подчеркивается роль новых препаратов [4, 12, 23]: Цефтаролин + Пиперациллин + Тазобактам является альтернативным методом лечения, особенно для детей с острой почечной недостаточностью, что в целом относится к ранее опубликованным рекомендациям Американского общества инфекционных болезней (IDSA) [22]. Клиндамицин добавляется к схемам при возникновении симптомов, опосредованных действием токсинов бактерий (к примеру, эритродермия) [2, 4]. Прием антибиотиков следует прекратить после исключения бактериальной инфекции если клинический статус ребенка стабилизировался [4, 5, 29].

Дополнительная терапия, основанная на клинической картине. Дополнительное назначение терапии зависит от клинической картины заболевания. Например, пациенты с синдромом Кавасаки (СК) с «теплым шоком», должны получить лечение от СК (т.е. внутривенное введение иммуноглобулина (ВВИГ), и аспирина), а также необходимую гемодинамическую поддержку. Все пациенты, соответствующие критериям для полного или неполного СК, должны получать антитромботическую терапию, так как подвержены риску возникновения тромботических осложнений [10, 19, 26, 30]. Например, у больных с тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) высокий риск апикального тромбоза ЛЖ, а пациенты с СК, имеющие большие или гигантские аневризмы КА, подвержены риску инфаркта миокарда [2, 13]. Кроме того, пациенты могут подвергаться риску возникновения венозной тромбоэмболии, включая легочную эмболию, из-за гиперкоагуляции, связанной с COVID-19 [3].

У пациентов без СК или значительной дисфункции ЛЖ решение о начале терапии для профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) принимается индивидуально. Сам диагноз МВС у детей, связанный с COVID-19, следует рассматривать как основной фактор риска развития ВТЭ [1, 16, 19, 26, 27].

Профилактика ВТЭ рекомендуется для детей старшего возраста и подростков, госпитализированных с МВС с умеренной и тяжелой степенью, при условии, что риск кровотечения низкий [2, 4, 12]. У младенцев и детей младшего возраста решение принимается в каждом конкретном случае с учетом других факторов риска венозной тромбоэмболии и риска кровотечения у пациента [16, 34]. Для профилактики ВТЭ гепарин с низкой молекулярной массой является предпочтительным агентом. У детей с симптомами шока проводится кардиотоническая и респираторная поддержка [4, 13, 34].

Заключение

Несмотря на имеющиеся данные о том, что коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19) у детей проявляется в легкой форме, однако, в редких случаях, заболевание может вызвать

мультисистемный воспалительный синдром (МВС). Основываясь на диагностических критериях МВС, важна его своевременная диагностика и лечение, которое носит персонафицированный характер и часто требует оказание помощи пациентам в отделении реанимационной интенсивной терапии.

Литература(references)

1. Иванов Д.О., Петренко Ю.В. Резник В.А. и др. «Дети ковидом не болеют...» Заметки из красной зоны Педиатрического университета. – СПб: СПбГПМУ, 2022. – 208 с. [Ivanov D.O., Petrenko Yu.V. Reznik V.A. et al. «*Deti kovidom ne boleyut...*» *Zametki iz krasnoy zony Peditricheskogo universiteta*. "Children do not get sick with covid ..." Notes from the red zone of the Pediatric University. – St. Petersburg: SPbSPMU, 2022. – 208 p. (in Russian)]
2. Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю. и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т.17, №3. – С. 219-229. [Kantemirova M.G., Novikova YU.YU., Ovsyannikov D.YU. et al. *Peditricheskaya farmakologiya*. Pediatric pharmacology. – 2020. V.17, N3. – P. 219–229. (in Russian)]
3. Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани – вариантом ангиогенного отека легкого // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т.75, №2. – С. 115-117. [Kubanov A.A., Deryabin D.G. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2020. – V.75, N2. – P. 115-117 (in Russian)]
4. Методические рекомендации особенности клинический проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020). 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 [Metodicheskie rekomendacii osobennosti klinicheskij projavlenij i lechenija zabolevaniya, 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 (in Russian)]
5. Ортенберг Э.А. Почти два года с COVID-19: некоторые аспекты использования антибиотиков. // Журнал «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия». – 2021. – Т.23, №3. – С. 248–255. [Ortenberg E.A. *Zhurnal «Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya»*. Journal of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2020. V.23, N3. – P. 248–255. (in Russian)]
6. Синопальников А.И. Пандемия COVID-19 – «пандемия» антибактериальной терапии. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т.23, №1. – С. 5-15. [Sinopalnikov A.I. *Zhurnal «Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya»*. Journal of Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2021. – V.23, N1. – P.5-15. (in Russian)]
7. Соловьева Н.В., Макарова Е.В., Кичук И.В. Коронавирусный синдром: профилактика психотравмы, вызванной COVID-19. // Русский медицинский журнал. – 2020. – №9. – С. 18-22 [Solov'eva N.V., Makarova E.V., Kichuk I.V. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2020. – N9. – P.18-22 (in Russian)]
8. Ahmed S., Jafri L., Hoodbhoy Z., Siddiqui I. Prognostic value of serum procalcitonin in COVID-19 patients: a systematic review // Indian Journal of Critical Care Medicine. – 2021. – V.25, N1. – P. 77-84.
9. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F. et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. // Circulation. – 2020. – V.142, N5. – P. 77-84.
10. Center for Disease Control and Prevention, Center for Preparedness and Response: Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), Clinician Outreach and Communication (COCA) Webinar. Available at: https://emergency.cdc.gov/coca/calls/2020/callinfo_051920.asp?deliveryName=USCDC_1052-DM28623 (Accessed on May 19, 2020).
11. Cheung E.W., Zachariah P., Gorelik M. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City // JAMA. – 2020. – V.324, N3. – P. 294-296.
12. Consiglio C., Cotugno N., Sardh F., et al. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 // Cell press. – 2020. – V.183, N4. – P. 968-981.
13. Cuomo A.M., Zucker H.A., Dreslin S. Health advisory: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with coronavirus disease (COVID-19) children // New York State of Opportunity. Department of Health. – 2020. – V.226, N1. – P.45-54.

14. Ding Y, Yan H, Guo W. Clinical Characteristics of Children with COVID-19: A Meta-Analysis // *Front Pediatr.* – 2020. – N8. – P. 426-431.
15. Duzgun S.A., Durhan G., Demirkazik F.B. et al. COVID-19 pneumonia: the great radiological mimicker // *Insights Imaging.* – 2020. – N.11. – P. 110-118.
16. Hennon T.R., Penque MD., Abdul-Aziz R et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach // *Progress in Pediatric Cardiology.* – 2020. – V.57, N2. – P.1-5.
17. Huttner B.D., Catho G., Pano-Pardo J.R., et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles // *Clinical Microbiology and infection.* – 2020. – V.26, N.7. – P.808-810.
18. Guo CX, He L, Yin JY, Meng XG, Tan W, Yang GP, et al. Epidemiological and clinical features of pediatric COVID-19 // *BMC Med.* – 2020. – V.18, N.1.– P.19-25.
19. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. // *Pediatrics.* – 2009. – V.123, N.5. – P.783-789.
20. Kucirka L.M., Lauer S.A., Laeyendecker O. et al. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure // *Ann Intern Med.* – 2020. – V.173, N.4. – P.262-267
21. McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W. et al. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association // *Circulation.* – 2017. – V.135, N.17. – P. 927-999.
22. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C., et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2019. – V.200, N.7. – P.45-67.
23. Nair G.B., Niederman M.S. Updates on community acquired pneumonia management in the ICU // *Pharmacology Therapeutics.* – 2021. – V.217, N.1. – P. 1-7.
24. Paediatric Intensive Care Society (PICS) Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multi system inflammatory disease. Available at <https://picsociety.uk/wpcontent/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf> (september, 2020) 669-676 p.
25. Ravelli A., Minoia F., Davi S., et al; Expert consensus on dynamics of laboratory tests for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis // *RMD Open (Rheumatic and musculoskeletal diseases).* – 2016. – V.68, N.3. – P. 566-576.
26. Rajasekaran S., Kruse K., Kovey K. et al. Therapeutic role of anakinra, an interleukin-1 receptor antagonist, in the management of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis/sepsis/multiple organ dysfunction/macrophage activating syndrome in critically ill children // *Pediatr Crit Care Med.* – 2014. – V.15, N5. – P. 401-408.
27. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic // *Lancet.* – 2020. – V.395, N. 10237. – P. 1607-1608.
28. Ruan Q., Yang K., Wang W., et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. // *Intensive Care Med.* – 2020. – V.46, N. 5. – P. 846-848.
29. Ruuskanen O., Lahti E., Jennings L.C., Murdoch D.R. Viral pneumonia // *Lancet.* – 2011. – V.377, N.9773. – P. 1264-1275.
30. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: An observational cohort study // *Lancet.* – 2020. – V. 395, N.10239. – P. 1771-1778.
31. Wharton M., Chorba T.L., Vogt R.L. et al. Case definitions for public health surveillance // *MMWR Recomm Rep.* – 1990.–V.39, N.13. – P.1-43.
32. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2 // *JAMA.* –2020. – V. 324, N.3. – P. 259-269.
33. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course, and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* – 2020. – V.395, N.10229. – P. 1054-1062.
34. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis // *Pediatric Pulmonology.* – 2021. – V. 56, N.5. – P. 837-848.

Информация об авторах

Дубровина Юлия Александровна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: yulya_zakharova_1995@bk.ru

Легонькова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: legonkova@yandex.ru

Воднева Лариса Михайловна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lavoda@yandex.ru

Штыкова Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doctors@mail.ru

Шпаковская Ксения Сергеевна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: madam.isaeva.k@yandex.ru

Мельникова Валерия Максимовна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: melnikovavmv@mail.ru

Артёменкова Екатерина Игоревна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: artemenkova.ekaterina32@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.717.61.004.17.616-003

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.18 EDN: GWXZUQ

СТАРЧЕСКАЯ АСТЕНИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ© Бузник Г.В.¹, Шабанов П.Д.^{1, 2}¹Институт экспериментальной медицины, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6*Резюме*

Цель. Анализ результатов научных исследований, включая классификацию старческих астений в зависимости от функциональной активности, клиническую шкалу астений, риски ее формирования, особенности ведения пациентов с астениями.

Методика. Обзор выполнен с привлечением баз данных PubMed, Scopus, eLibrary и анализом литературных источников по рассматриваемой проблеме. Из выбранных источников основное внимание уделено работам, опубликованным в последние годы.

Результаты. В фармакотерапии старческой астении основное внимание уделяют лечению сопутствующих заболеваний и состояний у пациентов с астеническим синдромом: артериальной гипертонии, аритмий, антитромботической терапии, назначению статинов, лечению сахарного диабета 2-го типа (преимущество за препаратами первой линии), инсулинотерапии, препаратам антидементной направленности (мемантин, донепезил, ривастигмин), при болевом синдроме назначению анальгетиков, антидепрессантов и нейролептиков по показаниям.

Заключение. Таким образом, учет сопутствующих хронических и/или острых заболеваний, гериатрических синдромов, а также результатов оценки функционального статуса, когнитивных и эмоциональных нарушений облегчает проведение лекарственной терапии СА, которая направлена как на уменьшение собственно астенических симптомов, так и на устранение или уменьшение проявлений сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: старческая астения, причины, структура, клиника, лечение

SENILE ASTHENIA, CLINICAL FEATURES AND APPROACHES TO TREATMENT

Buznik G.V.¹, Shabanov P.D.^{1, 2}¹Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia²S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Acad. Lebedeva St., 194044, St. Petersburg, Russia*Abstract*

Objective. To analyze scientific data considering the classification of senile asthenia depending on functional activity, the clinical scale of asthenia, the risks of its formation, and the features of managing patients with asthenia.

Methods. The review was carried out in the PubMed, Scopus, eLibrary databases by searching for literary sources on this topic. Of the selected publications, the most significant publications of recent years were used for analysis.

Results. In the pharmacotherapy of senile asthenia, the main attention is paid to the treatment of concomitant diseases and conditions in patients with asthenic syndrome: arterial hypertension, arrhythmias, antithrombotic therapy, prescribing statins, treatment of type 2 diabetes mellitus (the advantage over first-line drugs), insulin therapy, anti-dementia drugs (memantine, donepezil, rivastigmine), with pain syndrome, the appointment of analgesics, antidepressants and neuroleptics according to indications.

Conclusion. Thus, taking into account the concomitant chronic and/or acute diseases, geriatric syndromes as well as the results of functional status assessment, cognitive and emotional disorders, the drug therapy of senile asthenia can be facilitated by means of both the reduction of the proper asthenic symptoms and diminishing or decreasing the concomitant diseases.

Keywords: senile asthenia, causes, structure, clinic, treatment

Введение

Астенические расстройства представляют собой весьма распространенные нарушения, широко встречающиеся в клинической практике специалистов различного профиля [18]. Астения проявляется в разных клинических формах, часто сопровождаясь усложнением структуры болезненного состояния, развитием не только астенических жалоб, но и многочисленными соматическими, прежде всего, вегетативно-сосудистыми нарушениями [1, 2]. Это создает определенные трудности в диагностике собственно астенического состояния и, следовательно, подборе эффективных средств коррекции ее проявлений.

Термин «астения» в переводе с греческого языка означает «отсутствие силы», «бессилие» [3]. В клинической практике астения может встречаться в качестве ведущего (или единственного) либо одного из многих проявлений основного заболевания [14]. Астенические проявления (синдромы) формируются в период реконвалесценции после инфекционных болезней и экзогенных интоксикаций, нередко встречаются в исходе соматических заболеваний, травм и ранений, отмечаются при многих профессиональных заболеваниях, связанных с чрезмерными нагрузками и хроническими стрессирующими воздействиями [22]. Распространенность астений в общей популяции, по данным разных исследователей, составляет от 7% до 45% в зависимости от методов их оценки. Чаще всего больные описывают астению как повышенную утомляемость. С медицинской точки зрения астения – это аномальная, спонтанная вялость, возникающая без нагрузки, продолжающаяся долго и не проходящая после отдыха [14].

Терминологически понятие «астения», может обозначать (оцениваться как) «астеническое состояние», «астено-невротическое состояние», «астеническую реакцию адаптации», «неврастению», «неврастенический синдром», «болезнь руководителя», «синдром эмоционального выгорания», «синдром хронической усталости» и т.д. [3]. Эти варианты диагнозов соматогенных и психогенных астенических расстройств не являются эквивалентными и чаще всего имеют свои конкретные особенности [2, 3, 17]. В англоязычной литературе в большей мере употребляется термин «синдром хронической усталости» (fatigue syndrome или chronic fatigue syndrome), а не астенический синдром, как в России [3, 10], это в определенной степени затрудняет сопоставление клинических и фармакотерапевтических данных [2, 3], особенно представляемых в Кохрейновской базе данных, например, группой исследователей L. Larun и соавторов [10] на протяжении многих лет (2014-2018).

Особое место в структуре астенических расстройств занимает старческая астения (СА), рассматриваемая как ключевой гериатрический синдром (ГС), характеризующийся снижением физиологического резерва и функций организма, повышенной уязвимостью к эндо- и экзогенным факторам, потерей автономности, высоким риском неблагоприятных исходов для здоровья и смерти [2, 3]. Согласно клиническим рекомендациям, составленным Общероссийской общественной организацией «Российская ассоциация геронтологов и гериатров» (2018), синдром СА тесно связан с другими ГС и с полиморбидностью, потенциально обратим, влияет на тактику ведения пациента. С позиции развития СА, важным является увеличение риска неблагоприятных исходов СА, определяющихся повышенным числом госпитализаций, клинически выраженных функциональных дефицитов, смертельных случаев, физических ограничений, падений и переломов, которые встречаются при СА чаще в 1,5-2,8 раз [2, 10].

Клинические особенности астенического синдрома у пожилых

Факторами риска СА являются возраст, низкий уровень физической активности, плохое питание, наличие депрессии, полипрагмазия и социальные факторы (низкий доход, одиночество, низкий уровень образования). Как правило, СА ассоциируется с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями почек, заболеваниями суставов, дыхательных путей, злокачественными новообразованиями. СА развивается постепенно при достаточно быстром снижении функциональной активности. Синдрому СА, как правило, предшествует преастения, проявляющаяся отдельными количественно недостаточными для диагноза СА признаками [4].

Эпидемиология СА предусматривает распространенность у людей старше 65 лет, причем у проживающие дома СА встречается сравнительно редко (10-26%), преастения – значительно чаще (41,6%), а в домах престарелых – у каждого второго (52,3%). СА достоверно чаще встречается у женщин [3, 6]. В РФ после 65 лет распространенность СА колеблется в границах 21,1-43,9%

(Санкт-Петербург, где имеется специализированная гериатрическая служба), причем у мужчин СА встречается лишь в 4,2-8,9% случаев.

Согласно МКБ-10, СА кодируется как R54 – Старческий возраст без упоминания о психозе, старость без упоминания о психозе, старческая астения, слабость. Классификационные построения СА исходят из традиций национальной оценки болезней. В зависимости от функциональной активности выделяют СА легкой, умеренной и тяжелой степени [6].

Клиническая шкала СА включает 9 степеней [20]: 1) Отличное состояние здоровья. 2) Хорошее состояние здоровья: заболевания в неактивной фазе, нередко выполняют физические упражнения. 3) Удовлетворительное состояние здоровья: хронические заболевания хорошо контролируются лечением, активность нерегулярная. 4) Преастения: физическая активность (ФА) ограничена, медлительность, повышенная утомляемость, в основном независимы от посторонней помощи, мобильность снижена, единичные ГС. 5) Легкая СА: более медлительны, при инструментальной активности нуждаются в помощи и зависимы от неё, ФА сохранена или незначительно снижена, множественные ГС, возможна легкая деменция. 6) Умеренная СА: необходима помощь при ведении хозяйства, сложности в подъеме по лестнице, помощь при гигиенических процедурах, зависимость от посторонней помощи, ФА снижена, множественные ГС, возможна деменция от легкой до тяжелой. 7) Тяжелая СА: полностью зависимы от помощи, невысокий риск смерти в ближайшие 6 месяцев, ФА значительно снижена, множественные ГС, возможна деменция от легкой до тяжелой. 8) Очень тяжелая СА: полная зависимость, обычно не восстанавливаются даже после легкой болезни, множественные ГС, возможна деменция от легкой до крайне тяжелой. 9) Терминальное состояние: расчётная продолжительность жизни менее 6 месяцев, уровень зависимости от посторонней помощи различный, возможны множественные ГС, возможна деменция от легкой до крайне тяжелой.

В клинической картине наиболее значимыми признаками СА являются: непреднамеренное снижение веса на 4,5 кг и более за прошедший год, падения, недержание мочи, развитие делирия, деменция, зависимость от посторонней помощи, значительное ограничение мобильности.

Признаками и симптомами, указывающими на синдром СА или повышенный риск его формирования являются [11] следующие факторы и проявления: а) клинические проявления: непреднамеренная потеря веса (особенно $\geq 4,5$ кг за год), недержание мочи, потеря аппетита, саркопения, остеопороз, снижение зрения или слуха, хроническая боль, повторные вызовы скорой медицинской помощи или госпитализации; б) Психоземotionalные признаки и симптомы: делирий, когнитивные нарушения/деменция, депрессия, поведенческие нарушения, нарушенный режим сон/бодрствование; в) Функциональные признаки и симптомы: зависимость от посторонней помощи, значительное ограничение мобильности, недавнее падение, страх падений, нарушение равновесия, повышенная утомляемость, снижение физической активности/выносливости; г) отношение к лекарствам и алкоголю: факторы, предрасполагающие к нежелательным лекарственным реакциям, полипрагмазия, увеличение потребления алкоголя; д) социальные факторы: социальная изоляция, изменение жизненных обстоятельств, изменение в поддержке семьи/опекуна, пребывание ухаживающего лица в состоянии стресса.

Выявление СА не должно приводить к отказу от диагностического поиска заболеваний и синдромов, вносящих вклад в клинику и функциональное состояние. Диагностика СА подразумевает выполнение ряда этапов, куда включены скрининг (выполняется любым медработником) и комплексная гериатрическая оценка (проводится гериатром, медсестрой, врачом мультидисциплинарной команды).

Скрининг СА основан, прежде всего, на учете частых жалоб (повышенная утомляемость, снижение активности, нарастание затруднений при ходьбе, изменение походки, обусловленные хроническими заболеваниями и ГС). Для СА характерно постепенное прогрессирование симптомов [11].

Индивидуальный план ведения пациента со СА включает рекомендации по поддержанию физической активности, питания, когнитивного тренинга, дополнительные обследования и консультации в соответствии с ГС и состояниями, влияющими на течение старческой астении, коррекцию ГС и цель-ориентированное лечение хронических заболеваний; оптимизацию терапии с учетом STOPP/START-критериев и при необходимости консультация клинического фармаколога, использование средств и методов адаптации (трость, ходунки, протезирование и ортезирование, очки, слуховой аппарат и др.), организацию безопасного быта, направление на реабилитационные мероприятия, уровень потребности в социально-бытовой помощи и долговременном уходе, оценку потребности в медицинском патронаже и паллиативной помощи. Проводят обсуждение плана ведения с пациентом и/или родственниками/опекунами (при

возможности). Индивидуальный план ведения передается врачу, непосредственно наблюдающему пациента, для обеспечения совместного преемственного долгосрочного наблюдения [19].

Повторные плановые обследования рекомендовано проводить не реже 1 раза в год, внеплановые – при ситуациях, значимо влияющих на функциональное состояние пациента, перед плановым хирургическим вмешательством.

Ведение больных и лекарственная терапия старческой астении

При выборе тактики лекарственной терапии СА следует учитывать хронические и/или острые заболевания, гериатрические синдромы, результаты оценки функционального статуса, когнитивные и эмоциональные нарушения, социальные проблемы, жизненные приоритеты пациента. Ориентируются на достижение оптимального качества жизни и независимость от посторонней помощи. Проводят мониторинг появления/усугубления ГС для оценки безопасности терапии [9, 12]. Основное внимание уделяют лечению сопутствующих заболеваний и состояний у пациентов с синдромом СА (артериальная гипертония, аритмии, антитромботическая терапия, назначение статинов, лечение сахарного диабета 2-го типа (преимущество за препаратами первой линии), инсулинотерапия, препараты антидементной направленности (мемантин, донепезил, ривастигмин), при болевом синдроме анальгетики, антидепрессанты и нейролептики по показаниям [9].

Для борьбы с остеопорозом назначают препараты витамина D. Суточные дозы витамина D после 50 лет: для профилактики дефицита – не менее 800-1000 МЕ; для поддержания уровня 25(ОН)D более 30 нг/мл – не менее 1500-2000 МЕ. Дозы колекальциферола – от 50 000 МЕ/нед 8 нед. или 200 000 МЕ/мес 2 мес. или 150 000 МЕ/мес 3 мес. или 7 000 МЕ/сут – 8 нед. внутрь.

При СА с остеопорозом назначают комбинацию витамина D и препарата кальция; бисфосфонаты (алендроновая кислота, золендроновая кислота, ибандроновая кислота) или деносумаб; терипаратид при неэффективности антирезорбтивной терапии при тяжелом остеопорозе.

Основное внимание уделяют лечению сопутствующих заболеваний и состояний у пациентов с синдромом СА. Например, при лечении артериальной гипертонии не рекомендуется назначение более 3 антигипертензивных препаратов; предпочтительны дигидропиридиновые антагонисты кальция, низкие дозы тиазидных или тиазидоподобных диуретиков, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы; бета-адреноблокаторы – только при показаниях [5, 14].

При фибрилляции предсердий назначают оральные антикоагулянты. Апиксабан и ривароксабан не рекомендованы при КК <15 мл/мин, дабигатран этексилат – при КК <30 мл/мин; при КК <30 мл/мин препарат выбора – варфарин, целевые МНО 2,0-3,0.

Антитромботическую терапию назначают для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (длительно 75-100 мг/сут ацетилсалициловой кислоты при отсутствии индивидуальной непереносимости, активного кровотечения, анамнеза внутричерепного кровоизлияния). При непереносимости ацетилсалициловой кислоты проводят монотерапию клопидогрелом 75 мг/сут, при высоком риске кровотечения клопидогрел предпочтительнее прасугрела или тикагрелора [13].

Показано назначение статинов для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. При сниженной фракции выброса во время лечения сердечной недостаточности не отменяют ингибиторы АПФ и бета-адреноблокаторы.

При наличии сахарного диабета 2-го типа препаратами первой линии являются метформин; группа ингибиторов ДПП-4 (аглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин); антагонисты ГПП. Препараты сульфонилмочевины увеличивают риск гипогликемии по мере старения. Глибенкламид не рекомендован после 60 лет. Препараты группы иНГЛТ-2 применяются с осторожностью. Тиазолидиндионы противопоказаны [7].

При инсулинотерапии схемы не отличаются от использования у более молодых пациентов. Начинают с базальных инсулинов или комбинированных препаратов, интенсификация возможна только при сохранении когнитивных функций.

При когнитивных нарушениях показаны цианкобаламин 1 мг в/м или в/в каждый день 1-2 недель; фолиевая кислота 1,5 мг/сутки под контролем гемоглобина. При деменции [7] показана длительная антидементная терапия антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов (мемантин 5-30 мг/сут), ингибиторами ацетилхолинэстеразы (донепезил 5-10 мг/сут, ривастигмин 4,6-9,5 мг в виде пластыря, галантамин 8-16 мг/сут).

При агрессивности, ажитации у пациентов со СА и деменцией [16] назначают атипичные нейрореплетики в минимальных терапевтических дозировках (кветиапин 6,25-50 мг/сут).

При депрессии предпочтительны селективные или неселективные ингибиторы обратного захвата серотонина (эсциталопрам 5-10 мг/сут, флуоксетин 10-20 мг/сут, пароксетин 20-40 мг/сут, сертралин 25-50 мг/сут, миртазапин 15-45 мг/сут, венлафаксин 37,5-150 мг/сут, дулоксетин 30-60 мг/сут).

При болевом синдроме используют нефармакологические и фармакологические методы лечения [8, 15]. При хроническом болевом синдромом вследствие коксартроза, гонартроза, дегенеративных изменений костно-суставных структур позвоночника возможно эндопротезирование. При дегенеративном полиартрозе, коксартрозе, гонартрозе, дорсопатиях назначают симптоматические медленно действующие средства (хондроитина сульфата 1200 мг/сут, глюкозамин 1500 мг/сут, диацереин 100 мг/сут). При хронической нейропатической боли показаны антиконвульсанты в индивидуальной дозе (прегабалин 75-300 мг/сут, габапентин 300-1800 мг/сут, карбамазепин 200-600 мг/сут), антидепрессант дулоксетин 30-60 мг/сут. При тяжелом хроническом болевом синдроме назначают трамадол (капс., табл., раствор) 50-100 мг, пропионилфенил-этоксиэтилпиперидин (буккальные табл. 10-20 мг), морфин (табл. и капс. пролонг. 10 мг; 30 мг; 60 мг; 100 мг), налоксон+оксикодон (табл. пролонг. 10 мг/5 мг; 20 мг/10 мг; 40 мг/20 мг), фентанил (трансдерм. на 72 ч 25 мкг/ч; 50 мкг/ч; 75 мкг/ч; 100 мкг/ч). В США и некоторых европейских странах с этой целью рекомендованы и препараты каннабиса [21].

Заключение

Таким образом, учет сопутствующих хронических и/или острых заболеваний, гериатрических синдромов, а также результатов оценки функционального статуса, когнитивных и эмоциональных нарушений облегчает проведение лекарственной терапии СА, которая направлена как на уменьшение собственно астенических симптомов, так и на устранение или уменьшение проявлений сопутствующих заболеваний.

Литература (references)

1. Бузник Г.В. Повышает ли сукцинат как компонент лекарственного средства эффективность лечения расстройств астенического спектра у пациентов с соматическими травмами? // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2022. – Т.20, №1. – С. 89-98. [Buznik G.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Review on clinical pharmacology and drug therapy. – 2022. – V.20, N1. – P. 89-98 (in Russian)]
2. Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Фармакотерапия нарушений астенического спектра у хирургических пациентов и пострадавших с сочетанными травмами с помощью сукцинатсодержащих препаратов // Вестник СГМА. – 2020. – Т.17, №3. – С. 17-30. [Buznik G.V., Shabanov P.D. *Vestnik Smolenskoï gosudarstvennoï meditsinskoi akademii*. Bulletin of Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.17, N3. – P. 17-30 (in Russian)]
3. Шабанов П.Д., Бузник Г.В., Байрамов А.А. Фармакотерапия астенического синдрома средствами метаболической терапии: рекомендации для врачей. – СПб.: ВМедА, 2020. – 76 с. [Shabanov P.D., Buznik G.V., Bairamov A.A. *Pharmacotherapy of asthenic syndrome by metabolic therapeutic drugs: Recommendations for doctors*. – Saint Petersburg: Military Medical Academy, 2020. – 76 p. (in Russian)]
4. Belkhair, J., Raissi A., Elyahyaoui H et al. Atypical chronic myeloid leukemia BCR-ABL 1 negative: A case report and literature review // *Leukemia Research Reports*. – 2019. – V.12. – P. 100172.
5. Birks J.S., Harvey R.J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease // *Cochrane Database Systemic Reviews*. – 2018. – V.2018, N6. – CD001190.
6. Breymann C., Römer T., Dudenhausen J.W. Treatment of iron deficiency in women // *Geburtshilfe Frauenheilkund*. – 2013. – V.73, N3. – P. 256-261.
7. Goudarzvand S., Sauver J.St., Mielke M.M. et al. Early temporal characteristics of elderly patient cognitive impairment in electronic health records // *BMC Medical Information Decisions*. – 2019. – V.19, Suppl.4. – P. 149.
8. Hoff B., Lumsden J.H., Valli V.E.O., Kruth S.A. Myelofibrosis: Review of clinical and pathological features in fourteen dogs // *Canadian Veterinary Journal*. – 1991. – V.32, N6. – P. 357-361.
9. Koutsimani P., Montgomery A., Georganta K. The Relationship Between Burnout, Depression, and Anxiety: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Frontiers in Psychology*. – 2019. – V.10. – P. 284.

10. Larun L., Odgaard-Jensen J., Brurberg K.G. et al. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome (individual patient data) // Cochrane Database Systemic Reviews. – 2018. – V.2018, N12. – CD011040.
11. Légaré F., Adekpedjou R., Stacey D. et al. Interventions for increasing the use of shared decision making by healthcare professionals // Cochrane Database Systemic Reviews. – 2018. – V.2018, N7. – CD006732.
12. Leyton E., Pross H. Chronic Fatigue Syndrome: Do herbs or homeopathy help? // Canadian Family Physician. – 1992. – V.38. – P. 2021-2026.
13. Madsen M.T., Zangger G. Sleep Disturbances in Patients With Coronary Heart Disease: A Systematic Review // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2019. – V.15, N3. – P. 489-504.
14. Neumeister B. Virale Infektionen // Klinikleitfaden Labordiagnostik. – 2018. – P. 633-696.
15. Ochentel O., Humphrey C., Pfeifer K. Efficacy of Exercise Therapy in Persons with Burnout. A Systematic Review and Meta-Analysis // Journal of Sports Science Medicine. – 2018. – V.17, N3. – P. 475-484.
16. Oyewumi L.K. Abnormal Involuntary Movements: Side-Effect of Neuroleptic Drugs // Canadian Family Physician. – 1982. – V.28. – P. 105-109.
17. Panossian A., Wikman G. Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress-Protective Activity // Pharmaceuticals (Basel). – 2010. – V.3, N1. – P. 188-224.
18. Rousseau M.-C., Baumstarck K., Billette de Villemeur T., Auquier P. Evaluation of quality of life in individuals with severe chronic motor disability: A major challenge // Intractable Rare Diseases Research. – 2016. – V.5, N2. – P. 83-89.
19. Scherr J. Bewegung und Erkrankungen des Immunsystems // Körperliche Aktivität und Gesundheit. – 2017. – P. 249-264.
20. Stangel M., Penner I.K., Kallmannet B.A. et al. Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model // Therapy of Advanced Neurological Disorders. – 2015. – V.8, N1. – P. 3-13.
21. Xiao Z., Hu L., Lin J. et al. Efficacy and safety of Jianpishengsui for chemotherapy-related fatigue in patients with non-small cell lung cancer: study protocol for a randomized placebo-controlled clinical trial // Trials. – 2020. – V.21. – P. 94.
22. Van de Donk T., Niesters M., Kowal M.A. et al. An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia // Pain. – 2019. – V.160, N4. – P. 860-869.

Информация об авторах

Бузник Галина Викторовна – кандидат медицинских наук, докторант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: galina.viki@mail.ru

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.012/.014:[615.451.16:582.916.26] 3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.19 EDN: HFECJT

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЭКСТРАКТА СУХОГО НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СБОРА «ЭУФРАЗИН»

© **Мурашкина И.А., Минович В.М.**

Иркутский государственный медицинский университет, Россия 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1

Резюме

Цель. Разработка технологии экстракта сухого на основе сбора «Эуфразин» и его стандартизация по основным биологически активным веществам.

Методика. Товароведческие показатели растительного сбора «Эуфразин» оценивали по методикам Государственной фармакопеи XIV издания. Количественное содержание суммы флавоноидов определяли методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на рутин, суммы антоцианов – спектрофотометрическим методом в пересчете на цианидин (с использованием удельного показателя поглощения, равным 100). Измерение оптической плотности проводили на приборе «ЛЕКІ». Исследованы технологические показатели: оптимальный экстрагент, степень измельченности сырья, кратность экстракции, соотношение сырья и экстрагента, температурный режим.

Результаты. Разработана технология получения экстракта сухого из сбора «Эуфразин» способом ремацерации в три ступени, с последующей очисткой, сушкой и измельчением. Определены условия процесса экстракции: оптимальный экстрагент – спирт этиловый 50%; степень измельченности сырья плодов шиповника, плодов черники, травы мелиссы лекарственной 2 мм, травы очанки гребенчатой и цветков лабазника вязолистного 3 мм; соотношение сырье-экстрагент – 1:14; температура 60°C и перемешивание. Установлено оптимальное время контакта фаз для каждой ступени экстракции: 1 ступень – 1,5 часа, 2 ступень – 1 час, 3 ступень – 0,5 часа. Проведена стандартизация экстракта сухого из сбора «Эуфразин» по показателям: описание, подлинность, потеря в массе при высушивании, количественное содержание действующих веществ. Обоснованы и установлены нормы качества экстракта сухого: содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин – не менее 4%; суммы антоцианов – не менее 2%; влаги – не более 5%.

Заключение. Установлены оптимальные параметры получения экстракта сухого из сбора «Эуфразин» методом ремацерации в три ступени, что обеспечивает высокую эффективность выхода экстрактивных веществ до 94,22%.

Ключевые слова: сбор «Эуфразин», экстракт сухой, лекарственные растения, экстракция, технология

DEVELOPMENT OF THE TECHNOLOGY OF DRY EXTRACT BASED ON THE PLANT COLLECTION "EUFRAZIN"

Murashkina I.A., Mirovich V.M.

Irkutsk State Medical University, 1 Krasny Vosstaniya str., Irkutsk, 664003, Russia

Abstract

Objective. Development of the technology of dry extract based on the collection of "Eufrazin" and its standardization for the main biologically active substances.

Methods. Commodity indicators of the plant collection "Eufrazin" were evaluated according to the methods of the State Pharmacopoeia of the XIV edition. The quantitative content of the sum of flavonoids

was determined by differential spectrophotometry in terms of rutin, the sum of anthocyanins was determined by spectrophotometric method in terms of cyanidin (using a specific absorption index equal to 100). The optical density was measured using the "LEKI" device. The technological indicators are investigated: the optimal extractant, the degree of grinding of raw materials, the multiplicity of extraction, the ratio of raw materials and extractant, the temperature regime.

Results. A technological scheme for obtaining a dry extract from the plant collection "Eufrazin" by remaceration in three stages, followed by cleaning, drying and grinding, has been developed. The conditions of the extraction process were determined: the optimal extractant is ethyl alcohol 50%; the degree of shredding of raw rosehip fruits, blueberry fruits, medicinal lemon balm herb 2 mm, combed ochanka grass and vyazolistny laburnum flowers 3 mm; the ratio of raw materials-extractant - 1:14; temperature 60°C and mixing. The optimal phase contact time for each extraction stage was established: 1 stage – 1,5 hours, 2 stage – 1 hour, 3 stage – 0,5 hours. The standardization of the dry extract from the plant collection "Eufrazin" was carried out according to the following indicators: description, authenticity, weight loss during drying, the quantitative content of active substances, heavy metals. The quality standards of the dry extract are justified and established: the content of the sum of flavonoids in terms of rutin is not less than 4%; sum of anthocyanins - not less than 2%; moisture – not more than 5%.

Conclusion. The optimal parameters for obtaining dry extract from the plant collection "Eufrazin" by remaceration in three stages have been established, which ensures a high efficiency of the yield of extractive substances up to 94,22%.

Keywords: "Eufrazin", dry extract, medicinal plants, extraction, technology

Введение

В последние годы значительно возросла потребность медицинской практики в использовании лекарственных растений и препаратов на их основе. Актуальным направлением является создание лекарственных препаратов на основе индивидуального растительного сырья и сборов. Многокомпонентные сборы обладают широким спектром фармакологического действия, мягко и гармонично воздействуют на все органы и системы организма при минимальном количестве побочных эффектов, в условиях длительного применения [3-5].

В настоящее время не ослабевает интерес к растениям, используемым в народной медицине при лечении глазных заболеваний. На кафедре фармакогнозии и фармацевтической технологии Иркутского государственного медицинского университета разработан состав сбора «Эуфразин», обладающий антиоксидантным, противовоспалительным и ноотропным действиями для профилактики и комплексного лечения заболеваний глаз [7]. Биологически активными веществами сбора являются флавоноиды (гиперозид, актеозид, цинарозид, диосметин-7-*O*-глюкуронид, лютеолин, кверцетин), фенольные кислоты (кофейная, 3-*O*-кофеилхинная, галловая), антоцианы (цианидин-3-*O*-глюкозид, мальвидин), иридоиды, дубильные вещества, эфирное масло [6].

Целью исследования является разработка технологии экстракта сухого на основе сбора «Эуфразин» и его стандартизация по основным биологически активным веществам.

Методика

Компонентный состав сбора «Эуфразин» представлен сырьем растений: очанки гребенчатой трава – *Euphrasiae pectinatae herba*; черники обыкновенной плоды – *Vaccinii myrtilli fructus*; лабазника вязолистного цветки – *Filipendulae ulmariae flores*; Melissa лекарственной трава – *Melissae officinalis herba*; шиповника майского (коричного) плоды – *Rosae majalis (cinnamomea) fructus* в соотношении 30:20:20:10:20 [6].

Для составления сбора лекарственное растительное сырье было приобретено через аптечную сеть: черники обыкновенной плоды, шиповника майского плоды, Melissa лекарственной трава. Очанки гребенчатой траву и лабазника вязолистного цветки заготавливали в Усольском районе Иркутской области, собранное сырье сушили в тени под навесом. Исходное растительное сырье сбора соответствовало требованиям нормативной документации.

Товароведческие показатели растительного сбора «Эуфразин» оценивали по методикам Государственной фармакопеи XIV издания [1].

Таблица 1. Результаты товароведческого анализа сбора «Эуфразин»

Наименование показателей	Содержание, %
Влажность	6,72
Экстрактивные вещества, извлекаемые 50% спиртом этиловым	47,7
Сумма флавоноидов в пересчете на рутин	2,54
Органическая примесь	-
Минеральная примесь	-

Количественное содержание суммы флавоноидов определяли методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на рутин. Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре «ЛЕКІ» (Финляндия).

Изучены технологические показатели, влияющие на выход из сбора «Эуфразин» экстрактивных веществ и флавоноидов: оптимальный экстрагент, степень измельченности сырья, соотношение сырья и экстрагента, температурный режим экстракции, кратность экстракции. При установлении типа экстрагента измельченное сырье (сбор) экстрагировали водой и спирто-водными смесями с концентрацией от 20% до 95% в соотношении 1:10 при комнатной температуре.

Для каждого вида сырья, входящего в сбор «Эуфразин», определялась оптимальная степень измельченности, при которой достигается наибольший выход экстрактивных веществ при соотношении сырья и экстрагента 1:10 и комнатной температуре. Изучаемый размер частиц сырья 1, 2, 3, 5 мм. Для определения оптимального количества экстрагента при контакте фаз изучали выход экстрактивных веществ и флавоноидов при соотношениях сырье-экстрагент от 1:8 до 1:18. Также исследовали влияние температурного фактора на процесс экстракции и время контакта фаз по трем ступеням экстракции. Для статистического анализа результатов исследований использовали программу Statistica MS Excel. О статистической достоверности судили по параметрическому критерию Стьюдента (t).

Результаты исследования и их обсуждение

Контроль за процессом экстракции осуществляли по выходу из растительного сырья флавоноидов и экстрактивных веществ. Флавоноиды сбора «Эуфразин» вносят основной вклад в развитие его фармакологического эффекта, они обладают противовоспалительным, ноотропным, антиоксидантным действием [2]. В составе экстрактивных веществ, извлекаемых спиртом этиловым, содержится комплекс биологически активных соединений, представленный не только флавоноидами, а также фенольными кислотами, антоцианами, дубильными веществами, иридоидами.

При выборе оптимального экстрагента для получения экстракта сухого исследовали влияние на выход биологически активных соединений воды очищенной и спирта этилового различной концентрации. Максимальное количество экстрактивных веществ и флавоноидов извлекается из сбора «Эуфразин» 50-70% спиртом этиловым (табл. 2). Для получения экстракта сухого выбран 50% спирт этиловый.

Опытные данные показали, что оптимальный размер частиц сырья, при котором наблюдается максимальный выход экстрактивных веществ, для плодов шиповника, плодов черники, травы Melissa лекарственной составляет 2 мм, для травы очанки гребенчатой и цветков лабазника вязолистного 3 мм.

Наибольший выход экстрактивных веществ и флавоноидов при использовании 50% спирта этилового и частиц сырья с оптимальными размерами наблюдается при соотношении сырье-экстрагент от 1:14 до 1:18 (табл. 3). Для получения экстракта сухого выбрано соотношение сырье-экстрагент 1:14.

Таблица 2. Выход экстрактивных веществ и флавоноидов в зависимости от типа и концентрации экстрагента

Экстрагент	Содержание, %	
	Экстрактивные вещества	Сумма флавоноидов
Вода очищенная	17,80	0,60

Спирт этиловый:		
20%	17,15	1,10
30%	27,80	1,28
40%	28,50	1,35
50%	29,32	1,54
60%	29,30	1,54
70%	28,40	1,53
80%	28,30	1,33
90%	26,15	1,26
95%	12,75	0,49

Таблица 3. Влияние соотношения сырье-экстрагент на выход экстрактивных веществ и флавоноидов из сбора «Эуфразин»

Соотношение сырье-экстрагент	Содержание, %	
	Экстрактивные вещества	Сумма флавоноидов
1:8	19,76	1,27
1:10	24,95	1,28
1:12	28,47	1,32
1:14	29,32	1,54
1:16	29,12	1,55
1:18	30,08	1,54

Изучение влияния температурного фактора на процесс экстракции провели с применением 50% спирта этилового, при соотношении сырье-экстрагент 1:14 с использованием перемешивания экстракционной смеси на магнитной мешалке. Выход экстрактивных веществ увеличивается с повышением температуры до 60 °С и сохраняется при увеличении температуры до 80 °С. Дальнейшее повышение температуры приводит к снижению содержания экстрактивных веществ, что объясняется разложением при высокой температуре нестойких природных соединений, например, антоцианов, компонентов эфирного масла, иридоидов (рис. 1).

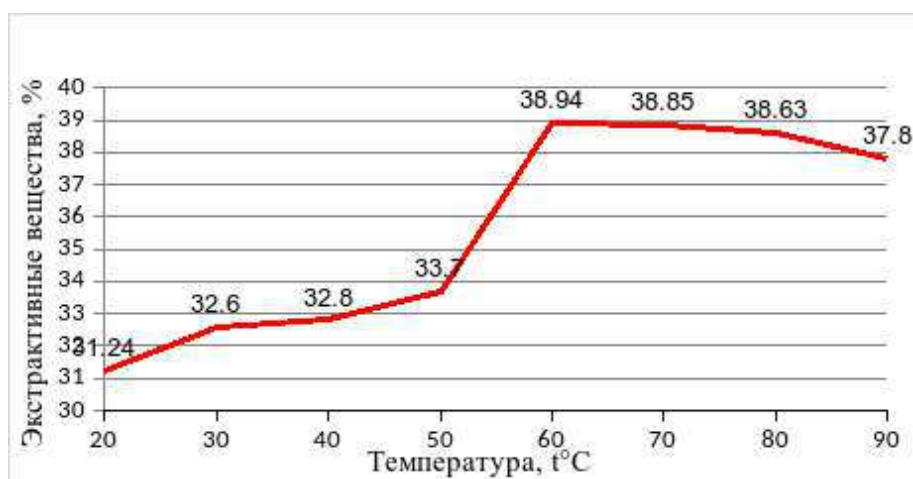


Рис. 1. Влияние температуры на выход экстрактивных веществ из сбора «Эуфразин»
Экспериментально установлена оптимальная продолжительность контакта фаз для каждой ступени экстракции: 1 ступень – 1,5 ч., 2 ступень – 1 ч., 3 ступень – 0,5 ч. Эффективность экстракции по выходу экстрактивных веществ из 5 г сбора составила 94,22% (табл. 4).

Таблица 4. Эффективность процесса экстракции по экстрактивным веществам сбора «Эуфразин»

Содержание в сборе ЭВ, %	Влажность сбора, %	Степень экстракции	Содержание в г на ступени экстракции ЭВ	Выход ЭВ к абсолютно сухому сырью, %	Эффективность экстракции по ЭВ, %
47,7	6,72	1	1,3478	28,89	60,57

	2	0,5364	11,50	24,11
	3	0,2124	4,55	9,54
	Сумма	2,0966	49,84	94,22

Примечание: ЭВ-экстрактивные вещества

По разработанным условиям было получено 5 серий экстракта сухого по технологической схеме:

1) экстракция сырья 50% спиртом этиловым в три ступени при соотношении сырья и экстрагента 1:14, при температуре 60 °С и перемешивании; 2) фильтрация экстракта; 3) сгущение вытяжки в вакуум-выпарном аппарате; 4) сушка густого экстракта в вакуум-сушильном шкафу при температуре 50 °С; 5) измельчение высушенной массы.

Качественный состав биологически активных веществ полученных экстрактов соответствовал исходному сырью. Составлено описание внешнего вида экстракта: порошок коричневого цвета, растворимый в воде при нагревании, растворимый в 50% спирта этиловом. Для определения подлинности экстракта сухого предлагается реакция обнаружения флавоноидов с 2% спиртовым раствором алюминия хлорида. Результат реакции – появление интенсивного желтого окрашивания.

Стандартизация экстракта сухого проведена по содержанию влаги, сумме флавоноидов и антоцианов, определяющих основную фармакологическую активность сбора «Эуфразин». Содержание влаги в экстракте сухом соответствует требованиям ГФ XIV (не более 5%). Рекомендуемая норма содержания в экстракте сухом суммы флавоноидов не менее 4,0%, суммы антоцианов не менее 2% (табл. 5).

Таблица 5. Результаты стандартизации экстрактов сухих из сбора «Эуфразин»

Серия	Содержание, %		
	Сумма флавоноидов	Сумма антоцианов	Влажность
1	4,72±0,11	2,10±0,05	4,86±0,11
2	4,58±0,10	2,12±0,03	4,96±0,12
3	4,64±0,09	2,03±0,01	4,63±0,10
4	4,86±0,11	2,18±0,03	4,82±0,10
5	4,93±0,12	2,12±0,05	4,73±0,11
Рекомендуемая норма	не менее 4,0	не менее 2,0	не более 5,0

Заключение

Разработана технология получения экстракта сухого из сбора «Эуфразин» рекомендуемого для профилактики и комплексного лечения заболеваний глаз. Определены оптимальные параметры экстракции сырья, что обеспечивает эффективность экстракции по экстрактивным веществам 94,22%. Рекомендуемая норма содержания в экстракте сухом суммы флавоноидов не менее 4,0%, суммы антоцианов не менее 2,0%.

Литература (referenses)

1. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 4 томах / ред. С.В. Емшанова, О.Г. Потанина, Е.В. Буданова, В.В. Чистяков. – XIV изд. – Москва, 2018. – URL: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>. [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii: v 4 tomakh. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation: in 4 volumes / ed. by S. V. Emshanov, O. G. Potanin, E. V. Budanov, V. V. Chistyakov. – XIV ed – Moscow, 2018. – URL: http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php. (in Russian)*]
2. Куркин В.А., Куркина А.В., Авдеева Е.В. Флавоноиды как биологически активные соединения лекарственных растений // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – №11-9. – С. 1897-1901. [Kurkin, V.

- A., Kurkina A.V., Avdeeva E. V. *Flavonoidy kak biologicheski aktivnye soedineniya lekarstvennykh rastenii. Fundamental'nye issledovaniya.* – 2013. – N11-9. – P. 1897-1901. (in Russian)]
3. Пашинский В.Г. Теория фитотерапии. – Томск: Печатная мануфактура, 2014. – 331 с. [Pashinskii V.G. *Teoriya fitoterapii. Theory fitaterapii.* - Tomsk: Pechatnaya manufaktura, 2014. – 331 p. (in Russian)]
 4. Самылина И.А., Сорокина А.А., Пятигорская Н.В. Лекарственные растительные сборы // Фарматека. – 2010. – №10. – С. 80-82. [Samylina I.A., Sorokina A.A., Pyatigorskaya N.V. *Lekarstvennye rastitel'nye sbory. Medicinal plant collections* // Pharmateka. – 2010. – N10. – P. 80-82. (in Russian)]
 5. Николаев С.М. Фитофармакотерапия и фитофармакопрофилактика заболеваний. – Улан-Удэ: Издательство Бурятского госуниверситета, 2012. – 286 с. [Nikolaev S.M. *Fitofarmakoterapiya i fitofarmakoprofilaktika zabolevanii. Phytopharmacotherapy and phytopharmacoprophylaxis of diseases.* – Ulan-Ude: Publishing House of the Buryat State University, 2012. – 286 p. (in Russian)]
 6. Минович В.М., Самбаров А.Л., Шапкин Ю.Г. и др. Разработка рационального состава растительного сбора «Эуфразин», обладающего антиоксидантной активностью // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – №1. – С. 98-100. [Mirovich V.M., Sambarov A.L., Shapkin Yu.G. i dr. *Razrabotka ratsional'nogo sostava rastitel'nogo sbora «Eufrazin», obladayushchego antioksidantnoi aktivnost'yu.* Development of the rational composition of the plant collection "Eufrazin", which has antioxidant activity // Siberian Medical Journal. – 2014. – N1. – P. 98-100. (in Russian)]
 7. Минович В.М., Самбаров А.Л., Мурашкина И.А. и др. Растительный сбор «Эуфразин», обладающий антиоксидантной и ноотропной активностью // Патент РФ на изобретение №2560077. Опубликовано 20.08.2015. – Бюллетень №23. [Mirovich V.M., Sambarov A.L., Murashkina I.A. i dr. *Rastitel'nyi sbor «Eufrazin», obladayushchii antioksidantnoi i nootropnoi aktivnost'yu.* Vegetable collection "Eufrazin", which has antioxidant and nootropic activity // Patent of the Russian Federation for invention N2560077. Published on 20.08.2015. Bulletin N23. (in Russian)]

Информация об авторах

Ирина Анатольевна Мурашкина – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет». E-mail: iamurashkina_irk@mail.ru

Минович Вера Михайловна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет». E-mail: mirko02@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.451.454

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.20 EDN: HJNQSQ

РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ВЭЖХ С ЦЕЛЬЮ СТАНДАРТИЗАЦИИ СИРОПОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ С ФИТОКОМПОНЕНТАМИ**© Ахмедов Ф.А.¹, Мониб Даду М.И.², Лосенкова С.О.³, Огай М.А.², Нам Н.Л.⁴, Ларский М.В.², Юсуфи Саломудин Джаббор⁵, Гиёсзода Асомуддин.²**¹Научно-исследовательский фармацевтический центр Республики Таджикистан, 734035, Душанбе, ул. Маяковского, 2²Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, 357532, Россия, Пятигорск, пр-т Калинина, 11³Смоленский государственный медицинский университет, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28.⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, строение 7⁵Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, 734025, Душанбе, ул. Шевченко, 69*Резюме*

Цель. Разработка методик высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с целью нормирования качества сиропов лекарственных растительного происхождения.

Методика. Исследования количественного содержания биологически активных соединений (БАС), парацетама в сиропах лекарственных проведены с использованием метода ВЭЖХ. Авторами разработаны и валидированы методики анализа. В качестве объектов исследования использован сироп, полученный на основе фитокомплекса из плодов шелковицы белой и шиповника собачьего, а также сироп комбинированного состава, включающий фармацевтическую субстанцию парацетама и гущенные извлечения из корневищ с корнями валерианы лекарственной и листьев мяты перечной, полученные по принципу классических настоек. При анализе сиропа комбинированного состава с парацетамом для уменьшения уровня шума детектора выбрана длина волны детектирования 210 нм.

Результаты. Разработаны и валидированы аналитические методики анализа фитосиропов с использованием метода ВЭЖХ.

Заключение. Таким образом, авторами разработаны и валидированы методики стандартизации предложенных авторами оригинальных фитосиропов.

Ключевые слова: фитосиропа, методика анализа, высокоэффективная жидкостная хроматография

DEVELOPMENT OF HPLC TECHNIQUES FOR THE PURPOSE OF STANDARDIZATION OF MEDICINAL SYRUPS WITH PHYTOCOMPONENTS**Akhmedov F.A.¹, Monib Dadu M.I.², Losenkova S.O., Ogai M.A.², Nam N.L.⁴, Larsky M.V.², Yusufi Salomudin Jabbor⁵, Gieszoda Asomuddin.²**¹Scientific Research Pharmaceutical Center of the Republic of Tajikistan, 734035, Dushanbe, Mayakovsky Street, 2²PYATIGORSK Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the Volga State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 357532, Russia, Pyatigorsk, Kalinin Avenue, 11

Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya str., 28

⁴Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, building 7⁵Tajik State Medical University named after Abuali ibni Sino, 734025, Dushanbe, Shevchenko Street, 69

Abstract

Development of methods of high-performance liquid chromatography (HPLC) in order to standardize the quality of medicinal plant syrups.

Methods. Studies of the quantitative content of biologically active substances (BAS), Piracetam in medicinal syrups were conducted using the HPLC method. The authors have developed and validated the methods of analysis. As objects of research, a syrup obtained on the basis of a phytocomplex from the fruits of white mulberry and dog rose hips was used, as well as a syrup of a combined composition, including the pharmaceutical substance piracetam and condensed extracts from rhizomes with roots of valerian officinalis and peppermint leaves, obtained on the principle of classical tinctures. When analyzing the syrup of the combined composition with piracetam, a detection wavelength of 210 nm was selected to reduce the noise level of the detector.

Conclusion. Thus, the authors have developed and validated the methods of standardization of the original phytosyrups proposed by the authors.

Keywords: phytosyrups, methods of analysis, high-performance liquid chromatography

Введение

Сиропы растительного происхождения являются ценными природными фитопрепаратами, обладающими несомненными преимуществами, позволяющими их использовать не только в педиатрической практике [2]. Комплекс биологически активных веществ растительного происхождения фитосиропов оказывает мягкое воздействие на организм человека, снижая вероятность проявления побочных эффектов [2]. В научно-исследовательском фармацевтическом центре республики Таджикистан разработан состав и технология сиропа «Холагон», полученного с использованием плодов шелковицы белой и плодов шиповника собачьего. Химический состав плодов шелковицы белой многокомпонентен и включает 23% сахаров в основном в виде моносахаридов, около 1,5% азотистых веществ, 0,1% фосфорной кислоты, флавоноиды, каротин, пектин, органические кислоты (яблочная, лимонная), витамин С и дубильные вещества [4, 7, 8]. Плоды шиповника содержат витамины и микроэлементы: аскорбиновую кислоту 2,5-5,5%, витамины В₂, К, Р, рибофлавин, провитамин А, каротиноиды, флавоноиды (кверцетин, кемпферол, изокверцетин, тилирозид, антоцианы), жирное масло, сахара (до 18%), пектиновые вещества (14%), органические кислоты (до 1,8%), яблочную и лимонную кислоты [5, 9].

В НИИ Таджикистана разработан суммарный комбинированный препарат, включающий сумму экстрактов с преобладанием экстракта солодки голой и синтетическим препаратом – гликлазид. Проведенные фармакологические исследования подтвердили целесообразность сочетания растительных и синтетических объектов. Также авторами разработан состав и технология фитосиропа на основе сгущенных извлечений из корневищ с корнями валерианы лекарственной и листьев мяты перечной с включением в его состав пирacetama с целью потенцирования фармакологического эффекта и расширения области его использования [1, 3, 6]. В корнях и корневищах валерианы лекарственной содержатся иридоиды, алкалоиды (валерин, хатин), органические кислоты, сапонины, сахара. В листьях мяты перечной содержатся эфирные масла (около 50% ментола), урсоловая и олеаноловая кислоты, флавоноиды, каротиноиды, микроэлементы бетаин, гесперидин. Процесс стандартизации препаратов растительного происхождения часто затруднителен по причине незначительного содержания действующих веществ в составе лекарственного растительного сырья и соответственно в составе ЛФ. Таким образом, с целью стандартизации фитосиропов «Холагон», а также сиропа с пирacetamом на основе сгущенных извлечений валерианы лекарственной и мяты перечной, авторами разработана методика высокочувствительного метода анализа ВЭЖХ, позволяющего количественно определить содержание БАС.

Методика

В качестве объектов исследования использованы растительный сироп «Холагон», полученный с использованием сгущенного сока шелковицы белой и экстракта плодов шиповника собачьего, а

также разработанный авторами сироп пираретама (1%) с добавлением сгущенных извлечений из корней и корневищ валерианы лекарственной и листьев мяты перечной.

В качестве объекта исследования также использовали образцы жидкого экстракта шиповника собачьего, сгущенного сока шелковицы белой, а также модельные смеси сгущенного сока шелковицы и жидкого экстракта шиповника в массовом соотношении 6:1. В качестве стандартных образцов использовали кислоту хлорогеновую (Sigma-Aldrich), рутин, кверцетин (Фитопанацея), галловую, коричную феруловую (Sigma-Aldrich) и кофейную (Dr. Ehrenstorfer GmbH) кислоты.

Для идентификации и количественного определения содержания БАС использован метод ВЭЖХ. Исследования выполняли на хроматографе Dionex Ultimate 3000, снабженном УФ детектором VWD-3000 (Thermo Scientific, США). Для анализа был применен режим ступенчатого градиентного элюирования с использованием подвижной фазы состава: ацетонитрил – муравьиной кислоты водный раствор 0,1%. Анализ проводили при длине волны 254 нм, при этом использовали колонку из нержавеющей стали Luna C18 (2) («Phenomenex», США) 250 × 4,6 мм. Скорость потока – 1,0 мл/мин. Объем вводимой пробы – 20 мкл. Температура термостата колонки 30°C, температура образцов 20°C, ввод проб автосемплером.

Таблица 1. Условия градиентного элюирования

Время, мин/	Количество ацетонитрила (%)	Количество кислоты муравьиной (%)
0-20	от 5 до 20	от 95 до 80
20-50	20	80
50-60	от 20 до 40	от 80 до 60

Пробоподготовка исследуемых образцов заключалась в следующем: в мерную колбу вместимостью 25 мл количественно переносили объем исследуемого образца (экстракта шиповника собачьего – 1 мл, сгущенного сока шелковицы белой – 5 мл, модельной смеси сгущенного сока шелковицы и жидкого экстракта шиповника 6:1 – 2 мл), после чего добавляли 15-20 мл воды очищенной, растворяли при перемешивании, объем колбы доводили до метки тем же растворителем. Перед вводом пробу переносили в пробирку центрифужную типа Эппендорф и центрифугировали при 8000 мин.⁻¹ в течение 5 мин.

Количественное определение пираретама в сиропе проводили методом обращенно-фазовой ВЭЖХ по методике, приведенной в ГФ XIV в отношении фармацевтической субстанции пираретама с изменениями в части концентрации неорганической соли в водном компоненте элюента и длины волны детектирования. Анализ выполняли с использованием жидкостного хроматографа «Хромос ЖХ-301» (ООО «Хромос Инжиниринг», г. Дзержинск), снабженного хроматографической колонкой Luna C18 250 × 4,6 мм с размером частиц 5 мкм (Phenomenex, США) и УФ-детектором ECD2000 (Чехия). Разделение осуществляли в изократическом режиме с применением подвижной фазы, состоящей из смеси ацетонитрила и 5 ммоль/л водного раствора дикалия гидрофосфата, доведенного до pH 6,0 *o*-фосфорной кислотой в объемных соотношениях 10:90. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин, объем пробы – 20 мкл, температура колонки – 20°C, детектирование проводили при длине волны 210 нм. Растворы перед введением фильтровали через шприцевые нейлоновые мембранные фильтры с размером пор 0,45 мкм (Phenomenex, США).

В ходе предварительных исследований было установлено, что уменьшение концентрации раствора дикалия гидрофосфата до 5 ммоль/л не оказывает негативного влияния на результаты разделения и хроматографические параметры пика пираретама в сравнении с методикой ГФ XIV. Кроме того, для уменьшения уровня шума детектора выбрана длина волны детектирования 210 нм. Приготовление испытуемого раствора: точную навеску сиропа массой около 1,0 г помещали в мерную колбу вместимостью 25,0 мл, добавляли 15,0 мл подвижной фазы, растворяли при перемешивании, после чего объем раствора доводили до метки тем же растворителем, фильтровали. Приготовление стандартного раствора: точную навеску стандартного образца пираретама (Sigma-Aldrich, содержание вещества 99,7%) массой около 0,10 г помещали в мерную колбу вместимостью 25,0 мл, растворяли в подвижной фазе. Переносили 1,0 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 10,0 мл и доводили объем раствора до метки тем же растворителем.

Расчет количественного содержания пираретама проводили по формуле 1:

$$X = \frac{S \times a_0 \times \rho \times 25 \times 1 \times P \times G \times 100}{S_0 \times a \times 25 \times 10 \times 100 \times L} \quad (1)$$

где S и S_0 – площади пика пирасетама на хроматограммах испытуемого и стандартного растворов, $mV \times \text{мин}$; a и a_0 – навески лекарственного средства и стандартного образца пирасетама, г; ρ – плотность сиропа, $г/см^3$; P – содержание пирасетама в стандартном образце, %; G – объем лекарственного средства, мл; L – заявленное содержание пирасетама в лекарственном средстве, г.

Результаты исследования и их обсуждение

Сироп Холагон. Примерные хроматограммы жидкого экстракта шиповника собачьего, сгущенного сока шелковицы белой, а также модельной смеси сгущенного сока шелковицы и жидкого экстракта шиповника 6:1 представлены на рисунках 1-3. Идентификацию соединений проводили путем сопоставления времени удерживания пиков на хроматограммах испытуемых растворов со временем удерживания пиков на хроматограммах растворов стандартных образцов (СО).

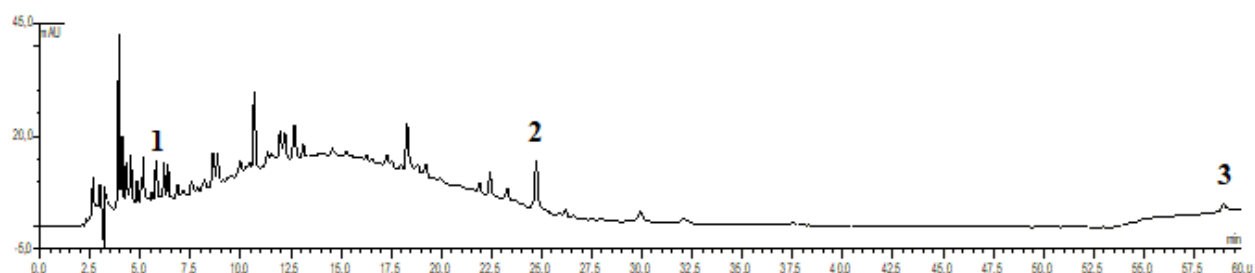


Рис. 1. Примерная хроматограмма испытуемого раствора жидкого экстракта шиповника (1 – галловая кислота; 2 – рутин; 3 – кверцетин)

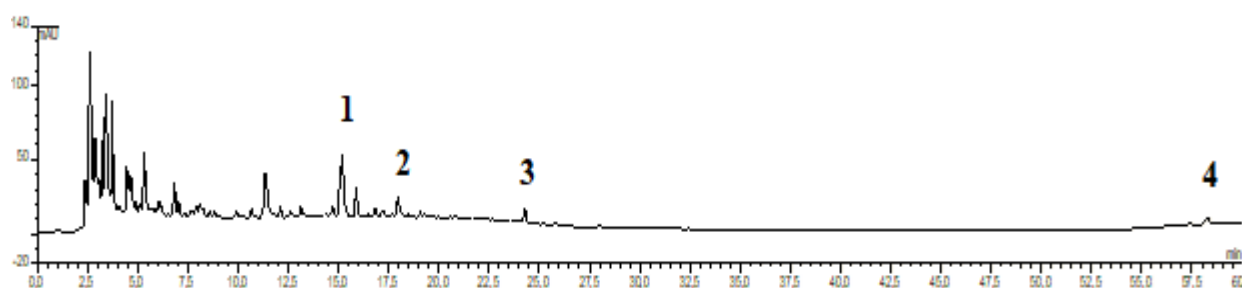


Рис. 2. Примерная хроматограмма испытуемого раствора сгущенного сока шелковицы (1 – хлорогеновая кислота; 2 – кофейная кислота; 3 – рутин; 4 – кверцетин)

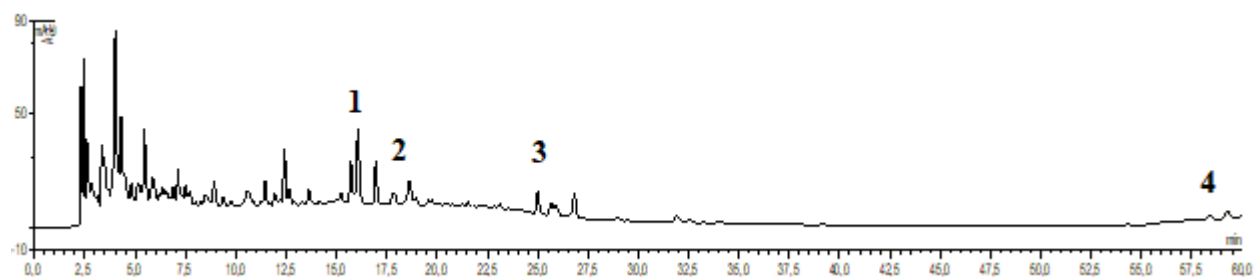


Рис. 3. Примерная хроматограмма модельной смеси сгущенного сока шелковицы и жидкого экстракта шиповника в массовом соотношении 6:1 (1 – хлорогеновая кислота; 2 – кофейная кислота; 3 – рутин; 4 – кверцетин)

Хроматограммы растворов стандартных образцов хлорогеновой, кофейной и галловой кислот, а также рутина и кверцетина, представлены на рис. 4-8.

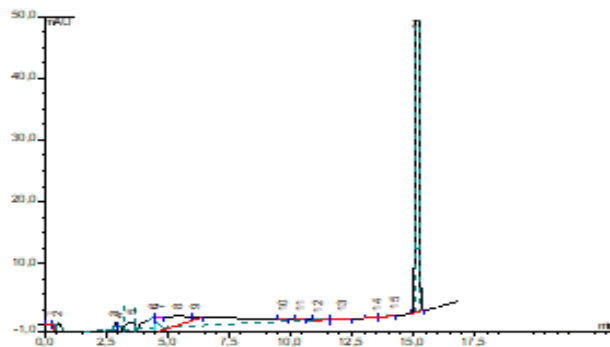


Рис. 4. Хроматограмма раствора СО хлорогеновой кислоты

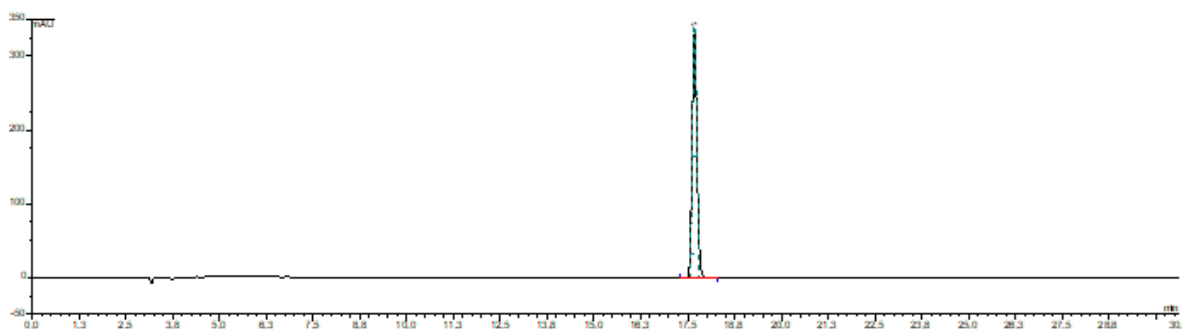


Рис. 5. Хроматограмма раствора СО кофейной кислоты

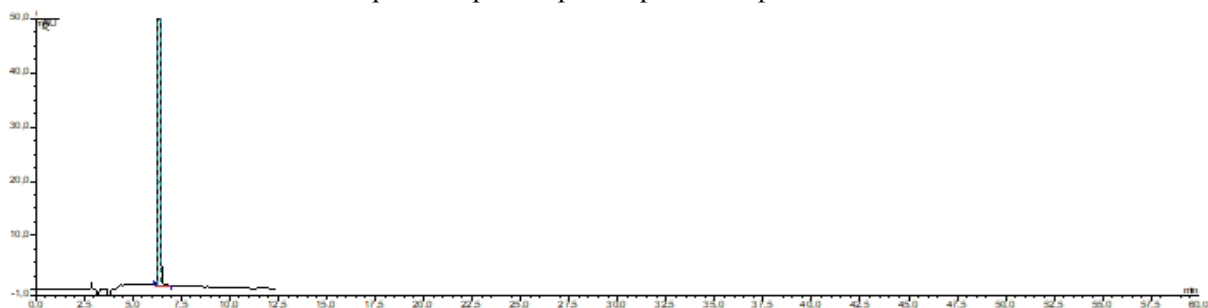


Рис. 6. Хроматограмма раствора СО галловой кислоты

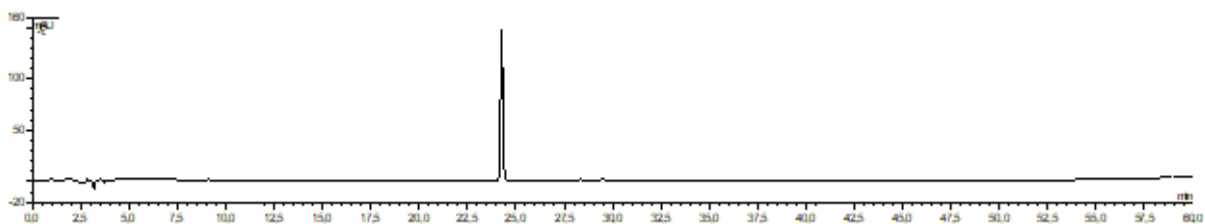


Рис. 7. Хроматограмма раствора СО рутина

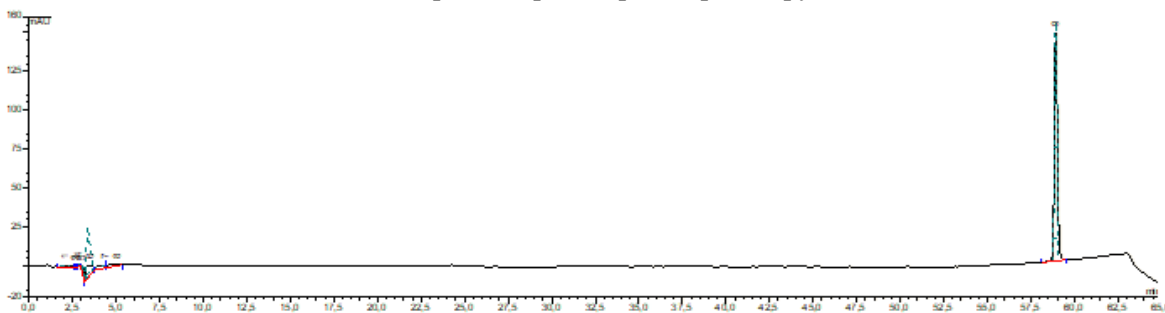


Рис. 8. Хроматограмма раствора СО кверцетина

На хроматограммах испытуемых растворов не было идентифицировано пиков, соответствующих по времени удерживания пикам стандартных образцов феруловой и коричных кислот. Анализ полученных хроматограмм показывает, что растворы жидкого экстракта шиповника собачьего и сгущенного сока шелковицы белой содержат группы гидрофильных малоудерживаемых соединений, проявляющих выраженный сигнал в интервале времени до 10 мин., когда концентрация ацетонитрила в подвижной фазе минимальна. Использование стандартных образцов позволяет идентифицировать галловую кислоту в жидком экстракте шиповника собачьего и ее следы в сгущенном соке шелковицы белой. В соке шелковицы белой также обнаруживаются соединения группы оксикоричных кислот – хлорогеновая и кофейная кислоты. Кроме того, в обоих компонентах препарата обнаружены фенольные соединения рутин и кверцетин.

Следующим этапом исследований явилось количественное определение рутина, кверцетина и хлорогеновой кислоты в исследуемом препарате. Расчет проводили с использованием стандартных образцов (формула 2):

$$X = \frac{S \times a_0 \times F \times 25 \times P}{S_0 \times 2}, \quad (2)$$

где X – содержание рутина/кверцетина/хлорогеновой кислоты в препарате, в миллиграмм-процентах; S – площадь пика рутина/кверцетина/хлорогеновой кислоты на хроматограмме испытуемого раствора; S_0 – площадь пика рутина/кверцетина/хлорогеновой кислоты на хроматограмме стандартного раствора; a_0 – навеска СО рутина/кверцетина/хлорогеновой кислоты в миллиграммах; F – фактор разведения стандартного раствора; P – содержание основного вещества в СО рутина/кверцетина/хлорогеновой кислоты в долях единицы.

Таблица 2. Расчет содержания рутина в исследуемом образце фитосиропа

Площадь пика рутина, mAU × с	Содержание рутина, мг %	Метрологические характеристики
93,18	3,08	$\bar{X} = 3,02$ $S^2 = 0,00756$ $S = 0,08694$ $S_{\bar{x}} = 0,0355$ $\bar{\epsilon} = \pm 3,31\%$ $\Delta\bar{X} = 0,09$
87,00	2,88	
94,44	3,13	
90,78	3,00	
89,88	2,98	
91,92	3,04	

Примечание: $a_0 = 10,1$ мг; $S_0 = 121,44$ mAUхсек; $F = 0,00032$

Таким образом, среднее содержание рутина в исследуемом образце составило $3,02 \pm 0,1$ мг%

Таблица 3. Расчет содержания кверцетина в исследуемом образце

Площадь пика кверцетина, mAU × с	Содержание кверцетина, мг %	Метрологические характеристики
58,98	1,33	$\bar{X} = 1,36$ $S^2 = 0,00404$ $S = 0,06356$ $S_{\bar{x}} = 0,02595$ $\bar{\epsilon} = \pm 4,90\%$ $\Delta\bar{X} = 0,07$
58,02	1,31	
61,44	1,38	
63,78	1,44	
56,88	1,28	
62,94	1,42	

Примечание: $a_0 = 10,0$ мг; $S_0 = 88,86$ mAUхсек; $F = 0,00016$

Таким образом, среднее содержание кверцетина в исследуемом образце составило $1,36 \pm 0,066$ мг%

Таблица 4. Расчет содержания хлорогеновой кислоты в исследуемом образце

Площадь пика хлорогеновой кислоты, mAU × с	Содержание хлорогеновой кислоты, мг %	Метрологические характеристики
170,94	9,34	$\bar{X} = 8,99$ $S^2 = 0,1520$ $S = 0,38987$ $S_{\bar{x}} = 0,1591$ $\bar{\epsilon} = \pm 4,56\%$ $\Delta\bar{X} = 0,41$
155,76	8,51	
159,72	8,73	
164,94	9,01	
174,78	9,55	
161,64	8,83	

Примечание: $a_0 = 11,3$ мг; $S_0 = 165,48$ mAUхсек; $F = 0,00064$

Таким образом, среднее содержание хлорогеновой кислоты в исследуемом образце составляет $8,99 \pm 0,41$ мг%.

Фитосироп с пираретамамом 1%. Примерная хроматограмма лекарственного средства представлена на рис. 9.

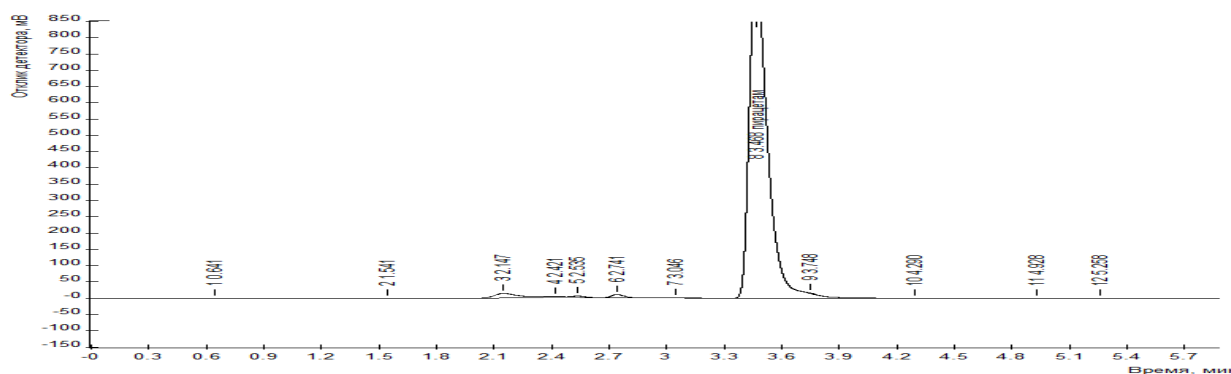


Рис. 9. Хроматограмма испытуемого раствора фитосиропа пираретамама

Как следует из представленного рисунка, на хроматограмме наблюдается выраженный пик пираретамама со временем удерживания около 3,5 минут, удовлетворительно разделенный от пиков сопутствующих соединений. Таким образом, компоненты лекарственного растительного сырья (ЛРС) мяты перечной и валерианы лекарственной не влияют на возможность идентификации и количественного определения пираретамама в предлагаемом ЛП.

Результаты количественного определения содержания пираретамама в фитосиропе указывают на то, что содержание пираретамама в лекарственном средстве составило $100,7 \pm 1,8\%$ относительно заявленного при относительном стандартном отклонении $\pm 1,79\%$.

Заключение

При стандартизации сиропа Холагон на хроматограммах не было идентифицировано пиков, соответствующих по времени удерживания пикам стандартных образцов феруловой и коричных кислот. Идентифицировали галловую кислоту в жидком экстракте шиповника собачьего и ее следы в сгущенном соке шелковицы белой. В соке шелковицы белой также обнаруживаются соединения группы оксикоричных кислот – хлорогеновая и кофейная. Кроме того, в обоих компонентах препарата обнаружены фенольные соединения рутин и кверцетин. Разработанная методика анализа сиропа пираретамама - пик пираретамама со временем удерживания около 3,5 минут, удовлетворительно разделен от пиков сопутствующих соединений, так как компоненты лекарственного растительного сырья (ЛРС) мяты перечной и валерианы лекарственной не влияют на возможность идентификации и количественного определения последнего. Таким образом,

авторами разработаны методики определения количественного содержания БАВ с целью стандартизации фитосиропа шелковицы белой и шиповника собачьего и сиропа комбинированного состава с пираретамом, а также сгущенными извлечениями из корневищ с корнями валерианы лекарственной и листьев мяты перечной методом обращенной ВЭЖХ, проведена статистическая обработка полученных результатов исследования. Все перечисленное - предполагает в дальнейшем практическое использование предложенных фитокомпозиций и их аналитическое обеспечение.

Литература (references)

1. Аведисова А.С. Пирацетам в свете современных исследований (анализ зарубежных исследований) // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2000. – Т.2, №6. – С.178-184. [Avedisova A. S. *Psichiatrija i psihofarmakoterapija*. Psychiatry and psychopharmacotherapy. – 2000. – V.2, N6. – P.178-184. (in Russian)]
2. Андреева И.Н. Сиропа, содержащие фитопрепараты – технология, методологические принципы исследования // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: тезисы докладов 5-го Международного съезда. – 5-7 июля 2001. – СПб. – 2001. – С. 59-62. [Andreeva I. N. // *Aktual'nie problem sozdanija novich preparatov prirodного proischozhdenija: tezisi dokladov V mezhdunarodnogo s'ezda. - 5-7 iula 2001. - Spb.* Actual problems of creating new medicines of natural origin: abstracts of the reports of the 5th International Congress. - July 5-7, 2001. – St. Petersburg. - 2001. - P. 59-62 (in Russian)]
3. Антонова Н.П., Шефер Е.П., Прохвятилова С.С. и др. Стандартизация действующих веществ валерианы лекарственной в растительном сырье и таблетках экстракта валерианы // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014, №2. – С.55-59. [Antonova N. P., Sheffer E.P., Prochvatilova S.S. [i dr.] *Vedomosti nauchnogo centra expertizi sredstv medicinskogo primenenija*. Statements of the Scientific Center for Expertise of Medical Applications. – 2014, N2. – P. 55-59 (in Russian)]
4. Вахрушева Е.А., Селина И.И., Оганесян Э.Т. Сравнительная антиоксидантная активность ягод шелковицы черной (*morus nigra*), шелковицы белой (*morus alba*) и шелковицы красной (*morus rubra*) // Фармация и фармакология. - 2015, N2 (9). – С.4-6. [Vakhrusheva E.A., Selina I.I., Oganessian E.T. *Farmacija i farmakologija*. Pharmacy and Pharmacology. – 2015, N2 (9). - P. 4-6. (in Russian)]
5. Вальброэль Б., Файстель Б., Пишель И. Композиции с экстрактами плодов шиповника и способ получения экстрактов плодов шиповника // Патент на изобретение RU 2533273 C2, 20.11.2014. Заявка №2010130339/15 от 19.12.2008. [Valbroel B., Feistel B., Pishel I. *Compositions with rosehip fruit extracts and a method for obtaining rosehip fruit extracts* // Patent for invention RU 2533273 C2, 11/20/2014. Application N2010130339/15 dated 19.12.2008. (in Russian)]
6. Лекарственные растения Государственной фармакопеи под ред. И.А. Самылиной, В.А. Северцева. - М.: "АНМИ", 2003. – 534 с. [Samylina I. A., Severtseva V. A. *Lekarstvennie rastenija Gosudarstvennoj farmakopei*. Medicinal plants of the State Pharmacopoeia. - М.: "Anmi". - 2003.- 534 p. (in Russian)]
7. Назарова Е.В. Сравнительное изучение аминокислотного состава плодов шелковицы черной (*morus nigra* L.) и шелковицы белой (*morus alba* L.) // Актуальные проблемы химии и образования: материалы II научно-практической конференции студентов и молодых ученых. - 2018. - С. 137-139. [Nazarova E.V. *Aktual'nie problem chimii i obrazovanija: materialy II nauchno-practicheskoi konferencii studentov i molodich uchenich*. In the collection: Actual problems of chemistry and education. materials of the II scientific and practical conference of students and young scientists. - 2018. - P. 137-139 (in Russian)]
8. Селина И.И. Сравнительное изучение аминокислотного состава листьев шелковицы черной (*morus nigra* L.), шелковицы белой (*morus alba* L.) и шелковицы красной (*morus rubra* L.) // Фундаментальные исследования. – 2014. - №3-4. – С. 770-774. [Selina I.I. *Fundamentalnije issledovanija*. Fundamental research. – 2014. - N3-4. – P.770-774 (in Russian)]
9. Сергунова Е.В., Марахова А.И., Супакова О.А. Разработка метода потенциометрического титрования суммы органических кислот в плодах шиповника // Ботаника и природное многообразие растительного мира: материалы Всероссийской научной интернет-конференции с международным участием. – 2014. – С.208-211. [Sergunova E. V., Marachova A.I., Supakova O.A. *Botanika i prirodnoe mnogoobrasie rastitelnogo mira: materialy Vserossijskoi internet-konferencii s mezhdunarodnim uchastiem*. Botany and the natural diversity of the plant world: materials of the All-Russian Scientific Internet Conference with International Participation. - 2014. - P. 208-211. (in Russian)]
10. Сунил В., Самандаров Д.И., Сафаров Ж.Э. и др. Определение биологически активных веществ в составе листьев шелковицы // *Universum: технические науки*. – 2021. – №11-3(92). – С. 96-99. [Sunil V.,

Samandarov D.I., Safarov Zh.E. i dr. *Universum: technicheskie nauki*. Universum: technical sciences. – 2021. – N11-3 (92). – P. 96-99 (in Russian)]

Информация об авторах

Ахмедов Фарход Аламхонович – соискатель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: farhod0677@mail.ru

Мониб Даду М.И. – аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: estepanova@yandex.ru

Лосенкова Светлана Олеговна – заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: losenkova-so@mail.ru

Огай Марина Алексеевна – профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: marinfarm@yandex.ru

Нам Наталия Леонидовна – доцент кафедры химии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: namnl@rambler.ru

Ларский Михаил Владимирович – зав. кафедрой фармацевтической химии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: larsky.mikhail@gmail.com

Юсуфи Саломудин Джаббор – заведующий кафедрой ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино». E-mail: farhod0677@mail.ru

Гиёсзода Асомуддин – соискатель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России; г. Пятигорск, пр-т Калинина, 11. E-mail: asom_giysov@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.454.1

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.21 EDN: HLCRDN

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ФОТОСЕНСИБИЛИЗИРУЮЩЕГО ГЕЛЯ НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ИЗ КАЛЛУСНОЙ ТКАНИ PSORALEA CORYLIFOLIA

© Ярковой М.А., Струсовская О.Г.

*Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1**Резюме*

Цель. Разработка состава и технологии фотосенсибилизирующего геля на основе экстракта каллусной ткани *Psoralea corylifolia* для применения в ПУВА-терапии дерматологических проявлений псориаза.

Методика. Технологические параметры исследуемых гелевых композиций определяли, изучая коллоидную и термическую стабильность. Реологические характеристики определяли на ротационном вискозиметре «Brookfield RVDV II+Pro» (США). Для исследования биологической доступности готовили модельные смеси, в которые добавляли 0,1% стандартного образца псоралена. Биофармацевтические свойства модельных смесей изучали методом равновесного диализа по Кривчинскому. Количественное определение псоралена проводили методом УФ-спектрофотометрии.

Результаты. В результате проведенных исследований было установлено, что оптимальной является гелевая композиция состава: натрия альгината – 3,0 г, глицерина – 18,0 г, воды – до 100,0 г, в которую вводили экстракт каллусной ткани *Psoralea corylifolia*, содержащий сумму фурукумаринов в количестве, эквивалентном 0,1% псоралена.

Заключение. На основании проведенных реологических и биофармацевтических исследований разработаны состав и технология получения фотосенсибилизирующего геля на основе извлечения из каллусной ткани *P. corylifolia*, возможного для применения в ПУВА-терапии дерматологических проявлений псориаза.

Ключевые слова: фотосенсибилизирующий гель, технология, биофармацевтические исследования

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF A PHOTO-SENSITIZING GEL BASED ON PSORALEA CORYLIFOLIA CALLUS TISSUE EXTRACT

Yarkovoy M.A., Strusovskaya O.G.

Volgograd State Medical University, 1, Pl. Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Objective. The aim of the study was to develop the composition and technology of a photosensitizing gel based on an extract of *Psoralea corylifolia* callus tissue for use in PUVA therapy for dermatological manifestations of psoriasis.

Methods. The technological parameters of the studied gel compositions were determined by studying the colloidal and thermal stability. The rheological characteristics were determined on a Brookfield RVDV II+Pro rotational viscometer (USA). To study the bioavailability, model mixtures were prepared, to which 0.1% of the standard sample of psoralen was added. The biopharmaceutical properties of the model mixtures were studied by the equilibrium dialysis method according to Krivchinsky. Quantitative determination of psoralen was carried out by UV spectrophotometry.

Results. As a result of the studies, it was found that the optimal is the gel composition of the composition: sodium alginate – 3.0 g, glycerol – 18.0 g, water – up to 100.0 g, into which the extract of *Psoralea corylifolia* callus tissue was introduced, containing the amount of furocoumarins in an amount equivalent to 0.1% psoralen.

Conclusion. Based on the conducted rheological and biopharmaceutical studies, the composition and technology for obtaining a photosensitizing gel based on the extraction of *P. corylifolia* from callus tissue, which can be used in PUVA therapy for dermatological manifestations of psoriasis, has been developed.

Keywords: Gel, extraction, biopharmaceutical research, stability

Введение

Одним из социально-значимых дерматозов современности является псориаз. В патогенезе псориаза ведущую роль занимает нарушение главной функции кожи — кератинизации, которая обусловлена изменением пролиферации, и дифференцировки кератиноцитов [5]. Псориазом страдает каждый 25-й человек на планете, что составляет от 2 до 7% всего населения [8]. В России за период 2010-2019 гг. произошел рост распространенности заболевания среди всего населения на 14%, среди детей в возрасте 0-17 лет — на 10% [3]. Экспоненциальный рост заболеваемости данной патологией обусловлен рядом факторов, таких как психоэмоциональное перенапряжение, инфекционные агенты, травмы, избыточная масса тела [6].

Одним из основных методов терапии дерматологических проявлений псориаза является фотохимиотерапия (ПУВА — псорален и ультрафиолет А) — сочетанное применение длинноволнового ультрафиолетового облучения с фотосенсибилизаторами (псорален) при длинах волн 320-420 нм, эффективность которой составляет 80-90% [4].

Псорален в сочетании с другими фурукумаринами входит в состав импортных лекарственных препаратов фотосенсибилизирующего действия, таких, как «Псорален», «Псоберан» и «Ламадин», но и они не имеют регистрации в ГРЛС (Государственном реестре лекарственных средств). На территории РФ зарегистрированы и разрешены для медицинского применения только два препарата «Оксаролен» в форме капсул и «Аммифурин» в форме раствора и таблеток, имеющие ограничения по применению (детский возраст до 18 лет). Для возможности обеспечения широких слоев населения новым эффективным отечественным препаратом для проведения ПУВА-терапии, нами был разработан гель на основе экстракта каллусной ткани *Psoralea corylifolia*, полученный нами ранее [9]. Преимуществом гелей, как лекарственной формы для дерматологического применения, являются легкость нанесения, распределения и тиксотропность. Среди гелей особую группу составляют гидрогели, отличающиеся тем, что их образуют полимеры, структура которых представляет собой поперечно сшитые трехмерные сетки, способные удерживать значительные количества воды [11], что приобретает особое значение при разработке фотосенсибилизирующего геля для проведения ПУВА-терапии, нежелательными эффектами при проведении которой, в том числе, являются зуд, раздражение, сухость кожи [1, 6, 11].

Целью исследования являлась разработка состава и технологии фотосенсибилизирующего геля на основе экстракта каллусной ткани *Psoralea corylifolia* для применения в ПУВА-терапии дерматологических проявлений псориаза.

Методика

Для выбора оптимальной гелевой основы исследовали гелеобразующие соединения, такие как метилцеллюлоза МЦ, натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ), натрия альгинат и, традиционно использующийся, поливиниловый спирт (ПВС). В качестве пластификатора в гелевые основы вводили глицерин.

Для определения коллоидной стабильности исследуемых гелевых композиций (ГК) использовали лабораторную центрифугу «MPW-251» («MPW Med. Instruments», Польша). Навески ГК в количестве 5,0 г вносили в центрифужные пробирки и центрифугировали при 6000 об/мин в течение 5 мин.

Термическую стабильность ГК определяли в условиях резко меняющихся температур. С этой целью исследуемые образцы термостатировали в течение 7 суток при температуре +40°C – + 42°C с последующим выдерживанием при температуре + 8°C в течение 7 дней, и дальнейшем хранении при комнатной температуре (+ 23°C) в течение трех суток. В ходе исследований проводили визуальную оценку изучаемых образцов.

Реологические характеристики ГК определяли на ротационном вискозиметре «Brookfield RVDV П+Pro» (США). С этой целью использовали шпиндели различных номеров (RV02-07), которые вращали в исследуемом образце при 12 последовательно увеличивающихся скоростях сдвига от 5 с⁻¹ до 100 с⁻¹.

Для определения биологической доступности готовили модельные смеси анализируемых ГК, в которые добавляли 0,1% СО псоралена (Sigma Aldrich, США). Вводимое количество препарата было регламентировано фармакологической активностью псоралена в концентрации, используемой во всех существующих лекарственных формах, содержащих препарат. Биофармацевтические свойства исследуемых модельных смесей определяли методом равновесного диализа по Кривчинскому [7]. Диализ проводили при температуре +37°C ± 1°C через полупроницаемую мембрану, в качестве которой применяли целлофан марки «Купрофан», на которую наносили исследуемые модельные смеси в количестве 0,4 г. В качестве акцепторной среды использовали воду очищенную (вода). Исследования проводили в течение 21 часа, для чего отбирали аликвоты акцепторной среды через каждые 3 часа эксперимента в количестве 1,0 мл, переносили в мерные колбы вместимостью 5,0 мл и доводили объем раствора в колбах водой до метки.

Количественное определение диффундировавшего псоралена определяли методом УФ-спектрофотометрии. В качестве раствора сравнения использовали воду. Содержание псоралена в акцепторной среде рассчитывали по СО по формуле:

$$C_x = \frac{a_{ст} \cdot V_{ст} \cdot W_x \cdot A_x}{W_{1ст} \cdot W_{2ст} \cdot a_x \cdot A_{ст}} \quad (1), \text{ где}$$

$a_{ст}$ – навеска СО псоралена, г; $W_{ст}$ – мерные колбы для приготовления раствора СО псоралена, мл; a_x – аликвота диализата, мл; W_x – объем мерной колбы для приготовления раствора диализата, мл; A_x – оптическая плотность раствора диализата; $A_{ст}$ – оптическая плотность раствора СО псоралена.

Результаты и обсуждение исследования

Для проведения исследований были отобраны наиболее часто используемые ГК, которые готовили при соотношениях компонентов, представленных в табл. 1.

Таблица 1. Компонентные составы исследуемых гелевых композиций

Наименование компонента/ масса, г	Номер ГК							
	1	2	3	4	5	6	7	8
глицерин	20,0	20,0	18,0	20,0	20,0	18,0	5,0	-
МЦ	3,0	6,0	-	-	-	-	-	-
Na-КМЦ	-	-	5,0	7,0	-	-	-	-
Na-альгинат	-	-	-	-	7,0	3,0	-	-
ПВС	-	-	-	-	-	-	5,0	3,0
ПЭО-400	-	-	-	-	-	-	-	4,0
вода	до 100,0							

На начальном этапе осуществляли выбор ГК по результатам определения коллоидной и термической стабильности. В ходе проведенных исследований было установлено, что ГК №№1, 3 кинетически и агрегативно неустойчивы – после центрифугирования наблюдалось отделение жидкой фазы.

При определении термической стабильности было зафиксировано расслоение фаз ГК №№ 7 и 5. Таким образом, для дальнейшего изучения были выбраны ГК №№ 2, 4, 6 и 8.

В ходе определения зависимости динамической вязкости от скорости сдвига (рис. 1) было установлено, что отобранные ГК являются неньютоновскими (псевдопластичными) жидкостями, вязкость которых снижается при увеличении скорости сдвига в результате деструкции.

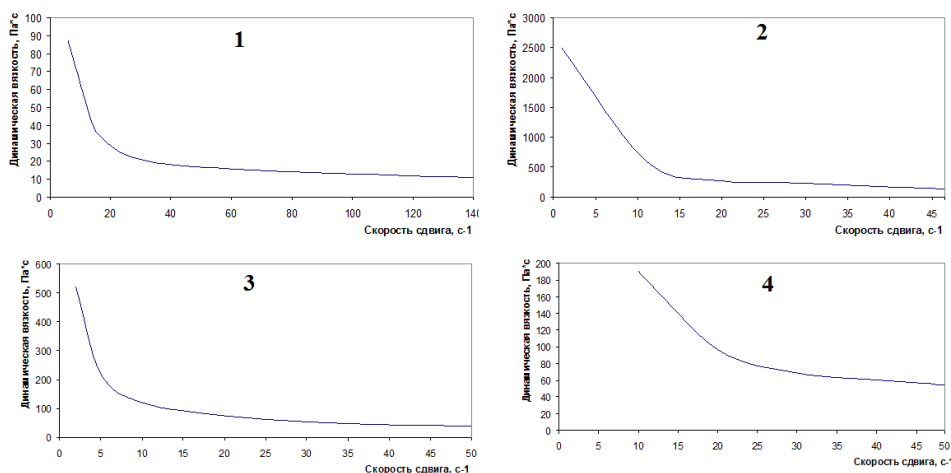


Рис. 1. Зависимость динамической вязкости исследуемых ГК от скорости сдвига. 1 – ГК №2; 2 – ГК №6; 3 – ГК №4; 4 – ГК №8

Для определения реологических характеристик исследуемых ГК строили графики зависимости напряжения сдвига от градиента приложенной скорости (рис. 2), что позволило судить о типе течения системы и о наличии тиксотропных свойств анализируемых ГК.

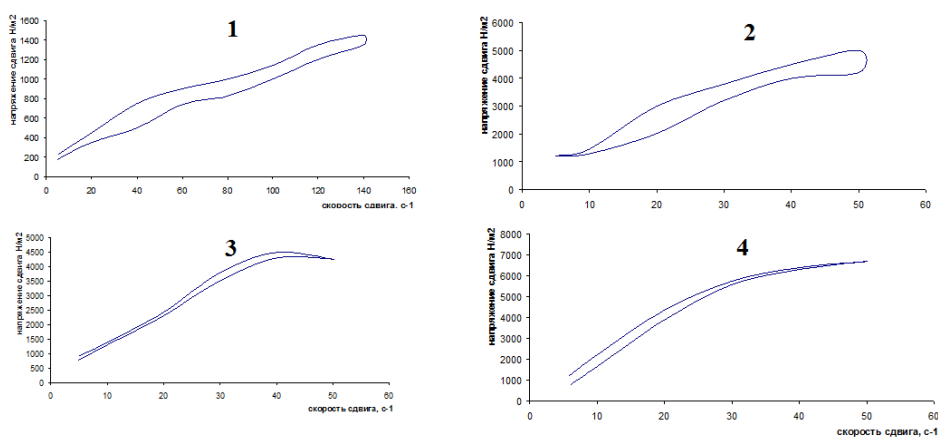


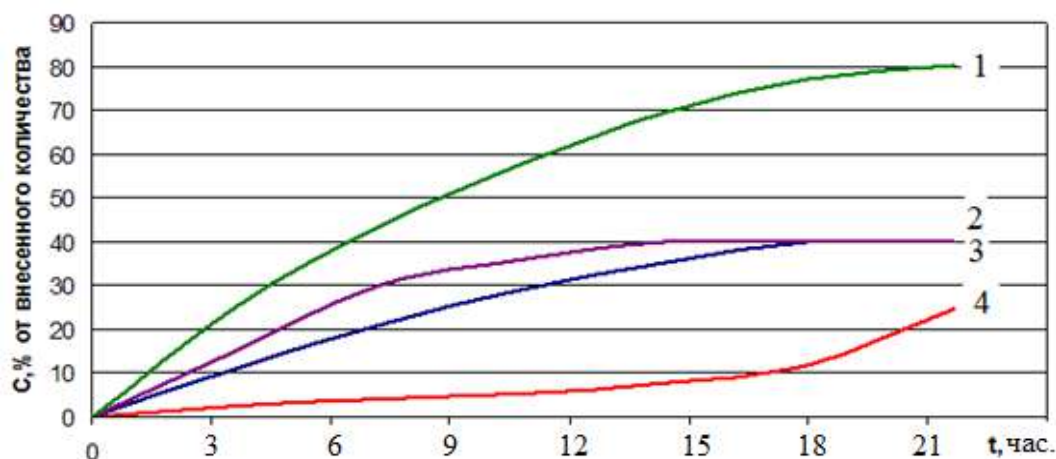
Рис. 2. Реограммы течения исследуемых ГК. 1 – ГК №2; 2 – ГК №6; 3 – ГК №4; 4 – ГК №8

Представленная на графиках (рис. 2) зависимость во всех случаях имеет нелинейный характер. Восходящая и нисходящая кривые образуют петлю гистерезиса, что указывает на наличие в исследуемых ГК тиксотропных связей, способных к восстановлению после разрушения системы. Таким образом, было установлено, что все анализируемые ГК обладают тиксотропными свойствами. Большей площади петли гистерезиса соответствует большая степень тиксотропности. Поэтому, при выборе ГК для получения фотосенсибилизирующего геля руководствовались данным показателем. В соответствии с результатами реологических исследований наибольшие площади гистерезиса соответствовали ГК №2 и №6.

По результатам, полученным в ходе изучения диализа псоралена из исследуемых модельных смесей через полупроницаемую мембрану, строили кривые диализа в системе координат время – процентное содержание псоралена от внесенного количества (рис. 3).

В результате проведенных расчетов было установлено, что площадь под кривой диализа псоралена из модельной смеси на основе ГК №6 составляет 3895,6 мм², что более чем в 6 раз превосходит данный показатель для модельной смеси на основе ГК №4 (615,3 мм²) и примерно в два раза больше значений, полученных для ГК №2 и №8 (1986,4 мм²; 1954,8 мм² соответственно),

что свидетельствует о большей биологической доступности псоралена в модельной смеси на основе ГК №6.



Рису. 3. Кривые диализа псоралена из модельных смесей на основе исследуемых гелевых композиций. 1 – на основе ГК №6; 2 – на основе ГК №2, 3 – на основе ГК №8; 4 – на основе ГК №4

Таким образом, в ходе проведенных исследований было установлено, что полученная ГК№6 обладает стабильно пластичными свойствами, легка в нанесении и распределении по поверхности, ее тиксотропные свойства позволяют обеспечивать полное восстановление структуры после приложенных напряжений, возникающих в ходе технологического процесса изготовления мягких лекарственных форм. Отсутствие проявлений коагуляции, уплотнения, помутнения, разжижения или расслоения при центрифугировании, нагревании и охлаждении свидетельствуют о коллоидной и термической стабильности. Результаты биофармацевтических исследований демонстрируют максимальную скорость и полноту высвобождения псоралена из модельной смеси на ее основе. Следовательно, ГК состава натрия альгината – 3,0 г, глицерина – 18,0 г, воды – до 100,0 г может быть использована для получения фотосенсибилизирующего геля.

Полученные данные позволили разработать технологию фотосенсибилизирующего геля на основе экстракта каллусной ткани *P. corylifolia*. Которая заключалась в следующем: Навеску 3,0 г натрия альгината помещают во взвешенную фарфоровую ступку, прибавляют 30,0 мл воды, с растворенным в ней консервантом* и оставляют для набухания полимера на 1 ч. К экстракту, содержащему сумму фурукумаринов, эквивалентную 0,1 г псоралена, прибавляют 10,0 мл воды и 18,0 г глицерина, перемешивают. Полученную смесь добавляют к гелевой основе при непрерывном перемешивании до получения однородной консистенции. К полученной смеси добавляют воду до получения массы геля равной 100,0 г и снова перемешивают. Полученный гель оставляют еще на 3 ч. и снова перемешивают до получения прозрачной однородной массы желтоватого цвета.

Технологическая схема, получения фотосенсибилизирующего геля включает традиционные стадии получения мягких лекарственных форм (рис. 4):

ВР 1. Подготовка сырья и материалов; ВР 2. Подготовка ингредиентов; ТП 3. Получение геля; УМО 4. Фасовка и упаковка готовой продукции. Стадия ТП 3 состоит из трех этапов: ТП 3.1. Приготовление гелевой основы: гелевую основу готовят в реакторе с механической мешалкой. Для этого в реактор загружают натрия альгинат, затем порциями при постоянном перемешивании при скорости вращения мешалки 80-120 об/мин добавляют раствор консерванта в количестве воды, составляющем 1/3 запланированного объема и оставляют для набухания полимера. ТП 3.2. Введение экстракта каллусной ткани *P. corylifolia* и пластификатора. Через 1 час в реакторе включают мешалку и поддерживая перемешивание со скоростью 80-120 об/мин, добавляют глицерин и экстракт каллуса *P. corylifolia*. ТП 3.3. Введение остатка отмеренного количества воды при непрерывном перемешивании до образования однородной прозрачной массы гелеобразной консистенции. Готовую продукцию фасуют в алюминиевые тубы по 25 или 50 г.

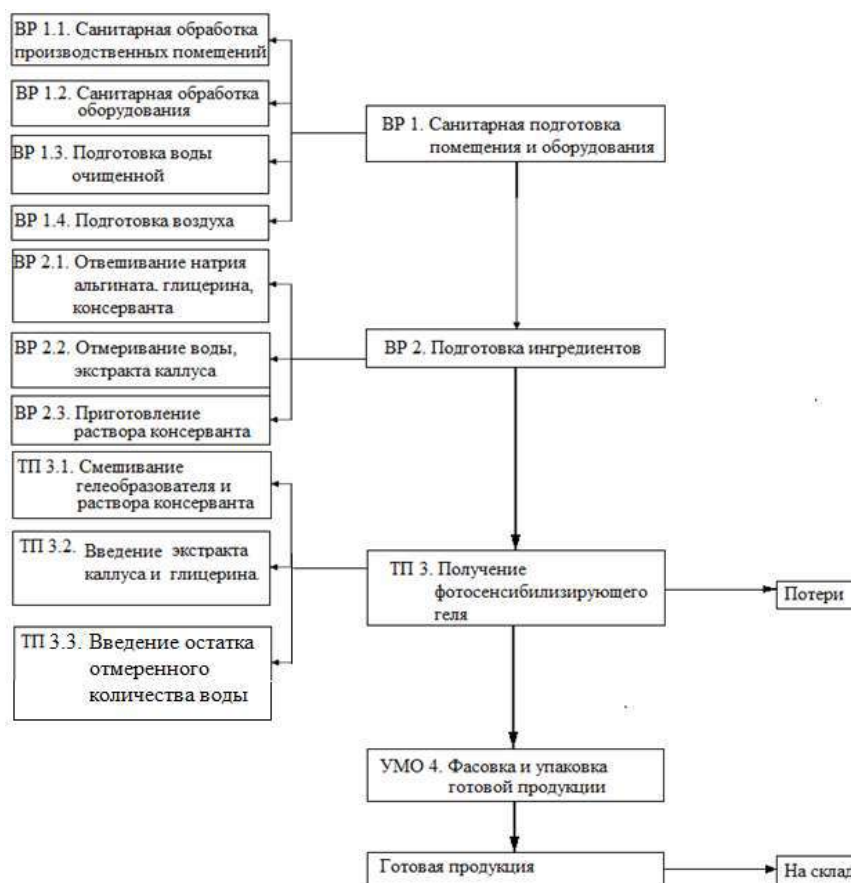


Рис. 4. Технологическая схема получения фотосенсибилизирующего геля

Заключение

Изучены консистентные свойства, коллоидная и термическая стабильность восьми гидрогелевых композиций, в результате чего для дальнейших исследований отобраны ГК на основе МЦ, Na-КМЦ, натрия альгината и ПВС. По результатам определения реологических и биофармацевтических характеристик установлено, что преимущественной для получения фотосенсибилизирующего геля на основе экстракта каллусной ткани *P. corylifolia* является основа, содержащая в качестве гелеобразователя натрия альгинат с введением пластификатора – глицерина в количестве 18%. Разработана технология получения и технологическая схема фотосенсибилизирующего геля на основе экстракта каллусной ткани *P. Corylifolia*.

Литература (references)

1. Бакулев А.Л., Насонов Е.Л., Коротаева, Т.В., Логинова, Е.Ю. и др. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом // Москва. – 2013. – С. 68. [Bakulev A.L., Nasonov E.L., Korotaeva T.V., Loginova E.Yu. Federal guidelines for the treatment of patients with psoriasis // Moscow. – 2013. – P. 68. (in Russian)].
2. Бакулев А.Л., Тальникова Е.Е. Псориаз в педиатрической практике // Вопросы современной педиатрии. – 2020. – Т.19. – №.6. – С. 496-499. [Bakulev A.L., Talnikova E.E. Psoriasis in pediatric practice // Questions of modern pediatrics. – 2020. – V.19. – N.6. – P. 496-499. (in Russian)].
3. Болевич С.Б., Уразалина А.А. Псориаз: современный взгляд на этиопатогенез // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – Т.2. – №.42. – С. 202-206. [Bolevich S.B., Urazalina A.A. Psoriasis: a modern view on etiopathogenesis // Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2013. – V.2. – N.42. – P. 202-206. (in Russian)].

4. Жилова М.Б., Волнухин В.А. Фототерапия псориаза: основные механизмы действия //Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – Т. 17. – №. 6. – С. 32-36. [Zhilova M.B., Volnukhin V.A. Phototherapy of psoriasis: main mechanisms of action // Russian journal of skin and venereal diseases. – 2014. – V. 17. – N. 6. – P. 32-36. (in Russian)].
5. Понич Е.С., Соколовский Е.В., Круглова Л. С. Применение фотодинамической терапии при недостаточном эффекте блокаторов фактора некроза опухоли при псориазе //Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т.15. – №. 4. – С. 188-190. [Ponich E.S., Sokolovsky E.V., Kruglova L.S. The use of photodynamic therapy with insufficient effect of tumor necrosis factor blockers in psoriasis // Physiotherapy, balneology and rehabilitation. – 2016. – T. 15. – N. 4. – P. 188-190. (in Russian)].
6. Тлиш М.М., Осмоловская П.С. Красный плоский лишай. Современные методы терапии: систематический обзор // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28. – №. 2. – С. 104-119. [Tlish M.M., Osmolovskaya P.S. Lichen planus. Modern methods of therapy: a systematic review // Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2021. – V. 28. – N. 2. – P. 104-119. (in Russian)].
7. Хаджиева З.Д., Чумакова В.А., Губанова Л.Б. Изучение биодоступности гелей фексофенадина в опытах in vitro //Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №. 1-2. – С. 236-236. [Khadzhieva Z.D., Chumakova V.A., Gubanova L.B. Study of the bioavailability of fexofenadine gels in in vitro experiments // Modern problems of science and education. – 2015. – N. 1-2. – P. 236-236. (in Russian)].
8. Хамаганова И.В., Алмазова А.А., Лебедева Г.А., Ермаченко А.В. Проблемы эпидемиологии псориаза // Klinicheskaya Dermatologia I Venerologia. – 2015. – №. 1. – С. 12–16. [Khamaganova I.V., Almazova A.A., Lebedeva G.A., Ermachenko A.V. Problems of the epidemiology of psoriasis //Klinicheskaya Dermatology I Venerologia. – 2015. – N. 1. – P. 12-16. (in Russian)].
9. Ярковой М.А., Струсовская О.Г. Разработка способа определения суммы производных фурукумарина в извлечениях из каллусной ткани *psoralea corylifolia*, L // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. – 2021. – С. 148-154. [Yarkovoy M.A., Strusovskaya O.G. Development of a method for determining the amount of furocoumarin derivatives in extracts from the callus tissue of *psoralea corylifolia*, L // Development, research and marketing of new pharmaceutical products. – 2021. – P. 148-154. (in Russian)].
10. Kuchekar A. B. Pujari R.R., Kuchekar S.B., Dhole S.N., et al. Psoriasis: A comprehensive review // International Journal of pharmacy & life sciences. – 2011. – V. 2. – N. 6. – P. 857-877.
11. Mi F.L., Shyu S.S., Peng C.K. Characterization of ring-opening polymerization of genipin and pH-dependent cross-linking reactions between chitosan and genipin // Journal of polymer science Part A Polymer Chemistry. – 2005. – V.43. – P.1985-2000.

Информация об авторах

Ярковой Максим Андреевич – ассистент кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: yarkovoi2017@yandex.ru

Струсовская Ольга Геннадьевна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Strol3@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

УДК 615.322:574.2

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.22 EDN: HPZMTJ

ИЗУЧЕНИЕ НАКОПЛЕНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ ЛЕКАРСТВЕННЫМ РАСТИТЕЛЬНЫМ СЫРЬЕМ ЦЕНТРАЛЬНОГО ЧЕРНОЗЕМЬЯ

© Дьякова Н.А.

*Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1**Резюме*

Цель исследования - оценка радиоактивного загрязнения верхних слоев почв и ЛРС Воронежской области и выявление аккумулирующих способностей разных видов дикорастущего ЛРС в отношении радионуклидов.

Методика. На основе 10 растительных объектов, используемых для заготовки лекарственного сырья, отобранных с 36 точек Воронежской области, проведены исследования по содержанию и аккумулирующей способности растительными объектами из почв стронция-90, цезия-137, тория-232, калия-40, радия-226.

Результаты. Установлено, что наибольшими аккумуляторами радиоактивных изотопов цезия-137 являются такие виды дикорастущего лекарственного растительного сырья как листья подорожника большого, трава пустырника пятилопастного, трава полыни горькой, листья крапивы двудомной (коэффициенты накопления более 1,5). Также заметно, что цезий-137 в большей степени накапливается в листьях и траве, в меньшей степени - в цветках и подземных органах. Стронций-90 в наибольших количествах накопили корни лопуха большого, корни одуванчика лекарственного. Из полученных данных видно, что изотопы радиоактивного стронция-90 в большей степени накапливаются в корнях, то есть, подземных органах, в меньшей степени - в траве изучаемых растений.

Заключение. Наибольшей аккумулирующей способностью фиксированных почвой природных и искусственных радионуклидов обладают такие виды лекарственного растительного сырья: листья подорожника большого, листья крапивы двудомной, корни одуванчика лекарственного, корни лопуха большого.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, Воронежская область, стронций-90, цезий-137, торий-232, калий-40, радий-226

STUDY OF ACCUMULATION OF RADIONUCLIDES WITH MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS OF CENTRAL BLACK EARTH

Dyakova N.A.

*Voronezh State University, Russia, 394006, Voronezh, University Square, 1**Abstract*

Objective. Assessment of radioactive contamination of upper layers of soils and LRS of Voronezh region and identification of accumulating abilities of different types of wild LRS in relation to radionuclides.

Methods. On the basis of 10 plant objects used for the preparation of medicinal raw materials, selected from 36 points of the Voronezh region, studies were carried out on the content and storage capacity of plant objects from strontium-90, cesium-137, thorium-232, potassium-40, radium-226 soils.

Results. It has been established that the largest accumulators of radioactive isotopes of cesium-137 are such types of wild medicinal vegetal raw materials as leaves of large plantain, grass of five-lobed dumpling, grass of bitter wormwood, leaves of dioecious nettle (accumulation factors more than 1.5). It is also noticeable that caesium-137 accumulates more in leaves and grass, to a lesser extent in flowers and underground organs. Strontium-90 in the largest quantities accumulated the roots of a large bladder, the roots of a dandelion drug. From the obtained data, it can be seen that the isotopes of radioactive

strontium-90 accumulate to a greater extent in the roots, that is, underground organs, to a lesser extent in the grass of the studied plants.

Conclusion. The greatest accumulating ability of natural and artificial radionuclides fixed by the soil is possessed by such types of medicinal vegetal raw materials: large plantain leaves, dioecious nettle leaves, medicinal dandelion roots, large bladder roots.

Keywords: medicinal plant raw materials, Voronezh region, strontium-90, cesium-137, thorium-232, potassium-40, radium-226

Введение

Урбанизация – важнейшая социально-экологическая проблема современного мира. Освоение минеральных ресурсов, интенсивные технологии в сельском хозяйстве, связанные с использованием пестицидов, последствия Чернобыльской трагедии – все эти факторы резко обострили проблему обеспечения медицинской и фармацевтической промышленности растительным сырьем в полном объеме и ассортименте [2, 4].

Мониторинговые исследования территорий, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции, и сегодня не потеряли своей актуальности в связи с длительным периодом полураспада радионуклидов, попавших в атмосферные осадки в 1986 году и разнесенных на значительное удаление от места трагедии. Одним из районов радиоактивного загрязнения более, чем 30-летней давности, является Воронежская область – традиционный район земледелия и растениеводства. Радионуклиды активно переходят из почвы в растения и далее по трофическим цепям. Загрязненное растительное сырье, а также продукты, производимые на его основе, являются значимыми источниками поступления различных ксенобиотиков в организм человека, в частности, и радионуклидов [3, 5]. В Центральном Черноземье сосредоточена большая часть заготовок лекарственного растительного сырья России. Загрязненное лекарственное растительное сырье и фитопрепараты, полученные из него, являются одним из источников поступления поллютантов в организм человека, в частности радионуклидов [6, 8].

Цель исследования – оценка радиоактивного загрязнения верхних слоев почв и ЛРС Воронежской области и выявление аккумулярующих способностей разных видов дикорастущего ЛРС в отношении радионуклидов.

Методика

Выбор территорий для заготовки ЛРС объясняется особенностями антропогенного воздействия (рис. 1, табл. 1) заповедная зона (контроль): Воронежский биосферный заповедник (1); Хоперский заповедник (Новохоперский район); (2), Хоперский заповедник (Борисоглебский район) (3); территория разработки медно-никелевых месторождений (4); зоны, подвергшиеся радионуклидному загрязнению после аварии на Чернобыльской АЭС (Нижедевицкий (5), Острогжский (6), Семилукский (7) районы); Нововоронежская атомная электростанция (АЭС) (8); высоковольтные линии электропередач (ВЛЭ) (9); зоны с активной сельскохозяйственной деятельностью (Лискинский (10), Ольховатский (11), Подгоренский (12), Петропавловский (13), Грибановский (14), Хохольский (15), Новохоперский (16), Репьевский (17), Воробьевский (18), Панинский (19), Эртильский (20), Верхнехавский (21), Россошанский (22) районы); химические предприятия ОАО «Минудобрения» (23), ООО «Бормаш» (24); города с развитой легкой промышленностью (Борисоглебск (25), Калач (26)); теплоэлектроцентраль (ТЭЦ) (27); предприятие по выпуску синтетического каучука ООО «Сибур» (28); Воронежское водохранилище (29); аэропорт (30); улица Воронежа (31); территории вдоль дорог разной степени загруженности – трасса М4 «Дон» (32, 34), трасса А144 (33), нескоростная автомобильная дорога (35) и железная дорога (36).

С исследуемых территорий отбирали пробы верхних слоев почв (глубиной 0-10 см) и ЛРС. Виды сырья выбирали таким образом, чтобы были представлены разные части растений: трава горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.), трава полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.), трава тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.), трава пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.), листья подорожника большого (*Plantago major* L.), листья крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.), цветки липы сердцевидной (*Tilia cordata* Mill.), цветки

пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.), корни одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* F.H. Wigg), корни лопуха обыкновенного (*Arctium lappa* L.). Применяли теневую сушку при температуре 40-45°C с хорошей вентиляцией.

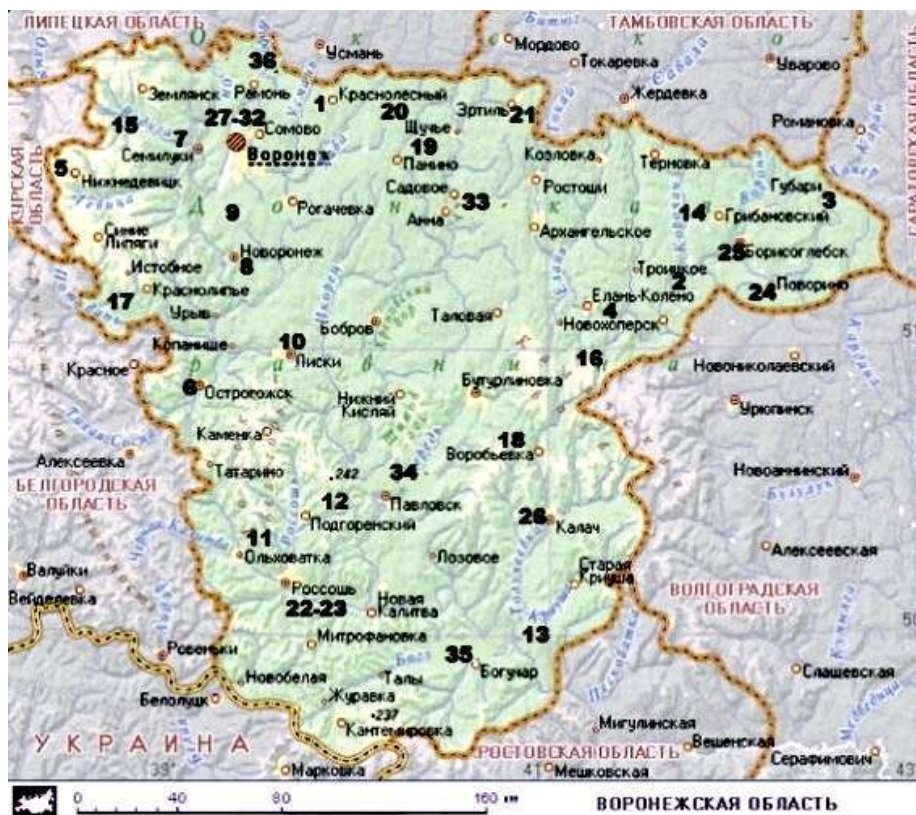


Рис. 1. Карта отбора образцов почв и ЛРС (обозначения расшифрованы в тексте)

Особенности накопления радионуклидов ЛРС из почвы характеризует коэффициент накопления (КН), который рассчитывали как отношение удельной активности радионуклида в воздушно-сухой пробе ЛРС к удельной активности радионуклида в почве. Расчеты проводили по формуле (1):

$$КН = С_{ЛРС} / С_{почва} \quad (1),$$

где $S_{ЛРС}$ – удельная активность радионуклида в воздушно-сухой пробе ЛРС, Бк/кг; $S_{почва}$ – удельная активность радионуклида в верхних слоях почвы, Бк/кг [6, 7].

Анализ образцов почв и ЛРС проводили на гамма-бета-альфа-спектрометре–радиометре МКГБ-01 «РАДЭК» с программным обеспечением «ASW» на определение удельной активности основных (долгоживущих) искусственных радионуклидов (стронция-90, цезия-137) и часто встречающихся в природе естественных радионуклидов (калия-40, тория-232, радия-226) [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ существующей нормативной документации показал, что предельно допустимое содержание радионуклидов в почве не установлено, поэтому корректно судить о степени радионуклидного загрязнения исследуемых образцов не представляется возможным. При этом, районы Северо-западной части области (Рамонский, Верхнехавский, Нижнедевицкий, Семилукский, Репьевский, Хохольский районы и г. Воронеж) несколько выделяются более высокой удельной активностью цезия-137 относительно средних по области, однако, и эти значения невелики и составляют в среднем 50-60 Бк/кг. Связать несколько повышенный уровень удельной активности указанных местностей можно с попаданием их в зону фоновых районов чернобыльских радиоактивных выпадений. Значения удельной активности природных радионуклидов близки к среднемировым. Несколько превышена удельная активность калия-40 (на 12% больше среднемировых значений) и тория-232 (на 19%). Это объясняется особенностью почв Воронежской области, в большинстве своем представленные черноземами, для которых

характерны более высокие средние значения удельной активности природных радионуклидов (500 Бк/кг для калия-40 и 44 Бк/кг для тория-232).

Анализ данных по исследованию ЛРС показал, что для всех отобранных образцов удельная активность радионуклидов не превышает предельно допустимую [1]. Чтобы объективно оценить возможности разных видов изучаемого нами сырья по накоплению искусственных и природных радионуклидов, рассчитывались их коэффициенты накопления. Средние по Воронежской области коэффициенты накопления радионуклидов разными видами лекарственного растительного сырья приведены в табл. 1.

Таблица 1. Коэффициенты накопления радионуклидов разными видами ЛРС

ЛРС	Коэффициенты накопления радионуклидов				
	стронций-90	цезий-137	торий-232	калий-40	радий-226
Трава горца птичьего	0,55	1,09	0,17	1,36	0,50
Трава полыни горькой	0,76	1,70	0,23	1,68	0,74
Трава тысячелистника обыкновенного	0,59	1,02	0,13	1,04	0,59
Трава пустырника пятилопастного	0,61	1,87	0,20	1,85	0,56
Листья подорожника большого	1,12	2,55	0,37	1,47	0,93
Листья крапивы двудомной	1,07	1,41	0,42	1,59	1,06
Цветки липы сердцевидной	0,39	0,39	0,15	0,98	0,47
Цветки пижмы обыкновенной	0,59	0,70	0,17	0,90	0,46
Корни одуванчика лекарственного	1,86	1,01	0,37	1,05	1,24
Корни лопуха обыкновенного	1,98	1,11	0,49	1,04	1,93
Среднее	0,99	1,36	0,28	1,34	0,85

Обобщая полученные нами данные по коэффициентам накопления радионуклидов разными видами ЛРС, можно сделать вывод о том, что в наименьшей степени растениями накапливается торий-232 (его коэффициент накопления варьирует от 0,15 в цветках липы сердцевидной до 0,49 в корнях лопуха обыкновенного и в среднем составляет 0,28 для изучаемых видов сырья).

В большей степени изучаемыми видами растений накапливается цезий-137 и калий-40 (средние коэффициенты накопления изучаемыми видами сырья составили 1,36 и 1,34 для цезия-137 и калия-40 соответственно). При этом коэффициенты накопления данных радионуклидов сильно варьируют в зависимости от вида сырья: для цезия-137 они составляют от 0,39 в цветках липы сердцевидной до 2,55 в листьях подорожника большого, а для калия-40 - от 0,90 в цветках пижмы обыкновенной до 1,85 в траве пустырника пятилопастного. Поведение цезия-137 и, конечно, калия-40 при переходе из почвы в растения обычно связывают с поведением обменного калия. Основанием для этого является тот факт, что растения, которые содержат больше калия-40, обычно накапливают больше цезия-137. Калий-40 накапливается в растениях аналогично нерадиоактивным изотопам его и в концентрациях, прямо пропорциональных концентрациям в природе. Цезий и калий – элементы одной группы периодической системы элементов, а потому механизмы захвата из почвы и транспортировки в тканях растения ничем не отличаются. Распределение цезия-137 по отдельным органам и передвижение его внутри растения тесно связаны с калием, в частности с калием-40.

Накопление стронция-90 и радия-226 носит для изучаемых видов сырья сходный характер, средние значения коэффициентов их накопления составляют 0,99 и 0,85 соответственно. Коэффициент накопления стронция-90 в наших экспериментах варьирует от 0,39 в цветках липы сердцевидной до 1,98 в корнях лопуха большого, а коэффициент накопления радия-226 - от 0,46 в цветках пижмы обыкновенной до 1,93 в корнях лопуха обыкновенного. Сходный характер накопления данных радионуклидов объясняется близостью химического строения друг с другом и с таким биологически важным макроэлементом, как кальций. Механизм поглощения стронция,

радия и кальция растениями из почвы является практически одинаковым, достаточно большая аналогия имеется и в интенсивности передвижения этой тройки элементов в растениях: все накапливаются в одних и тех же органах и тканях. Так, видна тенденция накопления стронция-90 и радия-226 в корнях растений, а также в траве и листьях изучаемых растений, являющихся накопителями кальция.

Заключение

Установлено, что наибольшими аккумуляторами радиоактивных изотопов цезия-137 являются такие виды дикорастущего ЛРС как листья подорожника большого, трава пустырника пятилопастного, трава полыни горькой, листья крапивы двудомной. Также заметно, что цезий-137 в большей степени накапливается в листьях и травах, в меньшей степени - в цветках и подземных органах. Стронций-90 в наибольших количествах накопили корни лопуха большого, корни одуванчика лекарственного. Из полученных данных видно, что изотопы радиоактивного стронция-90 в большей степени накапливаются в корнях, то есть, подземных органах, в меньшей степени - в травах изучаемых растений. Наибольшей аккумуляющей способностью фиксированных почвой природных и искусственных радионуклидов обладают такие виды ЛРС: листья подорожника большого, листья крапивы двудомной, корни одуванчика лекарственного, корни лопуха большого. Заметной особенностью также явился тот факт, что в цветках радионуклиды практически не накапливаются (коэффициенты накопления искусственных радионуклидов составляют от 0,39 до 0,70). При этом накопление природных радионуклидов, в частности радиоактивного изотопа биологически важного макроэлемента – калий-40 – не снижено относительно других видов сырья.

Литература (references)

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 2. – М.: ФЭМБ, 2018. – 1543 с. [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. Izdanie XIV, Tom 2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Edition XIV. Volume 4. Moscow: FEMB, 2018. – 1543 p. (in Russian)*]
2. Дьякова Н.А. Изучение минерального комплекса корней лопуха обыкновенного // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2022. – №1. – с. 175-180. [D'yakova N.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoj Akademii. – 2022. – N1. – P. 175-180. (in Russian)*]
3. Дьякова Н.А. Изучение особенностей накопления флавоноидов травой горца птичьего, произрастающей в различных урбо- и агробиоценозах Воронежской области // Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. – 2020. – №4. – с. 152-157. [D'yakova N.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoj Akademii. – 2020. – N4. – P. 158-163. (in Russian)*]
4. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Особенности накопления биологически активных веществ в корнях одуванчика лекарственного синантропной флоры Воронежской области // Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. – 2020. – Т.19, №4. – с. 158-163. [D'yakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoj Akademii. – 2020. – N4. – P. 152-157. (in Russian)*]
5. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Оценка радионуклидного загрязнения лекарственного растительного сырья в Центральном Черноземье на примере травы полыни горькой // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2019. – №3(25). – С. 36-44. [D'yakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. *Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennyh sredstv. Quality assurance of medicines. – 2019. – N.3(25). – P. 36-44. (in Russian)*]
6. Сливкин А.И., Великанова Н.А., Гапонов С.П. Изучение особенностей накопления радионуклидов из почв лекарственными растениями *Polygonum aviculare* и *Plantago major*, произрастающими в городе Воронеже и его окрестностях большого // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание новых физиологически активных веществ: Материалы международной научно-практической конференции. – Воронеж, 2013. – С. 510-513. [Slivkin A.I., Velikanova N.A., Gaponov S.P. *Puti i formy sovershenstvovaniya farmacevticheskogo obrazovaniya. Sozdanie novyh fiziologicheskii aktivnyh veshchestv: Materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Ways and means of improving pharmaceutical education. Creation of new physiologically active substances: Materials of the international scientific and practical conference. – Voronezh, 2013. – P. 510-513. (in Russian)*]
7. Сливкин А.И., Великанова Н.А., Гапонов С.П. Изучение радиационной безопасности лекарственного растительного сырья в городе Воронеже и его окрестностях на примере травы горца птичьего и листьев подорожника большого // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Создание

- новых физиологически активных веществ: Материалы международной научно-практической конференции. – Воронеж, 2013. – С. 513-515. [Slivkin A.I., Velikanova N.A., Gaponov S.P. *Puti i formy sovershenstvovaniya farmacevticheskogo obrazovaniya. Sozdanie novyh fiziologicheski aktivnyh veshchestv: Materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. Ways and means of improving pharmaceutical education. Creation of new physiologically active substances: Materials of the international scientific and practical conference. – Voronezh, 2013. – P. 513-515. (in Russian)]
8. Терешкина О.И., Рудакова И.П., Самылина И.А. Оценка риска радионуклидного загрязнения лекарственного растительного сырья // Фармация. – 2011. – №7. – С. 3-6. [Tereshkina O.I., Rudakova I.P., Samylina I.A. *Farmaciya*. Pharmacy. – 2011. – N7. – P. 3-6. (in Russian)]

Информация об авторах

Дьякова Нина Алексеевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: Ninochka_V89@mail.ru.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

УДК 616.34-002.036.11-053.2-085.246

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.23 EDN: HTXSKK

АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РЕСУРСА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

© Кузнецова Е.Ю., Овод А.И.

*Курский государственный медицинский университет, Россия, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3**Резюме*

Цель. Изучить ассортимент целевого сегмента российского фармацевтического рынка лекарственных препаратов (ЛП), влияющих на пищеварительный тракт и обмен веществ, применяемых для лечения острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей.

Методика. Исследования проводились с использованием следующих методов: системный, логический, контент-анализ, сравнения, маркетинговый, группировки, структурный анализ. Информационная база сформирована на основе официальных источников информации: «Государственный реестр лекарственных средств» (Интернет-версия, 2020 г.), «Справочник синонимов лекарственных средств» (2019 г.). Маркетинговый анализ ассортимента препаратов проведен по следующим показателям: группы АТС-классификации (Anatomical Therapeutical Chemical), международные непатентованные наименования (МНН), торговые наименования (ТН), лекарственные препараты (ЛП), состав действующих веществ, страны-производители, виды лекарственных форм (ЛФ), в том числе детские формы. Также было изучено наличие ЛП данного ассортимента в регламентирующих документах.

Результаты. По результатам исследования общий ассортимент лекарственных препаратов группы А – пищеварительный тракт и обмен веществ, применяемых в терапии острой кишечной инфекции у детей, составляет 7 МНН/группировочных наименований, представленных в виде 161 ТН и 360 ЛП. В общей структуре ассортимента преобладают подгруппа А07 – противодиарейные, кишечные противовоспалительные и противомикробные препараты (37,3% ТН и 41,1% ЛП), монокомпонентные препараты – 88,1%, отечественного производства – 75,8%, которые выпускаются преимущественно в виде твердых лекарственных форм – 65,8%.

Заключение. Таким образом, проведенные исследования показали, что, несмотря на достаточно широкий ассортимент анализируемой группы ЛП для лечения ОКИ у детей, в номенклатуре отсутствуют препараты, специально разработанные для применения в педиатрии, что вызывает определенные затруднения при дозировании ЛП. В целях совершенствования лекарственной помощи детскому населению необходимо дальнейшее развитие фармацевтической отрасли по разработке и производству новых препаратов для педиатрической фармации.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, ассортимент лекарственных препаратов

ANALYSIS OF DRUG RESOURCE FOR TREATMENT OF ACUTE INTESTINAL INFECTIONS IN CHILDREN

Kuznecova E.Ju., Ovod A.I.

*Kursk State Medical University, 3, K. Marx St., 305041, Kursk, Russia**Abstract*

Objective. To study the range of target segment of the Russian pharmaceutical market of medicines that affect the digestive tract and metabolism, used for the treatment of acute intestinal infections in children.

Methods. The research was conducted using the following methods: system, logical, content analysis, comparison, marketing, grouping, and structural analysis. The information base for the research is based on official sources of information: "State register of medicines" (online version, 2019), "Directory of synonyms of medicines" (2019). The marketing analysis of assortment of drugs for treatment of all in children conducted by the following indicators: group ATC classification (Anatomical Therapeutical Chemical), international nonproprietary names (INNS), trade names (TN), medications (LP), the

composition of active substances-producing countries, types of dosage forms (LF), including paediatric forms. We also studied the availability of this product range in the regulatory documents.

Results. The analysis revealed that the total range of medicines of group A – digestive tract and metabolism, used in the treatment of acute intestinal infection in children, is 7 INNS/grouping names, presented in the form of 161 TN and 360 LP. The General structure of the product range is dominated by subgroup A07-antidiarrheal, intestinal anti-inflammatory and antimicrobial drugs (37.3% of TN and 41.1% of LP), monocomponent drugs-88.1%, domestic production-75.8%, which are produced mainly in the form of solid dosage forms-65.8%.

Conclusion. Thus, the conducted studies have shown that, despite a fairly wide range of the analyzed group of drugs for the treatment of acute intestinal infection in children, there are no drugs specifically designed for use in Pediatrics in the nomenclature. This causes certain difficulties when dosing drugs. In order to improve medical care for children, it is necessary to further develop the pharmaceutical industry in the development and production of new drugs for pediatric pharmacy.

Keywords: acute intestinal infections, assortment of medicines

Введение

Острые кишечные инфекции (ОКИ), несмотря на достижения современной медицинской науки, и в настоящее время являются заболеваниями, представляющими угрозу здоровью и жизни людей, особенно в детском возрасте. По данным ВОЗ, в мире ежегодно регистрируется до 1-1,2 млрд заболеваний по типу диареи и примерно 5 млн детей в год умирают от кишечных инфекций и их осложнений [8]. В 2018 г. в Российской Федерации (РФ) выявлено 208240 детей в возрасте до 14 лет включительно больных ОКИ установленной этиологии. Показатель заболеваемости данной патологией из расчета на 100 тыс. населения составил 803,61 с приростом на 0,5% по сравнению с 2017 г. [6].

У большинства больных регистрируется сопутствующая патология, связанная с дополнительным поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вовлечением других органов и систем, что определяет необходимость качественной лекарственной помощи при лечении данного заболевания.

Базисная стартовая терапия ОКИ у детей носит комплексный характер, включает пероральную регидратацию, сорбционную и диетотерапию. Для борьбы с обезвоживанием и интоксикацией организма применяются препараты, которые представляют собой сухие смеси солей с глюкозой. Перед применением их растворяют в воде, и в виде раствора используют в качестве обильного дозированного питья [2, 5, 10]. Второй важной составляющей базисной терапии ОКИ является метод энтеросорбции, который основан на способности энтеросорбентов, связывать и выводить из организма различные экзогенные вещества, микроорганизмы и их токсины, эндогенные промежуточные и конечные продукты обмена, способные накапливаться или проникать в полость ЖКТ в процессе различных заболеваний. Основное преимущество энтеросорбции связано с незначительным количеством противопоказаний, осложнений, отсутствием изменений биохимического состава крови при соблюдении курса лечения. Важно то, что сорбенты способны поглощать эндо- и экзотоксины, характерные при возникновении ОКИ [3, 4]. Активно применяются природные, углеродные сорбенты, сорбенты химического происхождения, кремнийсодержащие сорбенты. Антибактериальные препараты (АБП) занимают одно из важных мест в терапии ОКИ у детей и назначаются только при бактериальной природе заболевания, инвазивном типе диареи [1, 7]. Выбор препарата для антибактериальной терапии осуществляется эмпирическим путем с учетом вероятной этиологии и чувствительности предполагаемого возбудителя к антимикробным препаратам. Основные АБП представлены следующими международными непатентованными наименованиями: Амикацин, Цефтриаксон, Цефепим, Цефиксим, Цефотаксим и др. Типичным представителем невсасывающегося антимикробного препарата является препарат нитрофуранового ряда нифуроксазид. От других нитрофуранов его отличают местная инертность и неспособность к диффузии в органические системы и ткани. Антисептики местного действия с бактериостатическим и бактерицидным действием в высоких дозах не оказывают патогенного воздействия на облигатную микрофлору кишечника. Они

активны в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, активно используются в комплексной терапии дисбактериозов [7].

Традиционно в лекарственной терапии ОКИ назначают пробиотики. Эффект пробиотического препарата определяется штаммовым составом входящих в него бактерий. Европейское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) в 2014 г. в результате проведенных многочисленных исследований для лечения ОКИ, рекомендовала использование следующих пробиотических штаммов бактерий: *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus reuteri* [8]. Нарушения местного, системного иммунитета при ОКИ у детей и определяющая роль нормальной микрофлоры в сохранении и коррекции иммунных параметров, определили актуальность поиска дополнительных путей совершенствования лечебной тактики при данных заболеваниях, а также послужили основанием для использования иммунных препаратов и пробиотиков. Препараты интерферона (Реаферон, Реальдирон, Велферон, Лейкинферон и др.) наряду с положительным влиянием на динамику клинических проявлений, демонстрируют их противовирусный и иммуномодулирующий эффекты. Однако способы их применения (инъекционный, ингаляционный), а также частота побочных реакций ограничивают использование названных препаратов у детей, особенно раннего возраста [9]. Анализ научной литературы показывает, что лечение ОКИ у детей требует комплексного подхода и назначение лекарственных препаратов (ЛП) различных групп. Поэтому важным является изучение наличия на фармацевтическом рынке ассортимента препаратов, применяемых в терапии ОКИ.

Цель исследования – изучить ассортимент целевого сегмента российского фармацевтического рынка ЛП, влияющих на пищеварительный тракт и обмен веществ, применяемых для лечения ОКИ у детей.

Методика

Маркетинговый анализ по АТС-классификации, по количеству международных непатентованных наименований (МНН), торговых наименований (ТН) и ЛП, по составу действующих веществ, по производственному признаку и по видам лекарственных форм (ЛФ), в том числе детских. Для исследования ассортимента были использованы следующие документы и перечни: Приказ Минздрава России от 9.11.2012 г. № 807н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при острых кишечных инфекциях и пищевых отравлениях средней степени тяжести»; Перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (21-е издание, 2019) (WHO Model list of essential medicines 21st List 2019); Перечень основных лекарственных средств ВОЗ для детей (7-е издание, 2019) (WHO Health Organization Model List of Essential Medicines for Children 7th List 2019); Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 г. в соответствии с распоряжением Правительства РФ от 12.10.2019 г. N 2406-р (перечень ЖНВЛП); «Государственный реестр лекарственных средств» (Интернет-версия, 2020 г., дата обращения 23.09.2020), «Справочник синонимов лекарственных средств» (2019).

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе были изучены нормативные документы, регламентирующие назначение лекарственной терапии детям при ОКИ, научные литературные источники, а также медицинские карты стационарных больных – детей, пролеченных в ОБУЗ «Областная клиническая инфекционная больница им. Н.А. Семашко» Комитета здравоохранения Курской области. По результатам данного анализа было выявлено, что фармакотерапия детей с ОКИ осуществляется в соответствии с АТС-классификацией ЛП, входящими в состав девяти групп: А – пищеварительный тракт и обмен веществ, В – кроветворение и кровь, С – сердечно-сосудистая система, J – противомикробные препараты для системного применения, L – противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы, M – костно-мышечная система, N – нервная система, R – дыхательная система и V – прочие препараты. В ходе изучения стандарта специализированной медицинской помощи детям при ОКИ и пищевых отравлениях средней степени тяжести

установлено, что 50% наименований ЛП относятся к группе А. Анализ фактической лекарственной терапии показал, что в структуре ассортимента количество назначенных наименований ЛП группы А составило наибольшую долю – 37,3% (28 ЛП) и обеспечило 54,2% (2160) врачебных назначений. Следовательно, актуальным является изучение маркетинговых показателей ассортимента группы А – пищеварительный тракт и обмен веществ, применяемых в терапии ОКИ.

На фармацевтическом рынке данная группа представлена 7 МНН, 161 ТН и 360 ЛП, включает шесть подгрупп второго уровня по АТС-классификации: А03 – препараты для лечения функциональных нарушений со стороны ЖКТ, А07 – противодиарейные, кишечные противовоспалительные и противомикробные препараты, А09 – препараты, способствующие пищеварению (в т.ч. ферментные препараты), А10 – препараты для лечения сахарного диабета, А11 – витамины, А12 – минеральные добавки. Лидирующее место в группе А занимает подгруппа второго уровня А07 – противодиарейные, кишечные противовоспалительные и противомикробные препараты (37,3% ТН и 41,1% ЛП). Значительная доля в данной подгруппе по количеству ТН (16,8%) и ЛП (20,3%) приходится на подгруппу третьего уровня А07F – противодиарейные препараты биологического происхождения, регулирующие равновесие. Торговая номенклатура подгруппы А07F сформирована препаратами включающими живые микроорганизмы, нормализующими микрофлору кишечника, и представлена ТН: Бактисубтил®, Бифидумбактерин, Бифинорм®, Пробифор®, Бифиформ®, Хилак форте, Аципол®, Линекс®, Лактобактерин сухой и др. Терапию пробиотиками в последнее время также ставят в один ряд с другими компонентами базисной терапии ОКИ (пероральной регидратацией, энтеросорбцией, диетотерапией). Доказано, что использование пробиотических препаратов в острый период болезни уменьшает длительность основных симптомов, улучшает санацию от возбудителя, способствует быстрейшему восстановлению микробиоценоза кишечника, улучшает метаболическую активность микрофлоры [2, 3, 4].

Кроме этого, в ассортимент входит подгруппа А07В – кишечные адсорбенты (13,7% ТН и 12,5% ЛП), которая представлена подгруппами четвертого уровня: А07ВА – препараты угля (5% ТН и 4,4% ЛП) с ТН: Уголь активированный, Карбопект®, Ультра – Адсорб) и А07ВС – прочие кишечные адсорбенты (8,7% ТН и 8,1% ЛП; ТН: Полифепан, Фильтрум® – СТИ; Полисорб МП, Энтеросгель®, Энтеродез®, Смекта® и др.). Энтеросорбция является одной из важных составляющих базисной терапии ОКИ. Сорбируя на поверхности вирусы, токсины бактериальных патогенов, желчные кислоты, энтеросорбенты остаются единственным эффективным этиопатогенетическим методом лечения ОКИ с высоким уровнем доказательной базы. Кроме того, энтеросорбенты защищают эпителий пищеварительного тракта от повторного повреждения, создавая защитный слой на поверхности. Подгруппа А07АХ – прочие кишечные противомикробные препараты (6,2% ТН и 8,1% ЛП) представлена одним МНН – Нифуроксазид (ТН – Энтерофурил®). Его антибактериальная активность обусловлена продукцией нитроанионов. В результате взаимодействия нитрофурана с бактериальными агентами нарушаются процессы роста и деления бактериальных клеток. Особенность применения Нифуроксазида заключается в том, что он оказывает бактериостатическое действие при назначении средних терапевтических доз, а бактерицидное действие – при высоких дозах [1].

Весомую долю в ассортименте группы А занимает подгруппа второго уровня А03 – препараты для лечения функциональных нарушений со стороны ЖКТ (33,5% ТН и 35,3% ЛП), которая представлена подгруппами третьего уровня: А03А – препараты, применяемые при нарушениях функции кишечника (21,1% ТН и 22,2% ЛП); А03F – стимуляторы моторики ЖКТ (12,4% ТН и 13,1% ЛП).

Значительную долю в данной подгруппе занимает подгруппа четвертого уровня: А03AD – папаверин и его производные (13,0% ТН и 18,3% ЛП).

Производители предлагают рынку монокомпонентные препараты на основе папаверина (ТН: Папаверин, Папаверина гидрохлорид и др.), дротаверина (ТН: Дротаверин, Но-шпа®, Нош – Бра®, Спазмол, Дроверин, Дротаверин-Авексима и др.). Данные ЛП оказывают спазмолитическое действие и применяются для терапии ОКИ и сопутствующих патологий, связанных с дополнительным поражением ЖКТ (гастриты, энтериты, гастроэнтериты, колиты и др.). Подгруппа А03F – стимуляторы моторики ЖКТ представлена двумя наименованиями МНН: Метоклопрамид (ТН: Церукал®) и Домперидон (ТН: Домперидон, Мотилиум®, Мотилак®). Эти препараты оказывают преимущественно противорвотное действие и применяются в составе симптоматической терапии. Подгруппа А09 – препараты, способствующие пищеварению (в т.ч. ферментные препараты) – их доля в структуре ассортимента группы А – составляет 13,0% по количеству ТН и 8,3% по количеству ЛП. Действующее вещество – Панкреатин, который представлен на современном фармацевтическом рынке следующими наименованиями ТН: Панкреатин, Креон® 10000, Микразим®, Мезим® форте, Эрмиталь®, Панзинорм® 10000, Пангрол® 10000. Ферментотерапия проводится преимущественно тем пациентам, у которых имеются клинические и лабораторные признаки внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы [3, 9].

Для ОКИ характерны такие симптомы как рвота и диарея, которые сопровождаются потерей в организме воды и микроэлементов. В связи с этим достаточно часто в лекарственной терапии назначают минеральные добавки. Подгруппа А12 – минеральные добавки (7,45% ТН и 6,67% ЛП) представлена двумя подгруппами третьего уровня: А12А – препараты кальция (ТН: Кальция глюконат) и А12С – другие минеральные добавки (ТН: Аспаркам, Панангин®). В ходе исследования установлено, что в общей структуре ассортимента ЛП для лечения ОКИ у детей доминирующая часть – 88,1% приходится на монокомпонентные препараты (317 ЛП), комбинированные – 11,9% (43 ЛП).

Анализируя предложения ЛП по признаку производства, необходимо отметить, что Россия производит 273 ЛП, что составляет 75,8%. Отечественные производители представлены: ООО «Атолл», ОАО «Дальхимфарм», ООО «Эллара», ЗАО «ФПК Обновление», ЗАО «Медисорб», ЗАО «ФП Оболенское», ОАО «Синтез», АО «Верофарм», ОАО «Авексима», ОАО «Фармстандарт – Лексредства». Ассортимент группы А импортируется на отечественный рынок преимущественно из стран-поставщиков: Индия (19,5%), Германия (18,4%), Венгрия (9,2%). К странам-экспортерам также относятся: Франция, Украина, Словения, Республика Беларусь и другие, всего 16 стран.

Анализ ассортимента по видам ЛФ показал, что в номенклатуре присутствуют: твердые (65,8%), жидкие (30,8%) и мягкие (3,3%) (рис. 1). Среди твердых ЛФ преобладают таблетки (33,6%) и капсулы (15%) (рис. 2), а среди жидких – растворы для инъекционного введения (25,3%). Удельный вес мягких ЛФ незначителен и представлен, в основном, суппозиториями (1,9%). Для анализируемого ассортимента преобладает энтеральный путь введения – 75% (270 ЛП). Исследования ассортимента показали, что вся группа А, применяемая в терапии ОКИ, не имеет детских ЛФ, что осложняет точность дозирования ЛП и эффективность лекарственной терапии.

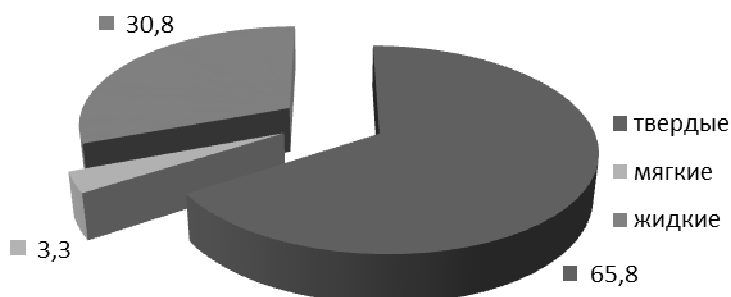


Рис. 1. Структура ассортимента лекарственных препаратов для лечения острых кишечных инфекций у детей по видам лекарственных форм, %

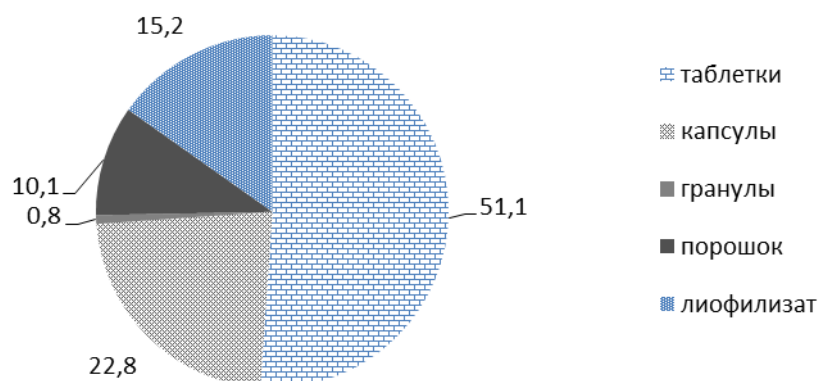


Рис. 2. Структура твердых лекарственных форм для лечения острых кишечных инфекций у детей, %

Исследование состояния обеспечения отечественного фармацевтического рынка показало, что из 7 МНН изучаемого ассортимента, только пять наименований представлено в регламентирующих перечнях. Во всех перечнях присутствуют: Метоклопрамид, Панкреатин, Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный). Аскорбиновая кислота входит во все анализируемые перечни, кроме стандарта лечения. В регламентирующие перечни не вошли следующие наименования МНН: Симетикон, Повидон. Наибольшее количество МНН (в том числе ТН) входит в Перечень ЖНВЛП и стандарт лечения: Мебеверин, Дротаверин, Смектит диоктаэдрический, Регидрон®, Бифидум бактерин, Кальция глюконат и Калия и магния аспарагинат (табл. 1).

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали наличие значительного ассортимента ЛП группы А – пищеварительный тракт и обмен веществ, применяемых в лекарственной терапии ОКИ у

детей, но вместе с тем было выявлено отсутствие лекарственных форм для детей. Поэтому реализация федеральной целевой программы "Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу" дает возможность осуществить разработку и выпуск отечественных детских лекарственных препаратов и форм для педиатрической фармации с целью безопасной и эффективной терапии детского населения, что повышает качество лекарственной помощи, в том числе, детям с ОКИ.

Таблица 1. Ассортимент лекарственных препаратов для лечения острых кишечных инфекций у детей в нормативной документации

Регламентирующие документы		
Перечень основных лекарственных средств ВОЗ ⁴	Перечень ЖНВЛП ⁵ , 2019 г.	Стандарт лечения ⁶
МНН, действующее вещество, торговое наименование		
-	Мебеверин ¹	Мебеверин ¹
-	-	Папаверин ²
-	Дротаверин ¹	Дротаверин ¹
Метоклопрамид ¹	Метоклопрамид ¹	Метоклопрамид ¹
-	-	Домперидон ¹

-	-	Нифуроксазид ¹
-	-	Уголь активированный ²
-	-	Лигнин гидролизный ²
-	Смектит диоктаэдрический ²	Смектит диоктаэдрический ²
-	Регидрон® ³	Регидрон® ³
-	Бифидобактерии бифидум ²	Бифидобактерии бифидум ²
Панкреатин ²	Панкреатин ²	Панкреатин ²
Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) ²	Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) ²	Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) ²
Аскорбиновая кислота ²	Аскорбиновая кислота ²	-
-	Кальция глюконат ²	Кальция глюконат ²
-	Калия и магния аспарагинат ²	Калия и магния аспарагинат ²

Примечание: ¹Международное непатентованное наименование – ММН (INN). ²Наименование действующего вещества, принятое в Великобритании – действующее вещество (ВАН). ³Торговое наименование «Регидрон®» содержит комплексное действующее вещество: комбинация калия хлорида, декстрозы, натрия хлорида, натрия цитрата. ⁴Перечень основных лекарственных средств ВОЗ – Перечень ЛС для взрослых, Перечень ЛС для детей. ⁵Перечень ЖНВЛП – перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения в соответствии с распоряжением Правительства РФ от 12.10. 2019 г. N 2406-р. ⁶Стандарт лечения – стандарт специализированной медицинской помощи детям при острых кишечных инфекциях и пищевых отравлениях средней степени тяжести (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9.11 2012 г. № 807н.).

Литература (references)

- Бехтерева М.Х., Волохова О.А., Вахнина А.В. Антибактериальная терапия инфекционных диарей у детей // Лечащий врач. – 2013. – №8. – С. 31-32. [Behтерева М.Х., Volohova O.A., Vahnina A.V. *Lechashhij vrach. Attending physician.* – 2013. – N8. – P. 31-32. (in Russian)]
- Горелов А.В., Милютин Л.Н., Усенко Д.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых кишечных инфекций у детей. Пособие для врачей. – М., 2006. – 109 с. [Gorelov A.V., Miljutina L.N., Usenko D.V. *Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju ostrykh kishhechnyh infekcij u detej.* Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of acute intestinal infections in children. . – М., 2006. – 109 p. (in Russian)]
- Новокшонов А.А. Метод энтеросорбции и его клиническая эффективность в комплексной терапии ОКИ у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 10(1). – С. 140-147. [Novokshonov A.A. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* Issues of modern Pediatrics. – 2011. – N10 (1). – P. 140-147. (in Russian)]
- Панфилова В.И. Применение энтеросорбентов в клинической практике // Педиатрическая фармакология. – 2012. – №9(6). – С. 34-39. [Panfilova V.I. *Pediatricheskaja farmakologi.* Pediatric pharmacology. – 2012. – N9(6). – P. 34-39. (in Russian)]
- Печкуров Д.В., Бочкарева Н.М., Гасилина Е.С. Принципы терапии острых кишечных инфекций у детей на современном этапе // Фарматека. – 2017. – №11. – С. 57-61. [Pechkurov D.V., Bochkareva N.M., Gasilina E.S. *Farmateka.* Pharmateca. – 2017. – N11. – P. 57-61. (in Russian)]
- Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2018 в РФ // Детские инфекции. – 2019. – №18(1). – С. 5. [Svedenija ob infekcionnyh i parazitarnyh zabolevanijah za janvar'-dekabr' 2018 v RF // *Detskie infekcii.* Childhood infections. – 2019. – N18(1). – P. 5. (in Russian)]
- Соболева Н.Г. Тхакушинова Н.Х. Острые кишечные инфекции у детей: эффективность комбинированной терапии // Русский медицинский журнал. – 2012. – №20(33). – С. 1609-1613. [Soboleva N.G. Thakushinova N.H. *Russkij medicinskij zhurnal.* Russian medical journal. – 2012. – N20(33). – P. 1609-1613. (in Russian)]
- Сурков А.Н. Тактика лечения острых кишечных инфекций у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – №6 (10). – С. 141-147. [Surkov A.N. *Voprosy sovremennoj pediatrii.* Issues of modern Pediatrics. – 2011. – N6 (10). – P. 141-147. (in Russian)]
- Усенко Д.В., Горелова Е.А. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии у детей: возможности диагностики и терапии // Медицинский совет. – 2017. – №9. – С. 86-92. [Usenko D.V., Gorelova E.A. *Medicinskij sovet.* Medical Council. – 2017. – N9. – P. 86-92. (in Russian)].
- Hahn S., Kim Y., Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review // *British Medical Journal.* – 2009. – V.323. – N.7304. – P. 81-85.

Информация об авторах

Кузнецова Елена Юрьевна – аспирант кафедры управления и экономики фармации Курского государственного медицинского университета Минздрава России. E-mail: 13-kuznetsova@mail.ru

Овод Алла Ивановна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры управления и экономики фармации Курского государственного медицинского университета Минздрава России. E-mail: aovod@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

РАЗНОЕ

УДК 519.6-519.83-519.86

1.5.2 Биофизика

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.24 EDN: HXORQG

ФОРМУЛА ДЛЯ РАСЧЕТА УГЛОВ МИКРОВАСКУЛЯРНОГО УЗЛА© Прудников И.М.¹, Борисов В.В.²¹Смоленский государственный медицинский университет, 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28²Филиал Национального исследовательского университета МЭИ, 214013, Россия, Смоленск, Энергетический проезд, 1*Резюме*

Цель. Выполнить анализ уравнений С.Д. Муррея с установлением аналитической и графической зависимости между собой углов отклонений сосудов в микрососудистом узле.

Методика. Решается система уравнений Муррея, описывающая микрососудистый узел кровеносной системы человека или животного. С помощью аппарата линейной алгебры доказана линейная зависимость системы уравнений Муррея. Поэтому одно уравнение системы уравнений заменили на уравнение неразрывности потока крови. Решением новой системы уравнений является уравнение для углов микроваскулярного узла, ранее не встречавшееся в литературе. Уравнение решается с помощью математических пакетов MATCAD и алгоритмического языка Python.

Результаты. Получено уравнение для углов отклонений друг от друга сосудов в узле микрососудистой кровеносной сети человека или животного. Уравнение решено на компьютере, используя математический пакет MATCAD, а также алгоритмический язык Python. В итоге дана графическая зависимость между собой углов отклонений сосудов в микрососудистом узле кровеносной системы, построен график зависимости одного угла от другого. Приведены трехмерные графики функций, описывающих зависимость углов отклонений сосудов друг от друга в узле кровеносной системы.

Заключение. Выведенное уравнение для углов отклонений друг от друга сосудов в узле кровеносной системы имеет практическое применение при построении искусственных капиллярных сетей, а также разветвленных трубопроводных сетей для оптимальной, в смысле затрат энергии, перекачки нефти, газа и любой жидкости. Полученное уравнение может быть использовано для экспериментальной проверки уравнений Муррея.

Ключевые слова: уравнения Муррея, правила бифуркации капиллярных сетей, принцип оптимальности для микрососудистых узлов

FORMULA FOR CALCULATION OF ANGLES OF A MICROVASCULAR NODE

Prudnikov I.M.¹, Borisov V.V.²¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Branch of «National Research University of Moscow Energy Institute», 1, Energeticheskij проезд, 214013, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. Analysis of the Murray's equations, obtaining an analytical and graphic relationship between the angles of deviations of the vessels in a microvascular node.

Methods. The system of the Murray's equations is solved, which describes a microvascular node of the human's or animal's circulatory system. Using the apparatus of linear algebra, the linear dependence of the system of the Murray's equations is proved. Therefore, one equation of the system of equations was replaced by the equation of continuity of blood flow. The solution of the new system of equations is the equation for the angles of the microvascular node, which has not previously been found in the literature.

The equation is solved using the mathematical packages MATCAD and the algorithmic language Python.

Results. An equation for the angles of deviations from each other of the vessels in a node of the microvascular circulatory system of a person or an animal is obtained. The equation was solved on a computer using the mathematical package MATCAD, as well as the algorithmic language Python. As a result, the graphical relationship between the angles of deviations of the vessels in a microvascular node of the circulatory system is given, a graph of the dependence of one angle on another is plotted. The three-dimensional graphs of functions describing the dependence of the angles of deviations of the vessels from each other in a node of the circulatory system are presented.

Conclusion. The derived equation for the angles of deviations from each other of the vessels in a node of the circulatory system has the practical application in construction of artificial capillary networks, as well as pipeline networks for optimal, in terms of energy consumption, pumping oil, gas and any liquid. The resulting equation can be used for experimental testing of the Murray's equations.

Keywords: the Murray's equations, the rules for bifurcation of capillary networks, the principle of optimality for microvascular nodes

Введение

Впервые узел микрососудистой сети математически описал С.Д. Муррей в своей, ставшей уже классической, работе [7]. Формулы он получил, исходя из принципа наименьшего действия, хорошо известного в механике. Фактически этот принцип основан на наименьшей затрате энергии крови при ее движении в капиллярной сети. После знаменитой работы С.Д. Муррея появилось огромное количество работ, посвященных анализу уравнений и их физической трактовке [1-4]. Так в работе [1] были введены кванты крови и показано, что уравнений С.Д. Муррея следуют из закона сохранения импульса кванта крови при его делении на подкванты в узле капиллярной сети. Надо учесть, что сами уравнения С.Д. Муррея были получены для ламинарного движения крови в сосуде диаметром более 100 мкм. В сосудах диаметром менее 100 мкм возникает турбулентность (завихрение), проявляются вязкие свойства крови. Поэтому уравнения С.Д. Муррея требуют модификации, а именно: введения коэффициента вязкости, что и было сделано в работе [1].

Авторы поставили перед собой задачу дальнейшего анализа уравнений С.Д. Муррея, оптимизация их решения, а также анализ результатов на компьютере с привлечением обширного математического аппарата. Надо отметить, что сами уравнения, записанные ниже, линейно зависимые, что показано. Поэтому для их решения надо использовать еще одно уравнение, основанное на другом физическом законе, а именно: на законе сохранения потока жидкости в микрососудистом узле. Сохраняя два уравнения в системе уравнений С.Д. Муррея и добавляя новое, мы получим систему трех независимых уравнений. Дальнейшая задача – это решить полученную систему уравнений и вывести зависимость для углов отклонений сосудов в узле капиллярной сети, что и было сделано. С помощью оптимизационных методов с использованием штрафных функций с различными начальными точками получен массив данных, по которому построено графическое решение уравнения. Из графиков видно, что углы отклонений зависят друг от друга согласно полученной криволинейной зависимости, график которой приведен: задавая один угол, мы получаем другой угол (углы).

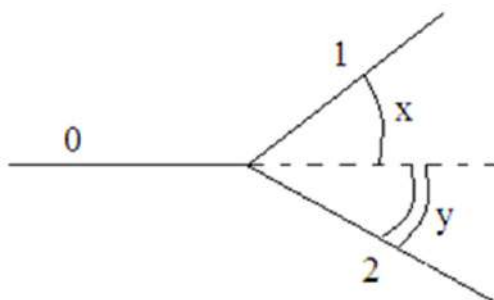
Цель исследования – выполнить анализ уравнений С.Д. Муррея с установлением аналитической и графической зависимости между собой углов отклонений сосудов в микрососудистом узле.

Методика

Различные исследователи по-разному изучают систему уравнений Муррея. Так в [1] вместо радиусов сосудов используют диаметры сосудов и вводит углы между сосудами, а не углы отклонений, как это написано ниже, а сами уравнения трактует как закон сохранения импульса для квантов крови. В работе используются обозначения из [7].

Результаты исследования и их обсуждение

Итак, пусть x и y – углы отклонений (разветвлений) капиллярных сосудов в узле (рис. 1).

Рис.1. Микрососудистый узел кровеносной системы с углами отклонений x и y

Пусть также r_0, r_1, r_2 – радиусы капиллярных сосудов 0,1,2 соответственно. Тогда уравнения Муррея для сосудов 0, 1, 2, изображенных на рис. 1, записываются в виде [6, 7]

$$\begin{cases} r_0^2 = (\cos x)r_1^2 + (\cos y)r_2^2 \\ r_1^2 = (-\cos(x+y))r_2^2 + (\cos x)r_0^2 \\ r_2^2 = -\cos(x+y)r_1^2 + (\cos y)r_0^2 \end{cases}$$

Покажем, что данная система линейно зависима, если ее рассматривать как систему относительно переменных r_0^2, r_1^2, r_2^2 . Подставим r_0^2 во вторую и третью формулы, приведем подобные. В итоге получим систему

$$\begin{cases} (\sin^2 x)r_1^2 - (\sin x)(\sin y)r_2^2 = 0 \\ -(\sin x)(\sin y)r_1^2 + (\sin^2 y)r_2^2 = 0 \end{cases}$$

которая линейно зависима, так как определитель этой системы равен нулю

$$\Delta = \begin{vmatrix} \sin^2 x & -(\sin x)(\sin y) \\ -(\sin x)(\sin y) & \sin^2 y \end{vmatrix} = 0.$$

Поэтому вместо первого уравнения запишем уравнение непрерывности потока [6-7], из которого следует равенство для кубов:

$$r_0^3 = r_1^3 + r_2^3.$$

Это равенство для объемов квантов крови в точке разветвления сосудов. Впервые термин «квант» крови был введен в [1]. Получаем новую систему уравнений

$$\begin{cases} r_0^3 = r_1^3 + r_2^3 \\ r_1^2 = (-\cos(x+y))r_2^2 + (\cos x)r_0^2 \\ r_2^2 = -\cos(x+y)r_1^2 + (\cos y)r_0^2 \end{cases}$$

относительно переменных r_0^2, r_1^2, r_2^2 .

В результате преобразований получаем уравнение относительно углов x, y .

$$1 - \left(\frac{\cos x - \cos(x+y)\cos y}{\sin^2(x+y)} \right)^{\frac{3}{2}} - \left(\frac{\cos y - \cos(x+y)\cos x}{\sin^2(x+y)} \right)^{\frac{3}{2}} = 0,$$

следствием которого является уравнение

$$\sin^{1.5}(x+y) = \sin^{1.5}(y) + \sin^{1.5}(x). \quad (1)$$

На электронной вычислительной машине было промоделировано решение этого уравнения на языке Python. Для различных начальных значений x через $y(x)$ обозначим решение написанного выше уравнения, т.е.

$$\sin^{1.5}(x+y(x)) = \sin^{1.5}(y(x)) + \sin^{1.5}(x).$$

Получен большой массив данных, по которому построен график решения, приведенный ниже.

Построим поверхность

$$z(x, y) = \sin^{1.5}(x+y) - \sin^{1.5}(y) - \sin^{1.5}(x)$$

и найдем ее сечение плоскостью, параллельной XOY на уровне $z(x, y) = 0$.

При $x \in [0; \frac{\pi}{2}]$, $y \in [0; \frac{\pi}{2}]$ получен график поверхности $z=z(x, y)$, изображенный на рис. 2..

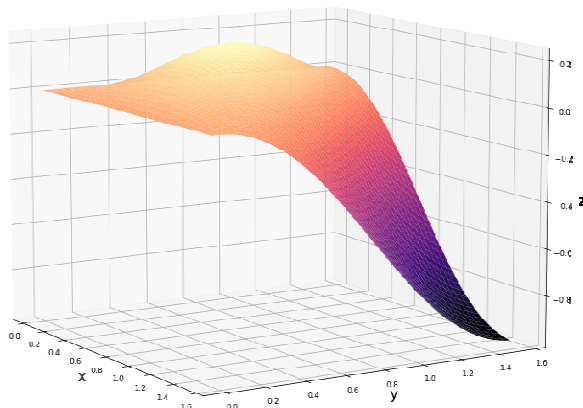


Рис. 2. График поверхности $z=z(x, y)$ для $x \in [0; \frac{\pi}{2}]$, $y \in [0; \frac{\pi}{2}]$

Зависимость решения уравнения (1), которое мы обозначили через $y(x)$, имеет вид, изображенный на рис. 3.

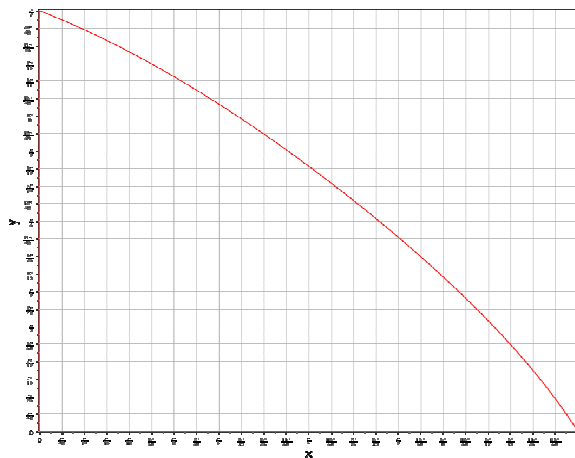


Рис. 3. График зависимости решения $y=y(x)$

Для более детального изучения поверхности $z=z(x,y)$ построен график функции $z=z(x,y)$ для $x \in [0; 2\pi]$, $y \in [0; 2\pi]$, который имеет вид, показанный на рис. 4.

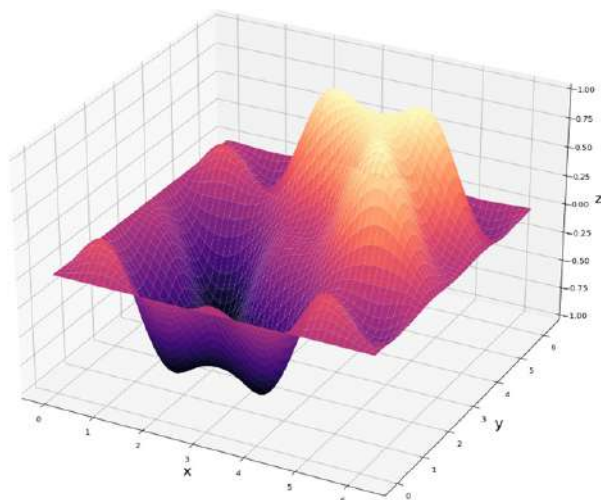


Рис. 4. График функции $z=z(x, y)$ для $x \in [0; 2\pi]$, $y \in [0; 2\pi]$

Уравнение (1) можно переписать в более удобном виде. Введем углы

$$u = \pi - x, \quad w = \pi - y, \quad v = x + y.$$

Это углы между сосудами. Поскольку

$$\sin x = \sin(\pi - u) = \sin u, \quad \sin y = \sin(\pi - w) = \sin w, \quad x + y = v,$$

поэтому уравнение (1) может быть переписано в виде

$$\sin^{1.5}(v) = \sin^{1.5}(w) + \sin^{1.5}(u).$$

Изучением системы уравнений Муррея, полученной около 100 лет назад, занимаются многие исследователи [1-7]. Эта система интересна тем, что она описывает морфологию кровеносной системы человека и любого животного. Кровеносная система имеет огромную протяженность. Кровь движется по кровеносным сосудам практически без трения, иначе сердце не справилось бы со своей задачей.

Целью исследования явилось решение системы уравнений Муррея, которая является линейно зависимой. Была получена линейно независимая система уравнений, связывающая радиусы кровеносных сосудов и углы отклонений сосудов в узле кровеносной системы. Решением уравнений является уравнение для углов отклонений сосудов в узле кровеносной системы. Аналитически решить полученное уравнение не удастся, поэтому применялось графическое решение на компьютере с помощью математических пакетов и алгоритмического языка Python.

Решение полученного уравнения на компьютере (рис. 2-4) важно для практического применения. Это решение дает нам возможность понять, как устроена наша капиллярная сеть для ее 3D модели. Результаты настоящего исследования могут быть использованы при разработке микромашиных кибернетических платформ и технологий для культивирования саморазвивающихся функционирующих эндотелиальных капиллярных сетей *in vitro* в пространстве организованных микропотоков питательной среды и биофабрикации на их основе тканеподобных образований и органоподобных структурно-функциональных единиц с заданными биологическими и функциональными свойствами, которые создаются в рамках проводимых проектов.

Полученные уравнения и их решения на компьютере важны для оптимальной перекачки нефти, газа и любой жидкости по сети трубопроводов. Сети трубопроводов, построенные на основе полученных уравнения, будут оптимальными в смысле затрата энергии для перекачки.

Дальнейшая задача – это экспериментальная проверка полученного уравнения, применяя статистическую обработку с проверкой на достоверность полученных результатов. Экспериментальная проверка полученного уравнения проще, чем системы из трех уравнений Муррея, так как оно одно и в него не входят радиусы сосудов кровеносной системы.

Выводы

1. Применение полученного уравнения для углов между сосудами в узле кровеносной системы позволяет построить ее трехмерную модель, что важно для культивирования саморазвивающихся функционирующих эндотелиальных капиллярных сетей.
2. Необходимо использовать полученное уравнение в технике при прокладке трубопроводных и водопроводных сетей для перекачки нефти, газа или любой жидкости.

Литература (references)

1. Глотов В.А. Правила Пу и конфигурации микрососудистых бифуркаций // Биофизика. – 1992. – Т.37, Вып.2. – С. 341-344. [Glotov V.A. *Biofizika*. Biophysics. – 1992. – V.37, N2. – P. 341-344. (in Russian)]
2. Розен Р. Принцип оптимальности в биологии. – М.: Из-во «Мир», 1969. – 215 с. [R. Rozen. *Printsip optimal'nosti v biologii*. The principle of optimality in biology. – Moscow: Iz-vo «Mir», 1969. – 215 p. (in Russian)]
3. Cohn D.L. On optimal system: I. The vascular system // Bulletin of Mathematical Biophysics. – 1954. – V.16, P. 59-74.
4. Cohn D.L. On optimal system: II. The vascular system // Bulletin of Mathematical Biophysics. – 1955. – V.17. – P. 219-227.

5. Murray C.D. The physiological principle of minimum work applied to the angle of branching of arteries // J. of General Physiology. – 1926. – V.9, N6. – P. 835-841.
6. Murray C.D. The physiological principle of minimum work. I. The vascular system and the cost of blood volume // Physiology. – 1926. – V.12. – P. 207-213.
7. Murray C.D. The physiological principle of minimum work. II. Oxygen exchange in capillaries // Physiology. – 1926. – V.12. – P. 299-304.

Информация об авторах

Прудников Игорь Михайлович – кандидат физико-математических наук, научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: prudnik09@yandex.ru

Борисов Вадим Владимирович – доктор технических наук, профессор кафедры вычислительной техники филиала НИУ МЭИ ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский университет МЭИ». E-mail: vbor67@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ПЕДАГОГИКА

УДК 615.15:378

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.25 EDN: IBYXDH

КАЧЕСТВО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ С ПОЗИЦИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

© Олейникова Т.А.¹, Евстратов А.В.², Дрёмова Н.Б.¹, Хорлякова О.В.¹

¹ Курский государственный медицинский университет, Россия, 305000, Курск, ул. К. Маркса, 3

² Волгоградский государственный технический университет, Россия, 400005, Волгоград, пр-т. Ленина, 28

Резюме

Цель. Стремительное развитие фармацевтического рынка российской экономики требует постоянного повышения качества профессиональной подготовки специалистов в фармацевтической сфере деятельности. С каждым годом возрастают требования к подготовке фармацевтических кадров со стороны всех групп стейкхолдеров. С точки зрения решения задачи наиболее полного удовлетворения потребностей работодателей, профессионального сообщества, населения и самих студентов в подготовке квалифицированных кадров возникает необходимость изучения проблем обеспечения качества образования с позиции потребителей.

Методика. В ходе исследования в форме очного и заочного анкетирования проведен социологический опрос 598 студентов фармацевтических факультетов 12 образовательных организаций России. В качестве инструмента исследования была разработана анкета, включающая две группы вопросов: 1) социально-демографические характеристики; 2) оценка удовлетворенности качеством получаемого образования. Результаты опроса обработаны с применением статистических (группировка, метод средних величин, структурный анализ) и общенаучных (системный, логический) методов анализа.

Результаты. Выявлены основные параметры удовлетворенности обучающихся старших курсов фармацевтического факультета 12 вузов страны качеством образования. Сформирован допрофессиональный профиль студента фармацевтического факультета, определяющий цели получения образования, причины выбора профессии, уровень осведомленности и удовлетворенности получаемой специальностью. Представлены результаты оценки качества учебного процесса по шести профильным дисциплинам и трудовым функциям трех профессиональных стандартов. Изучен перечень дополнительных компетенций и профессионально важных качеств, востребованных выпускниками специальности «фармация».

Заключение. Качество современного фармацевтического образования по оценкам студентов является достаточно высоким и в целом соответствует их требованиям. В тоже время анализ результатов опроса позволил определить области для улучшения, обеспечивающие профессиональный успех и востребованность выпускников в профессии.

Ключевые слова: качество фармацевтического образования, профессионально важные качества, трудовые функции, удовлетворенность студентов качеством образования

THE QUALITY OF PHARMACEUTICAL EDUCATION FROM THE PERSPECTIVE OF CONSUMERS

Oleynikova T.A.¹, Evstratov A.V.², Dremova N.B.¹, Khorlyakova O.V.²

¹ Kursk State Medical University, 3, K. Marx St., 305000, Kursk, Russia

² Volgograd State Technical University, 28, Lenin Ave., Volgograd, Russia

Abstract

Objective. The rapid development of the pharmaceutical market of the Russian economy requires constant improvement of the quality of professional training of specialists in the pharmaceutical field. Every year, the requirements for the training of pharmaceutical personnel from all groups of stakeholders are increasing. From the point of view of solving the problem of the most complete satisfaction of the needs of employers, the professional community, the population and the students themselves in the training of qualified personnel, there is a need to study the problems of ensuring the quality of education from the perspective of consumers.

Methods. In the course of the study, a sociological survey of 598 students of pharmaceutical faculties of 12 educational organizations of Russia was conducted in the form of face-to-face and correspondence questionnaires. As a research tool, a questionnaire was developed that includes two groups of questions: 1) socio-demographic characteristics; 2) assessment of satisfaction with the quality of education received. The survey results were processed using statistical (grouping, the method of averages, structural analysis) and general scientific (system, logical) methods of analysis.

Results. The main parameters of satisfaction of senior students of the pharmaceutical faculty of 12 universities of the country with the quality of education are revealed. A pre-professional profile of a pharmaceutical faculty student has been formed, which determines the goals of education, the reasons for choosing a profession, the level of awareness and satisfaction with the specialty received. The results of the assessment of the quality of the educational process in six specialized disciplines and labor functions of three professional standards are presented. The list of additional competencies and professionally important qualities demanded by graduates of the specialty "pharmacy" has been studied.

Conclusions. According to students, the quality of modern pharmaceutical education is quite high and generally meets their requirements. At the same time, the analysis of the survey results allowed us to identify areas for improvement that ensure professional success and the demand for graduates in the profession.

Keywords: quality of pharmaceutical education, professionally important qualities, labor functions, student satisfaction with the quality of education

Введение

Получение качественного образования продолжает оставаться одним из ключевых жизненных преимуществ для становления молодого специалиста как профессионала [1, 7]. Как неоднократно отмечалось, квалифицированные специалисты являются одним из главных элементов в механизме взаимодействия субъектов фармацевтического рынка [3], а получение высшего фармацевтического образования создает конкурентные преимущества для специалиста на рынке труда [11], в том числе и с учетом региональной специфики высших учебных заведений [4].

Стремительное развитие фармацевтической отрасли требует наличия высококвалифицированных кадров, обладающих не только стандартными компетенциями в области фармацевтической деятельности, но и опережающими «надпрофессиональными» качествами, имеющими ключевое значение в условиях развития рынка труда [8]. В тоже время консолидация факторов, снижающих качество образовательного процесса, не позволяет в полном объеме формировать профессиональные и гибкие компетенции выпускников. Среди причин, отрицательно воздействующих на качество образования, можно выделить: постоянное реформирование системы образования, определяющее необходимость переключения профессорско-преподавательского состава (ППС) с процесса обучения на деятельность по проектированию, переработке, структурированию образовательных программ; избыток организационно-распорядительной и нормативной документации, формирующей информационную «зашлакованность» и функциональную усталость преподавателей; сложности в привлечении специалистов-практиков фармацевтического бизнеса к образовательному процессу; устаревание материально-технической базы фармацевтических факультетов вузов; отсутствие заинтересованности фармацевтических предприятий в создании сетевых форм обучения; излишняя теоретическая направленность и недостаточность прикладной составляющей учебного процесса; умственная, физическая и эмоциональная перегруженность преподавателей, вызванная необходимостью непрерывного формирования инновационных компетенций, высокими требованиями по научной публикационной активности, решением многозадачных проблем; низкий уровень заработной платы преподавателей, что с одной стороны снижает их вовлеченность и формирует состояние профессионального выгорания, с другой вызывает необходимость дополнительного трудоустройства и, как следствие, возникает проблема недостатка времени для профессионального роста; отсутствие персонализированной модели обучения на основе диагностики базового уровня подготовки и эмоционального интеллекта абитуриентов; высокие нагрузки обучающихся в сочетании с применением устаревших образовательных технологий, что снижает мотивацию и вовлеченность студентов в процесс обучения и др.

Решение обозначенных вопросов на современном этапе входит в число важнейших задач системы образования. При этом одним из рычагов управления качеством образования является повышение удовлетворенности обучающихся уровнем образовательного процесса как механизма обеспечения профессионального успеха.

Поэтому целью настоящего исследования стала оценка качества фармацевтического образования с позиции студентов как прямых потребителей и участников образовательного процесса.

Методика

Инструментом исследования была специально разработанная анкета, состоящая из двух разделов: 1) «портрет» студента (образовательная организация, в которой обучается, курс, пол, средний балл зачетки, причины выбора специальности и пр.); 2) оценка удовлетворенности качеством учебного процесса.

В качестве респондентов были привлечены 598 студентов фармацевтического факультета 12 образовательных организаций России (табл. 1), обучающиеся в 2018/2019 и 2019/2020 учебных годах. Среди них 59,2% (354 человека) – студенты 4 курса; 40,8% (244 человека) – 5 курса. В структуре респондентов по половому признаку наибольший удельный вес составили женщины (90,0%). Средний балл зачетки всех опрошенных свидетельствует о достаточно высоком уровне их успеваемости (3,97).

Таблица 1. Распределение респондентов по образовательным организациям и полу

Наименование образовательной организации	Количество опрошенных студентов			Доля опрошенных студентов, %		
	жен.	муж.	всего	жен.	муж.	всего
1. Курский государственный медицинский университет	188	10	198	31,4	1,7	33,1
2. Кубанский государственный медицинский университет	112	12	124	18,7	2,0	20,7
3. Северо-Кавказский федеральный университет	2	-	2	0,3	-	0,3
4. Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова	2	1	3	0,3	0,2	0,5
5. Пятигорский медико-фармацевтический институт	26	6	32	4,4	1,0	5,4
6. Дальневосточный государственный медицинский университет	51	3	54	8,5	0,5	9,0
7. Иркутский государственный медицинский университет	39	2	41	6,6	0,3	6,9
8. Уральский государственный медицинский университет	55	9	64	9,2	1,5	10,7
9. Приволжский исследовательский университет	7	3	10	1,2	0,5	1,7
10. Казанский государственный медицинский университет	9	-	9	1,5	-	1,5
11. Пермская государственная фармацевтическая академия	21	3	24	3,5	0,5	4,0
12. Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого	26	11	37	4,4	1,8	6,2
Всего	538	60	598	90,0	10,0	100,0

Методом исследования для сбора информации послужил социологический опрос в форме очного и заочного анкетирования. Для обработки и описания полученных данных применялись статистические (группировка, метод средних величин, структурный анализ) и общенаучные (системный, логический) методы анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования были установлены причины выбора специальности, цели получения образования, уровень осведомленности обучающихся о будущей профессии.

В результате выявлено, что большинство респондентов выбрали данную область профессиональной деятельности, потому что она является престижной (63,9%), интересной (61,7%), высокооплачиваемой (49,7%). Следует отметить, что 39,1% студентов сделали свой выбор по совету родителей и только 7,4% – по результатам профтестирования. В итоге лишь 29,2% опрошенных, на момент обучения в вузе, полностью удовлетворены выбранной специальностью, столько же (29,2%) - скорее не удовлетворены, 41,6% – скорее удовлетворены. При этом уровень осведомленности о будущей профессии достаточно высокий у 57,4% опрошенных, средний – у 41,6% и 1,0% студентов старшекурсников имеет смутное представление о содержании предстоящей профессиональной деятельности. Настораживает тот факт, что у 31,0% студентов за время обучения в вузе в худшую сторону изменилось отношение к выбранной специальности. Это может быть вызвано несколькими причинами: низкой осведомленностью о профессии, отсутствием интереса и способностей к данной профессиональной области, а также невысоким качеством образовательного процесса.

Анализ образовательных целей показал, что к числу наиболее значимых респонденты отнесли желание стать высококвалифицированным специалистом (89,6%), саморазвитие и самосовершенствование (58,7%). Для незначительной доли опрошенных в приоритете также развитие коммуникативных и лидерских качеств (17,2%), творческих способностей и нестандартного мышления (8,2%). При этом для 64,0% студентов основной целью обучения является получение диплома о высшем образовании как критерия образованности.

Таким образом, по итогам первого этапа исследования был сформирован допрофессиональный профиль студента старших курсов фармацевтического факультета (рис. 1).

На втором этапе исследования был проведен анализ результатов оценки удовлетворенности студентов качеством учебного процесса по шести дисциплинам, формирующим профессиональные компетенции: управление и экономика фармации (УЭФ), фармацевтическая технология (ФТ), фармацевтическая химия (ФХ), фармакогнозия (ФГ), медицинское и фармацевтическое товароведение (МТВ), фармакология (ФЛ). Обучающимся было предложено оценить уровень удовлетворенности организацией и качеством преподавания данных дисциплин по следующим критериям: удовлетворенность лекциями (актуальность лекционного материала; объем лекции; доступность изложения и др.); удовлетворенность практическими занятиями (качество тестовых заданий, ситуационных задач; система оценки знаний; соответствие полученных знаний ожиданиям и др.); удовлетворенность доступностью учебной и методической литературы по дисциплине, важностью полученных знаний для будущей профессиональной деятельности. Для оценки использовалась пятибалльная шкала, где 5 баллов соответствует максимальной степени удовлетворенности, 1 балл – минимальной. В ходе анализа результатов полученные оценки были разделены на три группы: 1) от 3,66 до 5,00 баллов – высокий уровень удовлетворенности; 2) от 2,33 до 3,66 баллов – средний уровень удовлетворенности; 3) от 1,00 до 2,33 баллов – низкий уровень удовлетворенности.



Рис. 1. Допрофессиональный профиль студента фармацевтического факультета

По результатам обработки полученных данных было установлено, что по всем дисциплинам средние оценки удовлетворенности варьируют от 4,3 до 4,8 баллов, что соответствует высокому уровню. Анализ по группам критериев в разрезе дисциплин показал: удовлетворенность лекциями составила 4,6 баллов по дисциплинам ФХ, ФЛ и 4,7 баллов – по УЭФ, ФТ, ФГ и МТВ; удовлетворенность практическими занятиями равна 4,6 баллам по всем дисциплинам; удовлетворенность доступностью литературы по УЭФ и ФГ (4,6 баллов) чуть ниже, чем по ФТ, ФХ, МТВ и ФЛ (4,7 баллов).

При этом по рейтингу важности для будущей профессиональной деятельности студенты распределили дисциплины следующим образом: 1 место – ФЛ; 2 место – УЭФ; 3 и 4 место поделили ФХ и МТВ; 5 место – ФГ; 6 место – ФТ.

Изучение вопросов обеспечения качества учебного процесса показало, что основной проблемой студенты считают отсутствие современного учебного оборудования и программного обеспечения по таким дисциплинам как ФТ (29,4%), ФХ (29,9%), ФГ (18,4%), УЭФ (12,7%). На вторую позицию обучающиеся ставят проблему перегруженности учебными занятиями (в среднем так считает 16,1%): по данному критерию респонденты выделили дисциплины УЭФ (25,8%) и ФХ (19,1%). В тоже время 5,9% респондентов отметили напротив недостаточное количество выделяемых часов на профильные дисциплины. Неактуальность изучаемого материала и невысокое качество преподавания по анализируемым дисциплинам указали в среднем 6,6% опрошенных всех образовательных организаций. От 3,8% до 8,0% студентов считают, что содержание данных дисциплин не соответствует получаемой специальности. Низкую квалификацию преподавателей как ключевую проблему обеспечения качества учебного процесса отметили 2,0% студентов. 95,7% респондентов высказали мнение о необходимости отмены традиционных лекций как устаревшей педагогической технологии, направленной на передачу информации, заменив их на интерактивные или электронные для самостоятельного изучения.

Также вызывает тревогу тот факт, что 34,0% обучающихся не интересно учиться в вузе. При этом 90,0% опрошенных планируют работать по специальности, что косвенно свидетельствует об отсутствии интереса к обучению не из-за желания реализовать себя в другой профессиональной сфере, а из-за недостатка применения технологий эффективного обучения и вовлечения студентов в процесс образования.

На третьем этапе исследования по четырех балльной шкале студенты оценили уровень сформированности и важности для будущей профессиональной деятельности 14 трудовых функций из трех профессиональных стандартов, включенных в федеральный государственный образовательный стандарт высшего образования по специальности 33.05.01 Фармация: «провизор», «провизор-аналитик» и «специалист в области управления фармацевтической деятельностью».

Ранжирование по уровню важности показало, что все трудовые функции вошли в группу высокого уровня с вариацией баллов от 3,7 до 4,0. Степень сформированности трудовых функций также находится на высоком уровне, однако значения показателей изменяются в пределах от 3,3 до 3,7 баллов (табл. 2).

Не смотря на включение всех полученных баллов в группу высокого уровня, полное совпадение оценок важности и сформированности не встречается ни у одной трудовой функции. Минимальная амплитуда баллов (0,1) наблюдается у трудовой функции «организация работы персонала фармацевтической организации», максимальная (0,5) у трудовой функции – «управление качеством результатов текущей деятельности фармацевтической организации», что свидетельствует о недостаточной степени ее сформированности. Наименьший уровень развитости у студентов имеет трудовая функция «обеспечение наличия запасов реактивов в аптечной организации» (3,3 балла), которая, как и трудовая функция с максимальной амплитудой формируется на дисциплинах по организации фармацевтической деятельности.

Сравнение оценок сформированности трудовых функций по профессиональным стандартам показало, что в большей степени у студентов развиты знания, умения и трудовые действия профессионального стандарта «провизор», в меньшей – «провизор-аналитик». В целом это свидетельствует о разнонаправленной ориентации образовательных программ вузов при формировании профессиональных компетенций.

На заключительном этапе работы проведен анализ дополнительных компетенций, формируемых не в достаточной степени или не формируемых, но необходимых, по мнению студентов, для становления специалиста-провизора как профессионала.

Таблица 2. Уровень сформированности и важности трудовых функций провизора для профессиональной деятельности

Профессиональные компетенции	Уровень	
	важности	сформированности
Профессиональный стандарт «Провизор»	3,94	3,7
1. Оптовая, розничная торговля, отпуск лекарственных препаратов и других товаров аптечного ассортимента	4,0	3,7
2. Проведение приемочного контроля поступающих в организацию лекарственных средств и других товаров аптечного ассортимента	4,0	3,9
3. Обеспечение хранения лекарственных средств и других товаров аптечного ассортимента	4,0	3,7
4. Информирование населения и медицинских работников о лекарственных препаратах и других товарах аптечного ассортимента	3,9	3,6
5. Изготовление лекарственных препаратов в условиях аптечных организаций	3,8	3,6
Профессиональный стандарт «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью»	3,9	3,57
6. Планирование деятельности фармацевтической организации	4,0	3,6
7. Организация ресурсного обеспечения фармацевтической организации	3,9	3,5
8. Организация работы персонала фармацевтической организации	3,8	3,7
9. Управление качеством результатов текущей деятельности фармацевтической организации	3,9	3,4
10. Организация информационной и консультационной помощи для населения и медицинских работников	3,9	3,7
11. Управление финансово-экономической деятельностью фармацевтической организации	3,9	3,5
Профессиональный стандарт «Провизор-аналитик»	3,83	3,5
12. Мониторинг систем обеспечения качества лекарственных средств в аптечных организациях	3,9	3,7
13. Обеспечение наличия запасов реактивов в аптечной организации	3,7	3,3
14. Проведение внутриаптечного контроля качества лекарственных препаратов, изготовленных в аптеках, и фармацевтических субстанций	3,9	3,5

В результате установлено, что на первые три позиции вышли компетенции по навыкам аптечных продаж (27,9%), оценке психологической устойчивости покупателя (20,7%), решению конфликтных ситуаций (18,9%). Также опрошенные выразили желание развивать навыки тайм-менеджмента (15,3%), управления персоналом, самоменеджмента и самопрезентации (13,5%). Выбор данных дополнительных компетенций определен приоритетными должностями, на которых предпочли бы работать выпускники после окончания вуза: заведующий аптекой (33,4%); провизор-технолог (24,8%); медицинский/фармацевтический представитель (19,6%); научный сотрудник фармацевтической компании (18,2%) и др. По мнению студентов, критериями отбора выпускников при приеме на работу являются опыт работы (так считают 88,6% респондентов) и профессионально важные личные качества кандидатов (76,6%). Таким образом, выпускники понимают, что современные вакансии на рынке труда требуют от соискателей наряду с профессиональными компетенциями наличия «надпрофессиональных» навыков, оказывающих значительное влияние на успешность в профессии.

Полученные результаты интегрируют с данными научных исследований других авторов [1, 2, 5, 6, 9, 10]. Среди факторов, влияющих на дальнейшую карьеру и продвижение выпускников, выделяют: способность к дальнейшему обучению, работе в коллективе, эффективному представлению результатов своего труда, восприятию и анализу новой информации; компетентность в сфере научной, практической и профилактической медицины [2, 5]. В структуре вопросов обеспечения качества фармацевтического образования находят отражение авторские педагогические технологии, направленные на развитие профессиональной ответственности, мотивированности на успех в профессии провизора [1, 6]. Разработка и внедрение новых образовательных технологий и новых подходов к процессу обучения, адаптация известных инновационных методов к современным условиям способствует развитию у студентов навыков

командной работы, лидерских качеств, умения слушать и активно участвовать в дискуссиях, анализировать и критически оценивать литературу [10].

Выводы

1. Современное фармацевтическое образование, по мнению студентов, является престижным, востребованным, обеспечивающим профессиональный успех, что для многих из них определило выбор будущей специальности. При этом, обучающиеся понимают, что на современном рынке труда недостаточно иметь диплом о высшем образовании, необходимо соответствовать квалификационным требованиям работодателей. Определяющее значение приобретают профессионально важные личные качества, развитие которых в процессе обучения обеспечивает будущему специалисту преимущества в трудоустройстве и построении карьеры.
2. Выявленные аспекты удовлетворенности старшекурсников качеством фармацевтического образования продемонстрировали проблему вовлеченности студентов в образовательный процесс. Снижение интереса к обучению и разочарование выбранной специальностью свидетельствуют о недостаточной эффективности применяемых в вузах образовательных технологий и необходимости расширения нестандартных подходов к учебному процессу. Использование эффективных нетрадиционных технологий и методов обучения позволит повысить интерес к учебному процессу, как студентов, так и преподавателей.
3. Анализ качества учебного процесса, как по профильным дисциплинам, так и по трудовым функциям показал, что в целом студенты оценивают его как высокий. Однако очевиден факт лучшей сформированности у обучающихся трудовых функций профессионального стандарта «провизор», что свидетельствует о большей ориентации вузов при разработке образовательных программ на данный документ. В тоже время студенты не ограничивают свои потребности трудоустройством в розничном звене. Многие хотели бы использовать более широкие возможности современного фармацевтического рынка труда: производство лекарственных средств, научные исследования в области фармации, фармаконадзор и т.д. При этом локализация образовательных программ на профессиональном стандарте «провизор» не позволит студентам получить необходимую квалификацию. На наш взгляд, решение данной проблемы возможно двумя способами: первый – пересмотр образовательных программ с ориентацией на больший охват формируемых трудовых функций с учетом других профессиональных стандартов, применимых для квалификации «провизор»; второй – введение на выпускном курсе специализации с учетом потребностей обучающихся.

Литература (references)

1. Белоновская И.Д., Неволина В.В. Психолого-педагогическое сопровождение медицинского образования // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – №3. – С. 47. [Belonovskaja I.D., Nevolina V.V. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern Problems of Science and Education. – 2021. – N3. – P. 47. (in Russian)]
2. Бидарова Ф.Н., Гергиева И.В., Дзампаева А.М. Модернизация высшего фармацевтического образования в условиях реформирования контрольно-надзорной деятельности // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. – Т.23, №5. – С. 52-58. [Bidarova F.N., Gergieva I.V., Dzampaeva A.M. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal «Pul's»*. Medical & pharmaceutical journal «Pulse». – 2021. – V.23, N5. – P. 52-58. (in Russian)]
3. Евстратов А.В., Игнатъева В.С. Основные субъекты фармацевтического рынка Российской Федерации и их роль в повышении эффективности его функционирования // Вестник Самарского государственного экономического университета. – 2015. – №9 (131). – С. 94-99. [Evstratov A.V., Ignatieva V.S. *Vestnik Samarskogo gosudarstvennogo jekonomicheskogo universiteta*. Bulletin of the Samara State University of Economics. – 2015. – N9 (131). – P. 94-99. (in Russian)]
4. Евстратов А.В., Олейникова Т.А., Зипунникова А.А. Где проще получить высшее фармацевтическое образование? Региональная специфика российских вузов // Новая аптека. – 2020. – №7. – С. 52-57. [Evstratov A.V., Olejnikova T.A., Zipunnikova A.A. *Novaja apteka*. New pharmacy. - 2020. – N7. – P. 52-57. (in Russian)]
5. Мельникова О.А., Петров А.Ю., Барсукова Ю.Н. Удовлетворённость качеством образования выпускников фармацевтического факультета как показатель качества работы вуза // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020. – Т.22, №5. – С. 56-60. [Melnikova O.A., Petrov A.Yu., Barsukova Yu.N. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal «Pul's»*. – 2020. – T.22, №5. – С. 56-60. (in Russian)]

- Barsukova Yu.N. *Mediko-farmaceuticheskiy zhurnal «Pul's»*. Medical & pharmaceutical journal «Pulse». – 2020. – V.22, N5. – P. 56-60. (in Russian)]6. Михайлова И.В., Юдаева Ю.А., Неволлина В.В. Профессиональное саморазвитие будущего провизора в симуляционном обучении // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 3. С. 68-72. [Mihajlova I.V., Judaeva Ju.A., Nevolina V.V. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. International Research Journal. – 2021. – N3. – P. 68-72. (in Russian)]
6. Овод А.И. Формирование системы качества фармацевтического образования // Карельский научный журнал. – 2017. – Т.6, №3. – С. 50-53. [Ovod A.I. *Karel'skiy nauchnyj zhurnal*. Karelian Scientific Journal. – 2017. – V.6, N3. – P. 50-53. (in Russian)]
 7. Олейникова Т.А. Маркетинговые подходы к формированию профессионально важных качеств провизоров – Курск: КГМУ, 2020. – 183 с. [Olejnikova T.A. *Marketingovye podhody k formirovaniyu professional'no vazhnykh kachestv provizorov*. Marketing approaches to the formation of professionally important qualities of pharmacists. – Kursk: KSMU, 2020. 183 p. (in Russian)]
 8. Тарабукина С.М., Дрёмова Н.Б. Перспективы развития дополнительных профессиональных компетенций фармацевтического персонала // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – Т.8, №1. - С. 103-105. [Tarabukina S.M., Drjomova N.B. *Sovremennaja organizacija lekarstvennogo obespechenija*. Modern organization of drug provision. – 2021. – V.8, N1. - P. 103-105. (in Russian)]
 9. Khamchiyev Kureysh M., Shandaulov A.Kh., Askarova N.B., Maul Yu., Gabdullina G.S., Muhtar N.E., Sabit A.E. Evaluation of the Effectiveness of the Problem-Based Learning Method and the Role of the Tutor in this Process: Practical Recommendations // *Systematic Review in Pharmacy*, 2021. – V.12, N8. – P. 455-459. – URL: <https://www.sysrevpharm.org/articles/evaluation-of-the-effectiveness-of-the-problembased-learning-method-and-the-role-of-the-tutor-in-this-process-practical-recommenda-83130.html#ai>
 10. Zyukin D.A., Oleinikova T.A., Evstratov A.V., Sergeeva N.M., Reprintseva E.V., Ulyanov V.O. Higher pharmaceutical education in Russia: economic assessment of accessibility and regional specifics // *Systematic Review in Pharmacy*, 2020. – V.11, N2. – P. 317-328. – URL: <http://www.sysrevpharm.org/?mno=89795>

Информация об авторах

Олейникова Татьяна Анатольевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации, начальник центра экспертизы и повышения квалификации педагогических работников института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ol_tanja@mail.ru

Евстратов Александр Владимирович – кандидат экономических наук, доцент кафедры экономики и предпринимательства, заместитель декана факультета экономики и управления ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный технический университет» Минобрнауки России. E-mail: evstratov.mail@gmail.com

Дрёмова Нина Борисовна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой педагогики ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: prof.dremova@mail.ru

Хорлякова Ольга Викторовна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: khorljakovaov@kursksmu.net

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЮБИЛЕИ

УДК 929.61

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.26 EDN: JCBEEG

**ПРОФЕССОР ВЕРА ГЕОРГИЕВНА ПОДОПРИГОРОВА
(К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)****PROFESSOR VERA GEORGIEVNA PODOPRIGOROVA
(TO THE 70TH ANNIVERSARY OF BIRTHDAY)**

Профессор
Вера Георгиевна Подопригорова
(30.08.1952-08.09.2012)

30 августа 2022 г. исполнилось 70 лет со дня рождения профессора Веры Георгиевны Подопригоровой. Большая часть её трудовой жизни прошла на кафедре пропедевтики внутренних болезней СГМА, которую она возглавляла в последние годы, оставив яркий след в её развитии.

Вера Георгиевна родилась в г. Смоленске в семье служащих. Окончила Смоленский государственный медицинский институт в 1975 г. После прохождения интернатуры на базе Смоленской областной клинической больницы (СОКБ) работала врачом-терапевтом в Руднянской ЦРБ, участковым терапевтом во 2-й поликлинике г. Смоленска, врачом-терапевтом в СОКБ. Обучалась в клинической ординатуре, затем в заочной аспирантуре по внутренним болезням на кафедре пропедевтики внутренних болезней под руководством профессора Е.И. Зайцевой, став её достойной ученицей и проявив огромный интерес к научно-исследовательской работе.

В 1986 г. В.Г. Подопригорова вступила в должность ассистента кафедры пропедевтики внутренних болезней, имея хороший опыт практической работы. Это помогало ей в педагогической деятельности, и в проведении клинических исследований. В 1991 г. Вера Георгиевна успешно защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по теме: «Перекисное окисление липидов в оценке фаз развития и течения язвенной болезни». Научные исследования были продолжены и оформлены в виде докторской диссертации на тему: «Роль свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы в патогенезе и саногенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, возможности коррекции антиоксидантами», которая была защищена в Москве в 1998 г. В 1999 г. Вера

Георгиевна стала профессором кафедры, а через год была утверждена в учёном звании профессора. С 2007 г. по 2012 г. заведовала кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

Вера Георгиевна была талантливым, целеустремлённым и волевым человеком, отличным организатором и руководителем, прекрасным преподавателем. Она работала, как принято говорить, «на результат» и, если ставила перед собой задачу, обязательно добивалась её решения, несмотря на возникающие проблемы. Трудности и временные неудачи не пугали её и даже придавали новые силы. Необыкновенное обаяние, коммуникабельность, простота в общении в сочетании с твёрдым характером помогали Вере Георгиевне решать многие вопросы. Она доброжелательно относилась к сотрудникам кафедры, поддерживала их творческую инициативу, доверяла молодым преподавателям, поручала им подготовку отдельных лекций по частной патологии с последующим их обсуждением на методических совещаниях кафедры.

Профессор В.Г. Подопригорова прекрасно читала лекции на русском и английском языках студентам лечебного факультета и факультета иностранных учащихся. Никогда не отказывала в помощи студентам, понимала их проблемы. Её ценили и любили коллеги, студенты и пациенты.

Вера Георгиевна была замечательным клиницистом и диагностом, чутким и внимательным врачом. Среди её пациентов встречались и сотрудники вуза, которые обязаны ей своим возвращением к трудовой деятельности, а многим больным она фактически спасла жизнь.

Научные интересы Веры Георгиевны были сосредоточены, главным образом, на изучении биофизических процессов, протекающих в организме здорового и больного человека. Профессор В.Г. Подопригорова руководила созданной в 2001 г. проблемной научно-исследовательской лабораторией (ПНИЛ) клинической биофизики и антиоксидантной терапии. Основными направлениями работы стали исследования в области биорадикальных процессов, протекающих в биологических средах. В лаборатории Подопригоровой применялись самые современные методы исследования (ЭПР-спектроскопия биосистем с определением оксида азота, антиоксидантной системы церулоплазмин/трансферрин; метод изучения явления хемилуминесценции). Клинические исследования в основном посвящались изучению роли биорадикальных процессов в патогенезе заболеваний, их коррекции и применению с этой целью стандартной терапии.

Своеобразным брендом ПНИЛ клинической биофизики и антиоксидантной терапии явилось проведение международных научно-практических конференций «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека» на русском и английском языках. География участников конференций постоянно расширялась, включая не только Россию и страны СНГ, но также ряд зарубежных стран (Япония, США, Австралия, Евросоюз). Под руководством Веры Георгиевны издано 6 сборников научных трудов по материалам конференций, опубликовано большое количество научных статей и тезисов в центральных изданиях страны и за её пределами. Ежегодно сотрудники ПНИЛ выступали на конференциях, симпозиумах в России и за рубежом. ПНИЛ клинической биофизики и антиоксидантной терапии, возглавляемая проф. В.Г. Подопригоровой, сотрудничала с ММА им. И.М. Сеченова, МОНИКИ, Институтом ревматологии РАМН, Национальным университетом в Афинах, Харьковским национальным университетом им. В.Н. Каразина и др.

Профессор В.Г. Подопригорова – автор более 200 научных и учебно-методических работ, монографии, 6 патентов на изобретения и 10 рационализаторских предложений. Под её руководством выполнены и успешно защищены 2 докторские и 8 кандидатских диссертаций. Вера Георгиевна была активным участником съездов, конференций и симпозиумов, проводимых в Российской Федерации и не только, организатором 6 международных конференций по проблеме «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека». Являлась членом специализированного диссертационного совета, а в 2005 г. исполняла обязанности председателя проблемной комиссии по физико-химической медицине.

Вера Георгиевна была скромным и выдержанным человеком. Она не говорила о своих заслугах и достижениях, продолжала упорно работать, строя большие планы на будущее. Несомненно, она смогла бы покорить новые научные вершины. К сожалению, тяжелая болезнь внезапно перечеркнула все её начинания. Прошло уже 10 лет с тех пор, как её не стало. Очень жаль, что в год столетия кафедры мы не можем вместе с Верой Георгиевной отметить её юбилей, но всегда будем помнить её очаровательную улыбку, неиссякаемую энергию, доброжелательность, любовь к людям и выбранной профессии.

О.И. Удовикова, Е.В. Иванишкина