

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 22, №2*

2023





**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
2023, Т.22, №2**

**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**

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

Смоленский государственный медицинский университет

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

E-mail: [\\_dr.danandr@yandex.ru](mailto:_dr.danandr@yandex.ru), [hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru)

16+

Дата выхода 15.06.2023 г.  
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»  
Тираж 900 экз.

Цена свободная (отпускается по подписке)

**Отпечатано:**

в ООО «СГТ»

214000, 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, доц. (РФ, Смоленск); С.Н. Дехнич, канд. мед. наук, доц. (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); Ю.И. Ломаченко, докт. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); Б.Ш. Минасов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Уфа); А.М. Миронов, докт. мед. наук, проф. (Италия, Милан); Д.С. Михалик, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Т.Г. Морозова, докт. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.Е. Новиков, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доц. (РФ, Санкт-Петербург); А.А. Очуренко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, проф. (РФ, Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Минск); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); И.А. Платонов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, проф. (РФ, Москва); В.Н. Покусаева, докт. мед. наук, доц. (РФ, Смоленск); 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); 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

- Маркова Е.О., Фаращук Н.Ф., Евсеев А.В., Титов Р.А. 5  
Термогравиметрический метод исследования содержания фракций воды – новый метод оценки степени выраженности острой гипоксии и её профилактики химическими соединениями в эксперименте
- Миклашевич О.С., Соловьев А.В., Ковальчук А.А., Зинчук В.В. 14  
Эффект криотерапии на биоэлектрическую активность лобной и центральной области головного мозга
- Кетова Е.С., Батищева Г.А., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г., Шишкина В.В., Самойленко Т.В., Антакова Л.Н. 20  
Влияние новых производных альфа-цианотиоацетамида на биохимические показатели при моделировании метаболических нарушений
- Фоминых С.Г., Шукиль Л.В., Разумовская А.А., Гонношенко В.Н., Кальченко Е.В. 28  
Фармакоэкономические и фармакоэпидемиологические методы в оценке эффективности цефалоспоринов, защищенных ингибиторами β-лактамаз
- Плискин Н.Н. 34  
Микроорганизмы, выделенные при подозрении на перипротезную инфекцию, их чувствительность

### ОБЗОРЫ

- Усачева Н.Э., Новиков В.Е., Мякишева Т.В. 43  
Современные фармакологические разработки перспективных противотуберкулезных препаратов

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Царёва В.М., Осипова М.С., Евсеев А.В., Царёв С.А., Иванюшкина Е.В. 52  
Особенности вегетативной регуляции сердечной деятельности у женщин с ишемической болезнью сердца и пароксизмальной фибрилляцией предсердий
- Чудаева О.В., Ежова А.С., Поленок Е.А., Агеевкова О.А. 60  
Клинический случай болезни Крона
- Alekseeva V.A., Ovsyankin A.V., Kuzminova E.S., Krivokola A.V., Krutikova N.Yu., Dmitrieva E.V., Zaitseva V.M. 67  
Osteoporosis: assessment of diagnostic techniques for drug therapy administration
- Алиева Д.З., Абдулкадырова С.О., Асельдерова А.Ш., Муталиева А.Ш. 74  
Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний с заболеваниями щитовидной железы
- Шилина Н.М., Шпаковская К.С., Легонькова Т.И., Штыкова О.Н., Дубровина Ю.А., Аршанская О.Д., Нетунаева Е.А., Пырьева Е.А. 82  
Роль гормонально-активных белков грудного молока в программировании пищевого поведения
- Султанов И.С., Бобошко И.Е., Жданова Л.А. 91  
Характеристика кардиореспираторной системы и гемограммы детей с хроническим аденоидитом разных типов конституции
- Легонькова Т.И., Штыкова О.Н., Сарманова Л.В., Сологубова Л.В., Марченкова Ю.В., Шарыгина И.Ю., Плотников М.А. 98  
Клинический случай аутоиммунного гепатита у ребенка 8 лет
- Вохидов А., Абиджанова Н.Н., Кабилова Б.Х., Мамаджанова Г.С., Зарипова М.Ч., Шарипова Н.А., Сафархолова М.М. 104  
Динамика частоты рождения недоношенных детей и их выживаемость
- Цкаев А.Ю., Саркисян М.К., Копьев М.В. 111  
Сочетанные осложнения язвенной болезни желудка и

## CONTENTS

### MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES ORIGINAL ARTICLES

- Markova E.O., Farashchuk N.F., Evseev A.V., Titov R.A. 5  
Thermogravimetric method of content research of water fractions – a new method for assessing the severity of acute hypoxia and its prevention by chemical compounds in an experiment
- Miklashevich O.S., Solovyov A.V., Kovalchuk A.A., Zinchuk V.V. 14  
Effect of cryotherapy on the bioelectric activity of the frontal and central region of the brain
- Ketova E.S., Batishcheva G.A., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G., Shishkina V.V., Samoilenko T.V., Antakova L.N. 20  
Influence of new alfa-cyanothioacetamide derivatives on biochemical parameters in modeling metabolic disorders
- Fominykh S.G., Shukil L.V., Razumovskaya A.A., Gonnoshenko V.N., Kalchenko E.V. 28  
Pharmacoeconomical and pharmacoepidemiological methods in evaluating the effectiveness of cephalosporins protected by beta-lactamase inhibitors
- Pliska N.N. 34  
Microorganisms isolated in case of suspected periprosthetic infection, their sensitivity

### REVIEWS

- Usacheva N.E., Novikov V.E., Myakisheva T.V. 43  
Modern pharmacological developments of promising anti-tuberculosis drugs

### CLINICAL MEDICINE ORIGINAL ARTICLES

- Tsareva V.M., Osipova M.S., Evseev A.V., Tsarev S.A., Ivanishkina E.V. 52  
Peculiarities of autonomic regulation of cardiac activity in women with coronary heart disease and paroxysmal atrial fibrillation
- Chudaeva O.V., Ezhova A.S., Polenok E.A., Ageyenkova O.A. 60  
Clinical case of crohn's disease
- Alekseeva V.A., Ovsyankin A.V., Kuzminova E.S., Krivokola A.V., Krutikova N.Yu., Dmitrieva E.V., Zaitseva V.M. 67  
Osteoporosis: assessment of diagnostic techniques for drug therapy administration
- Aliyeva D.Z., Abdulkadyrova S.O., Aselderova A.Sh., Mutaliev A.Sh. 74  
Relationship of cardiovascular diseases with thyroid diseases
- Shilina N.M., Shpakovskaya K.S., Legonkova T.I., Shtykova O.N., Dubrovina Yu.A., Arshanskaya O.D., Netunaeva E.A., Pyrieva E.A. 82  
Role of hormone-active breast milk proteins in the programming of eating behavior
- Sultanov I.S., Boboshko I.E., Zhdanova L.A. 91  
Characteristics of the cardiorespiratory system and hemograms of children with chronic adenoiditis of different types of constitution
- Legonkova T.I., Shtykova O.N., Sarmanova L.V., Sologubova L.V., Marchenkova Yu.V., Sharygina I.Yu., Plotnikov M.A. 98  
Clinical case of autoimmune hepatitis in an 8-year old child
- Vokhidov A., Abidzhanova N.N., Kabilova B.Kh., Mamadzhanova G.S., Zaripova M.Ch., Sharipova N.A., Safarholova M.M. 104  
Longitudinal study of the dynamics of fertility and the quality of low birth weight offspring
- Tskaev A.Yu., Sarkisjan M.K., Kopyov M.V. 111  
Combined complications of peptic ulcer diseases as a surgical problem

двенадцатиперстной кишки как далекая от решения хирургическая проблема

Глуткин А.В. Клиническая оценка состояния зажившей ожоговой раны после использования эмоленга у детей  
Абакиров М.Д., Абдрахманов Р.Р., Дамаж А.С., Ткешелашвили Т.Т., Егамов М.М., Карпович Н.И. Эффективность купирования боли после радиочастотной денервации геникулярных нервов при гонартрозе

Машкова Н.В., Соловьев В.И., Зуй В.С. Роль сопроводительной терапии в профилактике побочных реакций при проведении химиотерапии больным раком яичников

Шадрина Н.Е., Вольская О.С., Тучков И.А., Честных В.А., Дехнич Н.Н., Пунин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и хронический кашель

Волк Т.Г., Громова М.А., Краев К.И. Изучение актуальных аспектов лечения и диагностики диффузной В-крупноклеточной лимфомы на основе оценок клинических исследований, проводимых с участием пациентов различной возрастной категории

Волк Т.Г., Вдовкина Я.К., Жилина В.А., Тимошкина Т.А. Особенности течения COVID-19 у пациентов с иммунодепрессивным состоянием, вызванным онкогематологическими заболеваниями

Басалай О.Н., Бушма М.И., Борисенок О.А. Наследственные нефропатии: недооцененный вклад в развитие хронической почечной недостаточности

Данилов А.И., Марёхина Ю.В., Егорова А.Ю., Федоренко А.Р. Сердечная недостаточность, как клинически значимое осложнение инфекционного эндокардита

Леднев С.А., Юрова И.Ю., Леднева В.С., Ульянова Л.В., Разуваева Ю.Ю. Изменения плотности костной ткани у детей с ожирением по результатам лучевых диагностических методов

Муравьев А.А., Безезин В.В. Ожирение и бронхиальная астма у детей

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

##### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Авакян А.А., Ахмедов Ф.А., Лосенкова С.О., Огай М.А., Степанова Э.Ф., Нам Н.Л., Ларский М.В., Баркаев Г.С., Каибова С.Р. Фармацевтическая разработка скорректированных лекарственных форм на базе растительных объектов

Сысуюев Е.Б., Носкова В.Д., Степанова Э.Ф., Петров А.Ю. Исследование стандартных образцов витаминов А и D полученных из природного сырья: анализ показателя однородности

Дьякова Н.А., Коренская И.М., Костылева А.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П. Изучение особенностей накопления эфирного масла в лекарственных растениях различных экологических условий произрастания

Стойнова Я.В., Стреляева А.В., Кузнецов Р.М., Стреляев Н.Д., Боброва Е.И. Фармакогностическое изучение лекарственного растительного сырья травы пижмы обыкновенной и недопустимой примеси к сырью растений рода лютик

Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Никитина Т.Н. Сравнительный анализ составов топических препаратов с растительным сырьем для терапии псориаза

Курдюков Е.Е., Правдивцева О.Е., Семенова Е.Ф., Антропова Н.В., Тарасов М.С. Сравнительный анализ отечественного и импортного сырья стевии по содержанию суммы фенолпропаноидов

#### ПЕДАГОГИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

Гарифуллина Г.Х., Архипов Е.В., Гарифуллин М.Ф.

far from being resolved

118 Glutkin A.V. Clinical assessment of the condition of a healed burn wound after using emollient in children

125 Abakirov M.D., Abdrakhmanov R.R., Damazh A.S., Tkeshelashvili T.T., Egamov M.M., Karpovich N.I. Long-term pain relief after genicular nerve radiofrequency ablation in knee osteoarthritis

134 Mashkova N.V., Soloviev V.I., Zuj V.S. Role of accompanying therapy in the prevention of adverse reactions during chemotherapy in patients with ovarian cancer

140 Shadrina N.E., Volskaya O.S., Tuchkov I.A., Chestnikh V.A., Dekhnic N.N., Punin A.A. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough

146 Volk T.G., Gromova M.A., Kraev K.I. Study of topical aspects of treatment and diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma based on assessments of clinical studies conducted with the participation of patients of different age categories

154 Volk T.G., Vdovkina Ya.K., Zhilina V.A., Timoshkina T.A. Features in course of covid-19 in patients with an immunosuppressive condition caused by oncohematological diseases

162 Basalai O.N., Bushma M.I., Borisenok O.A. Hereditary nephropathies: an underestimated contribution to the development of chronic renal failure

173 Danilov A.I., Marekhina Yu.V., Egorova A.Yu., Fedorenko A.R. Heart failure as a clinically significant complication of infective endocarditis

178 Lednev S.A., Yurova I.Yu., Ledneva V.S., Ulyanova L.V., Razuvaeva Yu.Yu. Changes in bone density in obese children according to the results of radiation diagnostic methods

184 Muravyev A.A., Bekezin V.V. Obesity and bronchial asthma in children

#### PHARMACEUTICAL SCIENCES

##### ORIGINAL ARTICLES

192 Avakian A.A., Akhmedov F.A., Losenkova S.O., Ogai M.A., Stepanova E.F., Nam N.L., Larsky M.V., Barkaev G.S., Kaibova S.R. Pharmaceutical development of corrected dosage forms based on plant objects

200 Sysuev E.B., Noskova V.D., Stepanova E.F., Petrov A.Yu. Study of standard samples of vitamins a and d obtained from natural raw materials: analysis of the uniformity indicator

207 Dyakova N.A., Korenskaya I.M., Kostyleva A.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. Studying the peculiarities of essential oil accumulation in medicinal plants of different ecological conditions

214 Stoyanova Ya.V., Strelyaeva A.V., Kuznetsov R.M., Strelyaev N.D., Bobrova E.I. Pharmacognostic study of herb of tanacetum vulgare l. medicinal plant raw materials and unacceptable admixture of the genus ranunculus plants raw materials

223 Ryabinina E.I., Zotova E.E., Nikitina T.N. Comparative analysis of topical preparations compositions containing plant raw materials for psoriasis treatment

230 Kurdyukov E.E., Pravdivtseva O.E., Semenova E.F., Antropova N.V., Tarasov M.S. Comparative analysis of domestic and imported raw materials of stevia by the amount of phenylpropanoids

#### PEDAGOGICAL EDUCATION

235 Garifullina G.H., Arkhipov E.V., Garifullin M.F. Use of active forms of learning in the training of pharmaceutical

Использование активных форм обучения в подготовке фармацевтических специалистов по вопросам обращения медицинских изделий

#### ЮБИЛЕИ

Могилевцев В.В., Белькова А.Г., Шаршкова М.А. История кафедры глазных болезней Смоленского Государственного Медицинского Университета (к 100-летию юбилею)

#### МАТЕРИАЛЫ

##### международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии»

Петрова Е.Б., Шишко О.Н., Козич В.Д., Колядко М.Г., Борисова В.Я., Статкевич Т.В., Мычкова А.В., Митьковская Н.П. Оценка коронарного атеросклероза у бессимптомных пациентов с различным гормональным статусом щитовидной железы

Калачик О.В., Смолякова М.В., Митьковская Н.П. Дисфункция трансплантата как фактор кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантата почки

Бранковская Е.Ю., Митьковская Н.П. Липокалин-2 как предиктор хронической болезни почек у пациентов с инфарктом миокарда после острого повреждения почек  
Конончук Н.Б., Козловская Н.А., Абрамович М.С., Удовиченко Е.С., Удовиченко А.А., Митьковская Н.П. Применение инновационных технологий в кардиоонкологии

specialists on the application of medical devices

#### ANNIVERSARY

241 Mogilevtsev V.V., Belkova A.G., Gorshkova M.A. History of the ophthalmology department of Smolensk State Medical University (to the 100<sup>TH</sup> anniversary)

#### MATERIALS

##### of the international scientific and practical conference "Topical issues of cardiology"

249 Petrova E.B., Shishko O.N., Kozich V.D., Koliadko M.G., Borisova V.Ya., Statkevich T.V., Mytchkova A.V., Mitkovskaya N.P. Coronary atherosclerosis severity assessment in asymptomatic patients with different thyroid hormonal states

253 Kalachyk O.V., Smoliakova M.V., Mitkovskaya N.P. Graft dysfunction as a cardiovascular risk factor in kidney transplant recipients

256 Brankovskaya E.Yu., Mitkovskaya N.P. Lipocalin-2 as a predictor of chronic kidney disease in patients with myocardial infarction following acute kidney injury

259 Kononchuk N.B., Kozlouskaya N.A., Abramovich M.S., Udovichenko E.S., Udovichenko A.A. Application of innovative technologies in cardio-oncology

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

УДК 543.3:591.1+616-092.9

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.1 EDN: ZIWZRL

**ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД ИССЛЕДОВАНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ФРАКЦИЙ ВОДЫ – НОВЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ И ЕЁ ПРОФИЛАКТИКИ ХИМИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

© Маркова Е.О., Фаращук Н.Ф., Евсеев А.В., Титов Р.А.

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

**Цель.** Осуществить тестирование термогравиметрического метода исследования содержания фракций воды на модели острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) для оценки степени её выраженности, а также в условиях профилактики ОГ+Гк металлокомплексными соединениями.

**Методика.** Для оценки антигипоксического действия использовали модель ОГ+Гк. Определение структуры водных фракций в крови проводили термогравиметрическим методом.

**Результаты.** В опытах на мышах изучены 12 новых металлокомплексных соединений, относящихся к категории физиологически совместимых антиоксидантов. В условиях ОГ+Гк подтверждено защитное действие 4-х веществ – πQ1311, πQ2830, πQ2853, πQ2856. При этом наибольшая эффективность была отмечена у вещества πQ2853. Установлено, что ОГ+Гк вызывает изменение структурных фракций воды. В крови животных при первых признаках гипоксии наблюдали достоверное увеличение уровня связанной воды (на 50,0%) и снижение уровня свободной воды (на 6,9%). При исследовании крови мышей со стойким апноэ отмечали снижение связанной воды (на 27,6%) и увеличение свободной воды (на 5,3%), но отсутствие изменений в содержании общей воды. Профилактическое введение вещества πQ2853 в дозе 25 мг/кг в процессе формирования ОГ+Гк способствовало повышению в крови содержания связанной воды на 26,1% в сравнении с группой подвергавшейся только гипоксии. При этом уровень свободной воды в группе, получавшей вещество πQ2853, снижался на 3,9%, а содержание общей воды не изменилось.

**Заключение.** Установлены качественные изменения в структуре биомолекул, обусловленные адаптивной реакцией организма на гипоксию. В сравнении с интактной группой выявлены отличия во фракционном составе воды для группы мышей, переживавших ОГ+Гк в чистом виде и группы, получавшей профилактически антигипоксикант πQ2853. Высказано предположение, что показатели содержания связанной и свободной воды могут в перспективе использоваться в качестве индикаторов глубины гипоксического состояния, способности организма переживать ОГ+Гк, а также маркёров эффективности антигипоксических средств.

*Ключевые слова:* связанная вода, свободная вода, гипоксия, антигипоксиканты, термогравиметрический анализ

**THERMOGRAVIMETRIC METHOD OF CONTENT RESEARCH OF WATER FRACTIONS – A NEW METHOD FOR ASSESSING THE SEVERITY OF ACUTE HYPOXIA AND ITS PREVENTION BY CHEMICAL COMPOUNDS IN AN EXPERIMENT**

Markova E.O., Farashchuk N.F., Evseev A.V., Titov R.A.

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

**Objective.** To test the thermogravimetric method for studying the amount of water fractions on the model of acute hypoxia with hypercapnia (AH+Hc) to estimate the degree of its severity, as well as in the conditions of prevention of AH+Hc with metal-containing complex compounds.



**Methods.** To assess the antihypoxic effect, the AN+Hc model was used. Determination the structure of aqueous fractions in the blood was carried out by thermogravimetric method.

**Results:** In experiments on mice 12 new metal-containing complex compounds relating to physiologically compatible antioxidants were studied. The protective effect of 4 of them was confirmed under the conditions of AN+Hc ( $\pi$ Q1311,  $\pi$ Q2830,  $\pi$ Q2853,  $\pi$ Q2856). At the same time, the highest efficiency of the substance  $\pi$ Q2853 was noted. It has been established that AN+Hc causes changes in the amount of water structural fractions. A significant increase in the level of structured water (by 50,0%) and decrease in the level of free water (on 6,9%) were observed in the blood of animals at the first signals of hypoxia. In the study of the blood of mice with stable apnea, there was a decrease in associated water (by 27,6%) and increase in free water (by 5,3%) with an almost normal total water amount. Prophylactic administration of  $\pi$ Q2853 compound at a dose of 25 mg/kg during the formation of AN+Hc promoted to the increase in the amount of associated water in the blood on 26,1% compared to the group undergoing hypoxia alone. At the same time, the level of free water in the group receiving  $\pi$ Q2853 decreased by 3,9% and the total water amount did not change.

**Conclusions.** Qualitative changes in the structure of biomacromolecules due to the adaptive response of the organism to hypoxia were established. In comparison with the intact group, differences in the fractional composition of water were revealed for the group of mice that experienced of AN+Hc in its pure form and the group that received prophylactically the antihypoxant  $\pi$ Q2853. It was suggested that the indicators of associated and free water amount can be used in the future as an indicator of the depth of the hypoxic state, the body's ability to experience of AN+Hc as well as the efficiency of antihypoxic agents.

*Keywords:* associated water, free water, hypoxia, antihypoxants, thermogravimetric analysis

## Введение

Гипоксия представляет собой типовой патологический процесс, обусловленный снижением содержания кислорода в организме, что может быть вызвано как внешними, так и внутренними факторами, например, заболеваниями. При этом, различные формы экзогенной гипоксии можно рассматривать как частные проблемы нормальной физиологии. Газовый состав воздушной среды, соотношения в ней кислорода и углекислого газа приобретают особую значимость в экстремальных ситуациях, таких, например, как высотные полёты, восхождение в горы, погружение в воду без специального оборудования или же в герметичных аппаратах [5].

Установлено, что состояние воды в тканях организма изменяется при различных физиологических и патологических процессах. Уникальную роль воды в живых системах известный биохимик Альберт Сент-Дьёрдьи [8] выразил фразой: «Вода не только мать, но и матрица жизни». Замещение этой матрицы более плотными образованиями ведёт, как правило, к трудностям в реализации физиологических процессов. Человек постепенно на протяжении жизни теряет воду. У новорожденного содержание воды составляет около 80%, в организме взрослого – 60-70%, у старого человека 50-60% [13]. При изменении внешних условий нарушается не только общее содержание воды – наблюдаются сдвиги в соотношении структурных фракций воды.

Высказываются предположения, что содержание связанной и свободной воды должно измениться под воздействием гипоксии и в условиях применения антигипоксантов, т.к. вода является объединяющим компонентом всех биологических жидкостей и мягких тканей. Это не только среда, в которой протекают биологические процессы, но и активный компонент живой системы [13]. Для воды характерна способность к самоорганизации вследствие образования водородных связей [9].

Цель исследования – осуществить тестирование термогравиметрического метода исследования содержания фракций воды на модели острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) для оценки степени её выраженности, а также в условиях профилактики ОГ+Гк металлокомплексными соединениями.

## Методика

Опыты выполнены на мышцах-самцах линии F1 CBA/B16 массой 18-20 г в соответствии с «Руководством по экспериментальному изучению новых фармакологических веществ». Для оценки антигипоксического действия химических соединений использовали модель ОГ+Гк. Состояние гипоксии формировали путём помещения животных в герметичные стеклянные ёмкости со свободным объёмом 0,25 л. В ходе эксперимента оценивали продолжительность жизни животных в условиях гипоксии (группа контроля), а также после профилактического введения

веществ – потенциальных антигипоксантов (опытные группы). Гибель констатировали после возникновения стойкого апноэ.

В качестве протекторов ОГ+Гк использовали 12 ранее не изучавшихся металлокомплексных соединений – πQ1311, πQ2075, πQ2830, πQ2836, πQ2843, πQ2848, πQ2851, πQ2852, πQ2853, πQ2856, πQ2857, πQ2891). Синтез веществ выполнен Парфеновым Э.А. в НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического центра РАМН [6]. Вещества вводили однократно в/б в дозах 10, 25 и 50 мг/кг за 60 мин. до помещения животных в модельные условия. Мышам группы контроля вводили равный объем физиологического раствора NaCl.

Изучение в крови структуры водных фракций воды проводили термогравиметрическим методом. Забор крови осуществляли сразу же после декапитации. Декапитацию выполняли на разных стадиях ОГ+Гк: 1) при появлении первых признаков гипоксии (учащенное дыхание, учащенное сердцебиение, повышенная двигательная активность), 2) при наступлении стойкого апноэ. Из полученной пробы крови забирали 0,1 мл и наносили тонкий мазок на взвешенное заранее предметное стекло, после чего стекло высушивали до постоянного веса на чашке аналитических весов при комнатной температуре (18°C) с поэтапной регистрацией веса через каждые 30 с. Затем образец досушивали в термостате в течение 2 ч. при температуре 105°C для полного удаления воды. По массе сухого остатка рассчитывали содержание общей воды.

$$m_{\text{образца}} = m_{\text{образца на стекле}} - m_{\text{стекла}}$$

$$m_{\text{сухого остатка}} = m_{\text{сухого остатка на стекле}} - m_{\text{стекла}}$$

$$m(\text{H}_2\text{O})_{\text{общая}} = m_{\text{образца}} - m_{\text{сухого остатка}}$$

$$\text{Содержание общей воды, в \%} = \frac{m(\text{H}_2\text{O})_{\text{общая}}}{m_{\text{образца}}} \cdot 100\%$$

По результатам высушивания при комнатной температуре строили график зависимости массы образца от времени (рис.).

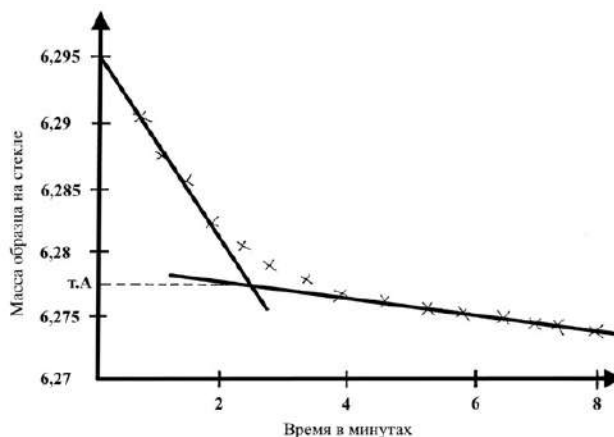


Рис. Зависимость массы образца крови животных от времени его высушивания при комнатной температуре (18°C)

На графике находили точку пересечения прямых (точка А), соответствующую точке полного испарения свободной воды и начала испарения связанной, на основании чего рассчитывали содержание фракций воды в образце.

$$m(\text{H}_2\text{O}_{\text{свободная}}) = m_{\text{образца на стекле}} (\text{первое взвешивание}) - \text{точка А}$$

$$m(\text{H}_2\text{O}_{\text{связанная}}) = m(\text{H}_2\text{O}_{\text{общая}}) - m(\text{H}_2\text{O}_{\text{свободная}})$$

$$\text{Содержание свободной воды, в \%} = \frac{m(\text{H}_2\text{O}_{\text{свободная}})}{m_{\text{образца}}} \cdot 100\%$$

$$\text{Содержание связанной воды, в \%} = \frac{m(\text{H}_2\text{O}_{\text{связанная}})}{m_{\text{образца}}} \cdot 100\%$$

Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводили с помощью программы «STATISTICA 10». Количественные показатели

оценивали на предмет соответствия нормальному распределению. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединяли в вариационные ряды, в которых проводили расчёт средних арифметических величин и стандартных отклонений. Проверку статистических гипотез о равенстве средних значений проводили на фиксированном уровне значимости 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

Как было установлено, из 12 изученных соединений, вводимых в/б в дозах 10, 25 и 50 мг/кг антигипоксическим эффектом обладали всего 3 вещества – πQ1311, πQ2830, πQ2853. Одно соединение (πQ2856) проявило себя в двух дозах – 25 и 50 мг/кг (табл. 1).

Таблица 1. Влияние металлокомплексных соединений на продолжительность жизни мышей в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (до возникновения стойкого апноэ)

Вещества	Доза, мг/кг	Число животных	Продолжительность жизни, мин.	Продолжительность жизни, %
Контроль	-	6	29,58±1,54	100
πQ 1311	10	6	40,02±3,19	135,30*
πQ 2075	10	6	31,00±0,70	104,82
πQ 2830	10	6	41,81±0,70	141,35*
πQ 2836	10	6	33,80±1,13	114,28*
πQ 2843	10	6	43,57±3,72	147,31*
πQ 2848	10	6	33,43±1,28	113,02*
πQ 2851	10	6	30,59±3,22	103,41
πQ 2852	10	6	36,57±0,55	123,65*
πQ 2853	10	6	47,24±1,64	159,71*
πQ 2856	10	6	26,79±1,30	90,57
πQ 2857	10	6	31,17±1,52	105,37
πQ 2891	10	6	30,22±0,68	102,17
Контроль	-	6	29,51±0,83	100
πQ 1311	25	6	40,38±5,52	136,86*
πQ 2075	25	6	32,44±0,46	109,93*
πQ 2830	25	6	66,63±1,08	225,82*
πQ 2836	25	6	42,09±3,14	142,64*
πQ 2843	25	6	35,76±3,71	121,19*
πQ 2848	25	6	35,88±2,24	121,58*
πQ 2851	25	6	32,84±2,92	111,29*
πQ 2852	25	6	29,53±2,46	100,07
πQ 2853	25	6	62,35±4,33	211,31*
πQ 2856	25	6	39,67±3,71	134,43*
πQ 2857	25	6	35,22±1,50	119,35*
πQ 2891	25	6	28,65±1,00	97,09
Контроль	-	6	31,35±2,68	100
πQ 1311	50	6	43,26±2,55	137,97*
πQ 2075	50	6	29,73±0,59	94,82
πQ 2830	50	6	54,21±3,10	172,93*
πQ 2836	50	6	37,83±1,87	120,66*
πQ 2843	50	6	36,07±4,21	115,06*
πQ 2848	50	6	34,14±0,18	108,88*
πQ 2851	50	6	34,46±2,77	109,90
πQ 2852	50	6	45,17±4,19	144,09*
πQ 2853	50	6	83,52±3,12	266,40*
πQ 2856	50	6	44,61±3,83	142,30*
πQ 2857	50	6	35,23±3,77	112,38
πQ 2891	50	6	28,79±1,79	91,83

Примечание: \* – p < 0,05 по отношению к контрольной группе животных

Следует отметить, что комплексообразователем в составе вещества  $\pi Q1311$  является титан, в  $\pi Q2830$  – железо, в  $\pi Q2853$  – цинк, в  $\pi Q2856$  – ванадий. Известно, что при образовании комплексного соединения металла с редокс-активным лигандом, редокс потенциал нового соединения отличается от редокс-потенциала как металла, так и лиганда [13, 20, 22]. В этом случае, кроме сдвига редокс-потенциала биометалла нередко отмечают улучшение биодоступности металла в составе комплексного соединения, а также повышение устойчивости лиганда к окислению. В отличие от соединений  $\pi Q2830$  и  $\pi Q2853$ , в основе которых содержатся биометаллы железо и цинк, металлы, входящие в вещества  $\pi Q1311$  и  $\pi Q2856$  к биометаллам не относятся. При использовании подобных соединений возникает проблема защиты биологической системы от свободных ионов этих металлов. Тем не менее, в литературе имеются сведения о применении аскорбата титана (IV) – препарате «Титавит», который был рекомендован в качестве стимулятора роста растений [17], повышения продуктивности животных и для укрепления иммунной системы по отношению к вирусной и бактериальной инфекции [7].

Как видно из таблицы, наиболее ярким антигипоксическим эффектом обладало соединение  $\pi Q2853$ , увеличивающее продолжительность жизни после введения в дозах 10, 25 и 50 мг/кг на 59,7, 111,3 и 166,4% соответственно. Комплексообразователем в данном случае выступали ионы  $Zn^{2+}$ . Как известно, металлокомплексные соединения на основе  $Zn^{2+}$  могут обратимо подавлять процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях, что может быть обусловлено их способностью изменять редокс-состояние внутренней среды [25, 27]. При поступлении ионов цинка из вне облегчаются условия для поддержания гомеостаза, в том числе и водно-электролитного. Таким образом, на основании предварительных результатов исследования вещество  $\pi Q2853$  было выбрано для углублённого изучения его влияний на фракционный состав воды при формировании ОГ+Гк.

Как известно, вода в живых системах находится в двух фазовых состояниях – свободном и связанном с биомакромолекулами тканей. Свободная вода, та её часть, которая не ассоциирована с макромолекулами, обладает способностью совершать изотропное движение в пределах мембраны, характерном для жидкой воды. Она может покидать пределы биологической мембраны, обмениваясь с молекулами воды вне- или внутриклеточного пространства, в то время как связанная (структурированная) вода формирует гидратную оболочку высокомолекулярных соединений.

Связанная вода присутствует в мембранах клеток в виде одиночных молекул и гидратных оболочек. Одиночные молекулы располагаются в углеводородной зоне мембраны. Гидратные оболочки образуются вокруг полярных частей молекул белков и липидов [1, 9]. Для проявления специфичности белков, наряду с характером и последовательностью составляющих их аминокислот, важным фактором является количество и структура связанной с ними воды. Эта фракция воды влияет на активность ферментов, строение и функции мембран [13].

Современная квантовая химия может с высокой точностью рассчитать свойства единичной молекулы воды. Для изучения ассоциативных свойств воды создаются её структурные модели. Существует множество теорий и моделей, объясняющих структуру и свойства воды. Всех их объединяет представление о водородных связях как основном факторе, определяющем образование структурированных ассоциатов. На основании результатов изучения структур, образуемых взаимодействующими молекулами воды в различных условиях, сделаны заключения об способности последних формировать микрокристаллы. Микрокристалл из молекул воды имеет размеры  $2 \times 2 \times 3$  нм. В обычном, жидком состоянии при температуре от 0 до  $100^\circ\text{C}$  вода состоит из таких или подобных структурных элементов, в каждом из которых содержится 912 молекул. Микрокристаллы воды, в свою очередь, объединены в более крупные образования – ячейки размером 0,5 мкм, которые можно видеть в контрастно-фазовом микроскопе [1]. В последних исследованиях отмечается, что в воде находится до пяти надмолекулярных комплексов диаметром от 1 до 100 мкм. Они имеют характерные свойства и обозначены как «эмулоны».

Существование эмулонов подтверждено методом дифференциального термического анализа. Размеры и пространственная организация эмулонов зависят от состава водных растворов, температуры. Эмулоны в воде образуют единую систему. Ионы водорода  $[H^+]$  и гидроксила  $[OH^-]$  играют решающую роль в формировании эмулонов в воде. Гидратированные ионы  $H^+ \cdot nH_2O$  и  $OH^- \cdot nH_2O$  образуют ионные пары, из которых, вероятно, и строятся эмулоны, включающие до  $10^7$ - $10^9$  этих частиц [9].

Трансформации микрокристаллической структуры воды возникают при физических и физико-химических воздействиях – инфракрасном, рентгеновском облучении, воздействии ультра- и инфразвуком, концентрации ионов водорода, электролитов, различных органических соединений изменении редокс-потенциала [1]. Живые организмы, от дрожжей [16], морских водорослей [26] и зелёных растений [28] до позвоночных [19] отвечают на данные стресс-воздействия изменением

редокс-потенциала в клетке за счёт повышения генерации биологически активных частиц, при этом изменяется структура воды и белковых молекул.

На следующем этапе исследования методом термогравиметрического анализа было установлено, что ОГ+Гк вызывает изменение водных фракций в крови (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика содержания фракций воды в крови животных, подвергшихся воздействию ОГ+Гк, а так же получавших защиту в качестве вещества πQ2853

Группа животных	Содержание свободной воды	Содержание связанной воды	Содержание общей воды
Контроль	63,36±2,46	9,06±1,22	72,42±3,11
ОГ+Гк (первые признаки)	58,97±1,00*	13,63±1,21*	72,60±2,11
ОГ+Гк (стойкое апноэ)	66,73±0,50*	6,56±0,35*	73,29±1,20
ОГ+Гк (на фоне вещества πQ2853)	64,16±0,79 <sup>Δ</sup>	8,27±0,49 <sup>Δ</sup>	72,43±2,15

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по отношению к контрольной группе животных; <sup>Δ</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к группе животных, подвергшихся воздействию ОГ+Гк до наступления стойкого апноэ

Как было установлено в ходе исследования, при первых признаках гипоксии в крови мышей статистически достоверно повышается уровень связанной воды (+50,4%) при одновременном снижении уровня свободной (-6,9%). В свою очередь, содержание общей воды практически не менялось. Напротив, в терминальную стадию ОГ+Гк после развития у мышей стойкого апноэ уровень связанной воды снижался (-27,6%), а содержание свободной воды возрастало (+5,3%) при стабильном уровне общей воды.

Таким образом, были выявлены качественные изменения в структуре биомакромолекул, обусловленные, по-видимому, процессами адаптации организма к неблагоприятным условиям среды обитания. Можно предположить, что при первых проявлениях гипоксии содержание связанной воды в крови теплокровных организмов повышается в результате запуска физиологических и биохимических механизмов срочной адаптации. Возможно, на начальных стадиях острой гипоксии вода переходит в активное состояние, при котором образуются неустойчивые метастабильные ассоциаты, что, в конечном счёте, приводит к увеличению уровня связанной воды. Если же воздействие на организм острой гипоксии не прекращается и достигает стадии агонии, содержание связанной воды снижается. На этом этапе, вероятно, и происходит распад эмульонов.

В ряде работ отмечается, что перевести воду в активное состояние возможно посредством обработки ультразвуком, замораживанием, нагреванием, кипячением, дезинтегрированием и другими способами [9]. Так, например, в опытах с острым перегревом было установлено, что в период возбуждения животных, находящихся в стадии «тревоги», содержание связанной воды в крови уменьшается, а свободной – увеличивается. При продолжении нагрева происходит увеличение содержания связанной воды. Это соответствует стадии резистентности, когда завершается мобилизация защитных механизмов, происходит восстановление нарушенного равновесия функциональных систем и организм становится более устойчив к воздействию внешнего раздражителя. Вероятно, в этот период происходит образование нестабильных ассоциатов. К моменту теплового удара содержание связанной воды в крови и тканях снижается, наступает стадия истощения [12]. Полученные данные согласуются с теорией Бернала-Фаулера, которая рассматривает три возможных состояния конденсированной воды. Вода-1 (существует при температуре менее 277°K и имеет расположение молекул, аналогичное кристаллу льда. Вода-2 (существует при средних температурах и содержит агрегаты молекул воды, подобные кристаллам кварца). Переход от воды-1 к воде-2 осуществляется при повышении температуры за счёт отрыва молекул от тетраэдрического каркаса и образования структур с более плотной упаковкой. Это вероятно, и происходит при смене стадии тревоги на стадию резистентности. Вода-3 существует при высоких температурах и не содержит никаких структур [4], поэтому в период истощения наблюдается снижение связанной воды. При термическом анализе воды было установлено, что повышение температуры выше порогового уровня приводит к последовательному распаду эмульонов [9].

В опытах с воздействием на животных ионизирующей радиации также наблюдали разноплановые изменения в содержании в крови связанной воды применительно к экспозиции и дозе. При 4 и 6 Гр через сутки после облучения отмечали повышение содержания связанной воды в крови, с последующим снижением. При 8 Гр содержание связанной воды уже в первые сутки наблюдения было ниже, чем в контроле [12].

В ходе собственного исследования было изучено влияние вещества  $\pi Q2853$  на структурные фракции воды на фоне развития ОГ+Гк. Профилактическое введение вещества в дозе 25 мг/кг способствовало увеличению содержания связанной воды в крови в сравнении с группой животных, подвергшихся воздействию ОГ+Гк до наступления стойкого апноэ. Установлено, что вещество  $\pi Q2853$  повышает способность белков крови связывать воду, что и приводит к перераспределению фракций воды.

В качестве комплексообразователя соединение  $\pi Q2853$  включает ионы  $Zn^{2+}$ . Многие исследователи в своих работах подтвердили антигипоксический эффект цинксодержащих соединений [2, 3, 10]. Около 3000 белков человека содержат цинк, в качестве кофактора или структуру стабилизирующего фактора. Цинк как микроэлемент необходим для правильного функционирования от 3 до 10% всех белков животного организма [23]. При окислительном стрессе, гипоксии, повышенной температуре и других видах стресса содержание свободных ионов цинка повышается [18, 20, 21], что может способствовать перераспределению фракций воды, наблюдаемому в данном эксперименте.

Известна теория строения воды Самойлова О.Я., согласно которой структура воды появляется или существенно изменяется непосредственно в зоне влияния находящихся в воде примесей [4]. Важная роль ионов в формировании структуры и характера поведения водных растворов в значительной степени определяется их природой, зарядом и размером. Все перечисленное обуславливает их способность взаимодействовать с молекулами воды. Электрическое поле ионов, по мнению учёного, изменяет ориентацию дипольных молекул воды, искажая первоначальную её структуру, поскольку взаимодействие «ион-вода» резко отличается от взаимодействия «вода-вода». Появление ионов в воде приводит к двум взаимно противоположным изменениям структуры воды. Влияние поля иона нарушает упорядоченность молекул, характерную для чистой воды. Этот дезорганизующий эффект связан с увеличением энтропии. С другой стороны, действие поля иона ориентирует молекулы воды в этом поле и приводит к упорядоченному размещению их вокруг иона, что сопровождается уменьшением энтропии. Таким образом, диссоциация электролитов приводит к появлению в воде ионов, вызывающих положительную или отрицательную гидратацию [14]. Поскольку ион  $Zn^{2+}$  способствует достоверному повышению количества связанной воды в условиях острой гипоксии, то, вероятно, его можно отнести к ионам, обладающим структуроупрочняющим действием на воду с положительной гидратацией. У структуроупрочняющих ионов молекулы воды в гидратных оболочках расположены так, что они соответствуют структуре окружающей воды и образуют с ней обычные водородные связи. Ионы с гидратными оболочками встраиваются в тетраэдрическую структуру воды [11].

Кроме того, при образовании комплексного соединения редокс-потенциал нового соединения отличается от редокс-потенциала как металла, так и лиганда [15, 22, 24]. В этом случае, возможно не только достичь желаемого сдвига редокс-потенциала металла, но и получить дополнительную пользу – улучшение биодоступности металла в составе комплексного соединения, а также повысить устойчивость к окислению редокс-активного лиганда [7]. В литературе присутствуют сведения о способности металлокомплексных соединений, содержащих в качестве комплексообразователя  $Zn^{2+}$ , обратимо подавлять процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях клетки, которые в свою очередь могут базироваться на способности металлокомплексов значительно изменять редокс-состояние внутренней среды [25, 27] за счёт изменения структуры воды.

## Заключение

Среди протестированных в опытах на мышах 12-ти металлокомплексных соединений обнаружены вещества  $\pi Q1311$ ,  $\pi Q2830$ ,  $\pi Q2853$ ,  $\pi Q2856$ , обладающие защитным противогипоксическим эффектом в широком спектре доз. Наиболее эффективное цинксодержащее соединение  $\pi Q2853$  в ходе термогравиметрического исследования крови животных послужило ярким примером, иллюстрирующим возможность протекции гипоксических состояний металлокомплексными соединениями (потенциальными антигипоксантами) путём стабилизации содержания свободной и связанной воды на различных этапах развития острой гипоксии. Выявлены различия содержания фракций воды в группе животных, подвергшихся воздействию ОГ+Гк, и в группе животных, получавших вещество  $\pi Q2853$  в дозе 25 мг/кг по сравнению с контрольной группой. Показатели содержания связанной и свободной воды могут быть использованы для уточнения стадии гипоксического состояния, определения уровня адаптационных возможностей организма к гипоксическому эпизоду и эффективности антигипоксантов.

**Литература (references)**

1. Антонов В.Г., Жерегеля С.Н., Карпищенко А.И., Минаева Л.В. Водно-электролитный обмен и его нарушения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 208 с. [Antonov V.G., Zheregelya S.N., Karpishchenko A.I., Minaeva L.V. *Vodno-elektrolitnyy obmen i ego narusheniya*. Water-electrolyte metabolism and its disorders. - Moscow: GEOTAR-Media, 2020. – 208 p. (in Russian)]
2. Беленький А.Э., Евсеев А.В., Евсеева М.А. и др. Влияние новых металлокомплексных веществ на устойчивость мышечной ткани к острой гипобарической гипоксии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, №1. – С. 26-32. [Belenkiy A.E., Evseev A.V., Evseeva M.A. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy – 2021. – V.20, N1. – P. 26-32. (in Russian)]
3. Евсеева М.А., Евсеев А.В., Шабанов П.Д. и др. Механизмы развития острой гипоксии и пути её фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2008. – Т.6, №1. – С. 3-25. [Evseeva M.A., Evseev A.V., Shabanov P.D. i dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2008. – V.6, N1. – P. 3-25. (in Russian)]
4. Зацепин В.В., Ермаков А.В. Влияние структуры воды на иерархический механизм образования связанной воды // Сборник научных трудов III научно-практической конференции по вопросам гидрогеологии и водообеспечения. – Ижевск, 2021. – С. 79-97. [Zatsepin V.V., Ermakov A.V. *Sbornik nauchnykh trudov III nauchno-prakticheskoy konferentsii po voprosam gidrogeologii i vodoobespecheniya*. Collection of scientific papers of the III Scientific and practical Conference on hydrogeology and water supply. – Izhevsk, 2021. – P. 79-97. (in Russian)]
5. Лукьянова Л.Д. Сигнальные механизмы гипоксии. – М.: РАН, 2019. – 215 с. [Lukyanova L.D. *Signalnye mekhanizmy gipoksii*. Signaling mechanisms of hypoxia. – М.: RAN, 2019. – 215 p. (in Russian)]
6. Парфенов Э.А. Физиологически совместимые антиоксиданты. Молекулярно-механический аспект биологической активности и повышение защитной эффективности природных антиоксидантов в результате химической модификации: Дис. ... докт. хим. наук в форме научного доклада. – М., 2000. – 48 с. [Parfenov E.A. *Fiziologicheski sovместimye antioksidanty. Molekulyarno-mekhanicheskiy aspekt biologicheskoy aktivnosti i povыshenie zashchitnoy effektivnosti prirodnykh antioksidantov v rezultate khimicheskoy modifikatsii (doctoral dis.)*. Physiologically compatible antioxidants. The molecular-mechanical aspect of biological activity and the increase in the protective effectiveness of natural antioxidants as a result of chemical modification (Doctoral Thesis). – Moscow, 2000. – 48 p. (in Russian)]
7. Парфенов Э.А. Факторы самозащиты животных организмов: группа аскорбиновой кислоты и сопряженные редокс-факторы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т.13, №4. – С. 42-95. [Parfenov E.A. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2015. – V.13, N4. – P. 42-95. (in Russian)]
8. Сент-Дьерди А. Введение в молекулярную биологию. – М.: Наука, 1964. – 139 с. [Sent-Derdi A. *Vvedenie v molekulyarnuyu biologiyu*. Introduction to molecular biology – Moscow: Nauka, 1964. – 139 p. (in Russian)]
9. Смирнов А.Н., Савин А.В., Сигов А.С. Структурные превращения в жидкой воде // Биофизика. – 2020. – Т.65, №2. – С. 408-411. [Smirnov A.N., Savin A.V., Sigov A.S. *Biofizika*. Biophysics. – 2020. – V.65, N2. – P. 408-411. (in Russian)]
10. Сосин Д.В., Шалаева О.Е., Евсеев А.В. и др. Механизмы формирования острой экзогенной гипоксии и возможности ее фармакологической коррекции антигипоксантами // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т.13, №1. – С. 3-24. [Sosin D.V., Shalaeva O.E., Evseev A.V. i dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2015. – V.13, N1. – P. 3-24 (in Russian)]
11. Теленкова О.Г., Фаращук Н.Ф. Зависимость структурного состояния разбавленных водных растворов электролитов от характера гидратации ионов // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия. ТвГУ. – 2019. – Т.35, №1. – С. 170-174. [Telenkova O.G., Farashchuk N.F. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. TvGU*. Bulletin of Tver State University. Series: Chemistry. TvGU. – 2019. – V.35, N1. – P. 170-174. (in Russian)]
12. Фаращук Н.Ф. Вода как структурная матрица жизни // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №1. – С. 56-70. [Farashchuk N.F. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.19, N1. – P. 56-70. (in Russian)]
13. Фаращук Н.Ф., Рахманин Ю.А. Вода – структурная основа адаптации. – Москва-Смоленск, 2004. – 180 с. [Farashchuk N.F., Rakhmanin Yu.A. *Voda – strukturnaya osnova adaptatsii*. Water is the structural basis of adaptation. – Moscow-Smolensk, 2004. – 180 p. (in Russian)]
14. Чижик В.И. Ядерная магнитная релаксация. – СПб, 2004. – 388 с. [Chizhik V.I. *Yadernaya magnitnaya relaksatsiya*. Nuclear Magnetic relaxation. – Saint-Petersburg, 2004. – 388 p. (in Russian)]

15. Gazivoda T., Raic'-Malic' S., Marjanovic' M. et. al. Synthesis, cytostatic activity and ADME properties of C-5 substituted and N-acyclic pyrimidine derivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2007. – V.15., N2. – P. 749-758.
16. Herrero E., Ros J., Belli G. et. al. Redox control and oxidative stress in yeast cells // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2008. – V.1780, N11. – P. 1217-1235.
17. Kiekens L., Camerlynck R. Speciation of heavy metals in soils based on charge separation // *Plant and Soil*. – 1982. – V.68. – P. 331-339.
18. Laity J.H., Andrews G.K. Understanding the mechanisms of zinc-sensing by metal response element binding transcription factor-1 (MTF-1) // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. – 2007. – V.463, N2. – P. 201-210.
19. Lehoux S. Redox signalling in vascular responses to shear and stretch // *Cardiovascular Research*. – 2006. – V.71, N2. – P. 269-279.
20. Li Y., Kimura T., Huyck R.W. et. al. Zinc-induced formation of a coactivator complex containing the zinc-sensing transcription factor MTF-1, p300 // *Molecular and Cellular Biology*. – 2008. – V.28, N13. – P. 4275-4284.
21. Lichtlen P., Schaffner W. Putting its fingers on stressful situations: the heavy metal-regulatory transcription factor MTF-1 // *BioEssays*. – 2001. – V.23, N11. – P. 1010-1017.
22. Manfredini S., Vertuani S., Manfredi B. et. al. Novel Antioxidant Agents Deriving From Molecular // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2000. – V.8., N12. – P. 2791-2801.
23. Maret W. «Metals on the move: zinc ions in cellular regulation and in the coordination dynamics of zinc proteins» // *BioMetals*. – 2011. – V.24, N3. – P. 411-418.
24. Okamura M. Purification and properties of L-gulonolactone oxidase from *Grifolafrondosa* // *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. – 2001. – V.47, N3. – P. 258-262.
25. Ray P.D., Huang B.W., Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling // *Cellular Signalling*. – 2012. – V.24, N5. – P. 981-990.
26. Ross C., Küpper F.C., Jacobs R.S. Involvement of reactive oxygen species and reactive nitrogen species in the wound response of *Dasyatis vermicularis* // *Journal of Biological Chemistry*. – 2006. – V.13, N4. – P. 353-364.
27. Sarsour E.H., Kumar M.G., Chaudhuri L., Kalen A.L. et. al. Redox control of the cell cycle in health and disease // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2009. – V.11, N12. – P. 2985-3011.
28. Shao H.B., Chu L.Y., Shao M.A. et. al. Higher plant antioxidants and redox signaling under environmental stresses // *Comptes Rendus: Biologies*. – 2008. – V.331, N6. – P. 433-441.

### Информация об авторах

*Маркова Екатерина Олеговна* – кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и медицинской химии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smeshik-kate@mail.ru

*Фаращук Николай Федорович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и медицинской химии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nfarashchuk@mail.ru

*Евсеев Андрей Викторович* – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: huroxia@yandex.ru

*Титов Роман Андреевич* – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lena1roma2rita3@mail.ru

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

Поступила 12.05.2023

Принята к печати 15.06.2023



УДК 612.592:[612.82:577.352.56]:612.017.2

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.2 EDN: ZWLLIW

**ЭФФЕКТ КРИОТЕРАПИИ НА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ЛОБНОЙ И ЦЕНТРАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

© Миклашевич О.С., Соловьев А.В., Ковальчук А.А., Зинчук В.В.

*Гродненский государственный медицинский университет, 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, 80**Резюме***Цель.** Оценить эффект кратковременного общего охлаждения (криотерапии) на биоэлектрическую активность лобной и центральной области головного мозга.**Методика.** Проведен анализ индекса Робинсона и биоэлектрической активности лобной и центральной области головного мозга у 19 лиц мужского пола в возрасте от 20 до 23 лет после выполнения кратковременного общего охлаждения.**Результаты.** В лобной области левого полушария амплитуда  $\beta_1$ -ритма увеличивалась после курса холодого воздействия, а в правом полушарии амплитуда  $\delta_1$ -ритма через 15 суток снижалась. Изменения электроэнцефалограммы центральной области после кратковременного общего охлаждения характеризуются увеличением амплитуд  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -ритмов, через 15 суток данная тенденция сохраняется. Межполушарная асимметрия в лобной области была выявлена только по  $\delta_1$ -ритму через 15 суток после прекращения курса, а в центральной области была выражена по  $\delta_2$ -ритму, а через 15 суток по  $\delta_1$ -ритму.**Заключение.** Проведение процедуры кратковременного общего охлаждения организма меняет биоэлектрическую активность головного мозга, что может влиять на адаптационные механизмы и мобилизацию его функциональных систем.**Ключевые слова:** электроэнцефалограмма, гипотермия, адаптация, потенциал, индекс Робинсона**EFFECT OF CRYOTHERAPY ON THE BIOELECTRIC ACTIVITY OF THE FRONTAL AND CENTRAL REGION OF THE BRAIN**

Miklashevich O.S., Solovyov A.V., Kovalchuk A.A., Zinchuk V.V.

*Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus**Abstract***Objective.** To evaluate the effect of short-term general cooling (cryotherapy) on the bioelectrical activity of the frontal and central regions of the brain.**Methods.** The analysis of the Robinson index and the bioelectrical activity of the frontal and central regions of the brain was carried out in 19 males aged 20 to 23 years after a short-term general cooling.**Results.** In the frontal region of the left hemisphere, the amplitude of the  $\beta_1$  rhythm increased after a course of cold exposure, and in the right hemisphere, the amplitude of the  $\delta_1$  rhythm decreased after 15 days. Changes in the electroencephalogram of the central region after a short-term general cooling are characterized by an increase in the amplitudes of  $\beta_1$ - and  $\beta_2$ -rhythms, after 15 days this trend persists. Interhemispheric asymmetry in the frontal region was detected only by the  $\delta_1$  rhythm 15 days after the termination of the course, and in the central region it was expressed by the  $\delta_2$ -rhythm, and after 15 days by the  $\delta_1$ -rhythm.**Conclusions.** Carrying out the procedure of short-term general cooling of the body changes the bioelectrical activity of the brain, which can affect the adaptive mechanisms and mobilization of functional systems.**Keywords:** electroencephalogram, hypothermia, adaptation, potential, Robinson index**Введение**

Криотерапия является технологией, которая посредством действия экстремального холода на организм способствует активизации его резервных возможностей, иммунной системы, улучшению

показателей физической работоспособности [8]. При реализации метода криотерапии импульсы, поступающие от кожных рецепторов в высшие регуляторные центры, изменяют нейроиммуноэндокринную регуляцию метаболических процессов, направленных на повышение неспецифической резистентности организма [1]. Однако, у некоторых лиц данная процедура вызывает обратный процесс, приспособительная реакция на холод может осуществляться с развитием напряжения адаптационных механизмов, что приводит к снижению функциональных резервов организма и проявляется индивидуально-типологическими особенностями изменения электроэнцефалограммы головного мозга [7].

Высшей структурой интеграции всех органических процессов и организации активного взаимодействия человека с окружающей действительностью является головной мозг [12]. Наиболее информативными являются электрофизиологические характеристики деятельности человека в различных условиях её выполнения [5]. Оценка динамики паттернов электрической активности мозга может изменяться при различных дезадаптационных нарушениях [3].

Цель исследования – оценить эффект кратковременного общего охлаждения (криотерапии) на биоэлектрическую активность лобной и центральной области головного мозга.

## Методика

В исследовании приняли участие 19 мужчин в возрасте 20-23 лет, которые давали добровольное согласие для его осуществления в соответствии с рекомендациями и решением Комитета по биомедицинской этике УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Низкотемпературное воздействие на исследуемых осуществлялось при помощи криокамеры «Криомед 20/150-01» (ООО «Мед-Крионика», Россия) в следующем режиме: время действия составляло 120 с, при первом сеансе температура среды имеет значение  $-90^{\circ}\text{C}$  с последующим её снижением на  $-5^{\circ}\text{C}$  до  $-120^{\circ}\text{C}$ . Курс составил 10 процедур ежедневно. Измерение температуры тела осуществлялась электронным термометром DT-501 (фирма A&D, Япония) до и после сеанса.

Для регистрации биоэлектрической активности мозга использовали энцефалограф «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» в модификации «Мини» («Медиком МТД ООО НПКФ, Россия), который позволяет определять амплитуду биоэлектрической активности в различных ее областях головного мозга. Использовали 8 канальную запись ЭЭГ (F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2) с применением схемы расположения электродов по общепринятой системе «10-20%», рекомендованной Международной федерацией клинических нейрофизиологов (IFCN), в стандартных отведениях, включающих основные зоны правого и левого полушарий головного мозга. Осуществлялось измерение амплитуды следующих ритмов:  $\delta$  (0,5-4 Гц),  $\beta$  (14-30 Гц),  $\alpha$  (8-14 Гц) и  $\theta$  (4-6 Гц) [9]. В качестве референтных использовали ушные электроды.

Проводилась фоновая запись электроэнцефалограммы (в течение 5 минут) в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами в условиях сенсорной депривации. Запись выполнялась при ровном дыхании, без глубоких вдохов, кашля и сглатываний в расслабленном положении сидя, при постоянной температуре  $22^{\circ}\text{C}$  окружающей среды в затемненном помещении и полной тишине в состоянии максимально возможного эмоционального покоя и мышечной релаксации обследуемого. При выполнении данной процедуры соблюдались «Рекомендации экспертного совета по нейрофизиологии Российской противосудорожной лиги по проведению рутинной ЭЭГ» [2]. Электроэнцефалографию проводили до курса общего охлаждения, сразу после курса и через 15 суток после его завершения.

Для количественной оценки адаптационного потенциала организма применялся также индекс Робинсона (ИР), позволяющий оценивать уровень обменно-энергетических процессов, происходящих в организме, который рассчитывался по формуле:  $\text{ИР} = \text{ЧССп} \times \text{АДС}/100$ , где ЧССп – ЧСС в состоянии относительного покоя, уд/мин; АДС – систолическое АД, мм рт.ст. Его уменьшение отражает усиление функциональных резервов сердечно-сосудистой системы, а увеличение, наоборот, ухудшение.

Статистическая обработка полученных данных с использованием программы «Statistica 10.0». Проверку распределения количественных данных на нормальность осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилкоксона, Колмогорова-Смирнова. Сравнения количественных данных для зависимых групп проводили с помощью критерия Вилкоксона. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [25%; 75%]). Пороговым значением уровня статистической значимости принято значение 0,05.

## Результаты исследования и их обсуждение

К концу холодового воздействия температура тела исследуемых в аксиллярной области снижалась на 0,2 (0,3;0,1) °С с последующим ее восстановлением до прежнего уровня в течение 10-15 минут. Индекс Робинсона после криовоздействия уменьшался до 86,4 [84;93,6]  $p<0,05$  по сравнению с исходным 96 [92,5;100,8]  $p<0,05$  и через 15 суток его величина была 92,4 [86,4;97,5]  $p<0,05$ , что свидетельствует об улучшении обменно-энергетических процессов сердечно-сосудистой системы [11].

В табл. 1 представлен характер изменения основных параметров электроэнцефалограммы лобной области головного мозга при данном холодовом воздействии. Таблица 1. Изменения амплитуды электроэнцефалограммы лобной области при холодовом воздействии, Ме [25%; 75%]

Ритм	Холодовое воздействие					
	до		после		через 15 суток	
	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие
$\delta_1$ , мкВ	14,56 [13,07;25,7]	17,96 [12,08;23,57]	17,14 [13,85;22,32]	22,29 [13,17;29,56]	19,81 [14,77;33,47]	16,09 [11,12;18,93] # \$
$\delta_2$ , мкВ	13,24 [7,87;16,52]	11,17 [9,74;14,04]	10,93 [10,25;16,48]	12,54 [8,4;18,22]	10,43 [8,87;12,77]	11,5 [9,01;13,83]
$\theta$ , мкВ	10,09 [7,79;14,91]	9,12 [8,13;12,49]	11,15 [9,22;5,17]	9,66 [8,12;15,57]	11,82 [8,8;13,23]	10,93 [8,78;14,5]
$\alpha$ , мкВ	13,06 [8,94;17,8]	12,68 [8,72;17,66]	14,61 [12,36;19,02]	15,14 [11,63;19,01]	14,87 [8,68;19,68]	14,43 [8,7;19,84]
$\beta_1$ , мкВ	7,68 [5,66;10,27]	8,84 [6,42;10,39]	9,63 [8,49;11,62] *	9,11 [7,62;11,82]	8,77 [6,66;9,75]	8,93 [7,95;11,82]
$\beta_2$ , мкВ	6,07 [4,51;7,42]	6,0 [4,48;7,84]	7,07 [5,8;9,59]	6,89 [5,65;10,55]	6,34 [5,06;7,13]	6,35 [4,43;7,52]

Примечание: достоверные изменения относительно до – \* и после холодового воздействия – #; между полушариями – \$

В левом полушарии этого региона наблюдалось увеличение  $\beta_1$ -ритма на 25,4% ( $p<0,05$ ) после курса криотерапии. Показано, что возрастание амплитуды  $\beta$ -ритма может быть, как в ситуации внимания, при напряжении, эмоциональном возбуждении, при решении сложных вербальных задач, так и связано со стрессовой реакцией на экспериментальную ситуацию [10]. Изменений по  $\delta$ -,  $\beta_2$ -,  $\alpha$ - и  $\theta$ -ритмам в этом регионе не было выявлено. В правом полушарии в лобной области было установлено снижение только  $\delta_1$ -ритма на 38,5% ( $p<0,05$ ) через 15 суток после курса холодового воздействия. Появление  $\delta$ -активности вне глубокого сна свидетельствует об уменьшении уровня активности таламуса и таламокортикальных путей, в частности, а также ретикулярной формации головного мозга [15, 17]. Для изучения стресс-реакции организма оправдано использование различных сигналов электроэнцефалограммы лобных долей для непрерывного мониторинга в реальном времени [13].

Межполушарный градиент для этого отдела был выявлен только через 15 суток после прекращения сеанса в лобной доле по  $\delta_1$ -ритму (рис. 1), проявляющийся в увеличении его асимметрии слева (23,2%;  $p<0,05$ ).

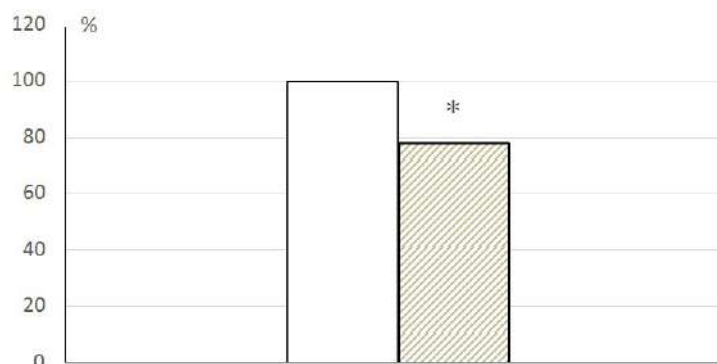


Рис. 1. Межполушарный градиент лобной области головного мозга по  $\delta_1$ -ритму через 15 суток после кратковременного общего охлаждения: левое (□) и правое полушария (▨). \* – достоверно относительно левого полушария

Асимметричные паттерны электрической активности лобной доли головного мозга отражают тенденции приближения и избегания, при этом стабильность относительной активации правого полушария связана с эмоциями/мотивацией ухода, а активация левого полушария связана с приближением и положительным аффектом [14].

В табл. 2 отражены изменения биоэлектрической активности центральной области головного мозга. После курса холодового воздействия в левом полушарии отмечался прирост амплитуды  $\beta 1$ -ритма на 20,3% ( $p < 0,05$ ) и  $\beta 2$ -ритма на 27,7% ( $p < 0,05$ ), что отражает повышение активности возбуждающих ретикулярных структур ствола мозга [4]. Показано, что  $\beta 1$ -ритм может быть использован в качестве биомаркера в исследованиях для отражения изменений функционального состояния сенсомоторной коры [16]. Через 15 суток после курса отмечалось, наоборот, снижение амплитуды  $\beta 2$ -ритма на 16,7% ( $p < 0,05$ ), а в правом полушарии увеличилась только амплитуда  $\beta 2$ -ритма на 22,6% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2. Изменения амплитуды электроэнцефалограммы центральной области при холодовом воздействии, Ме [25%; 75%]

Ритм	Холодовое воздействие					
	до		после		через 15 суток	
	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие	левое полушарие	правое полушарие
$\delta 1$ , мкВ	17,35 [11,39;24,91]	17,27 [13,67;20,14]	18,04 [12,62;23,33]	19,56 [13,18;30,32]	19,25 [13,24;30,54]	14,05 [9,32;19,79] \$
$\delta 2$ , мкВ	12,34 [6,82;16,23]	11,28 [8,97;14,8]	10,96 [8,35;13,81]	11,51 [8,89;18,73] \$	10,58 [7,76;14,78]	12,25 [9,08;18,54]
$\Theta$ , мкВ	10,17 [7,42;13,87]	10,14 [8,51;12,19]	9,64 [8,38;15,65]	9,64 [8,16;13,29]	11,38 [8,25;12,88]	11,71 [8,52;13,52]
$\alpha$ , мкВ	14,19 [10,61;18,83]	13,79 [11,15;21,11]	15,74 [13,12;19,99]	16,82 [13,77;19,73]	15,16 [9,94;22,98]	15,12 [11,55;22,31]
$\beta 1$ , мкВ	8,1 [6,68;11,03]	9,3 [7,17;11,47]	9,74 [8,19;11,53] *	10,09 [7,53;12,17]	8,34 [7,76;10,19]	8,73 [7,74;10,7]
$\beta 2$ , мкВ	5,75 [4,58;7,68]	6,45 [4,48;7,72]	7,34 [5,73;10,7] *	7,05 [6,26;8,83] *	6,29 [5,21;7,23] #	6,67 [5,09;7,68]

Примечание: достоверные изменения относительно до – \* и после холодового воздействия – #; между полушариями – \$

Как показано на рис. 2, асимметрия полушарий центральной области после влияния низкотемпературного воздействия проявлялась по  $\delta 2$ -ритму и составила 5,0% ( $p < 0,05$ ) справа, а через 15 суток более активным было отмечено левое полушарие по  $\delta 1$ -ритму (37,0%,  $p < 0,05$ ). Согласно современным исследованиям, правое и левое полушария принимают разное по характеру и по значимости участие в осуществлении различных функций, которые выполняются при их совместном интегрированном взаимодействии [6].

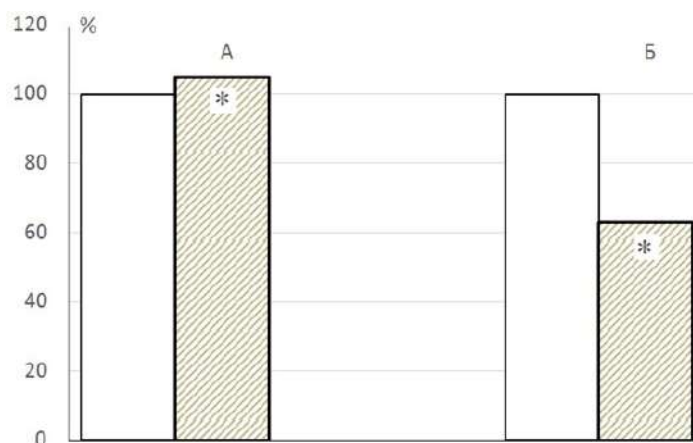


Рис. 2. Межполушарный градиент после кратковременного общего охлаждения по  $\delta 2$ -(А) ритму и через 15 суток  $\delta 1$ -(Б) ритму центральной области головного мозга: левое (□) и правое полушарие (▨). \* – достоверно относительно левого полушария.

Усиление интеграции, вызванное ритмически организованной оптической стимуляцией с частотой 10 Гц, является одним из факторов, способствующих увеличению результативности выполнения когнитивных задач [5]. Снижение степени невротизации пациентов, направленных на формирование функциональных связей мозга, отражается в уменьшении количественных показателей реакции усвоения ритмов фотостимуляции  $\beta$ -диапазона и связано с понижением возбудимости нейронов коры больших полушарий [3]. Можно предполагать, согласно нашим данным, что выявленные изменения биоэлектрической активности мозга отражают реализацию позитивного эффекта процедуры криотерапии.

Таким образом, проведение процедуры кратковременного общего охлаждения организма меняет биоэлектрическую активность головного мозга, что может влиять на адаптационные механизмы и мобилизацию функциональных систем.

## Выводы

1. В конце курса криотерапии, и на протяжении 15 суток после происходит увеличение адаптационного потенциала организма исследуемых, проявляющееся в снижении индекса Робинсона. В лобной области левого полушария амплитуда  $\beta$ 1-ритма увеличивалась после курса холодового воздействия, а в правом полушарии значение  $\delta$ 1-ритма через 15 суток снижено.
2. Электроэнцефалограмма центральной области после кратковременного общего охлаждения характеризуется увеличением амплитуд  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-ритмов, через 15 суток данная тенденция сохраняется. Межполушарная асимметрия в лобной области выявлена только по  $\delta$ 1-ритму через 15 суток после прекращения курса, а в центральной области выражена по  $\delta$ 2-ритму, а через 15 суток по  $\delta$ 1-ритму.

## Литература (references)

1. Агаджанян Н.А., Быков А.Т., Медалиева Р.Х. Физиологические и терапевтические аспекты экстремальных общих воздушных криогенных воздействий // Экология человека. – 2012. – №2. – С. 15-21. [Agadzhanjan N.A., Bykov A.T., Medalieva R.H. *Jekologija cheloveka*. Human Ecology. – 2012. – N2. – P. 15-21. (in Russian)]
2. Беляев О.В., Самыгин Д.В. Рекомендации экспертного Совета по нейрофизиологии Российской противозаболевающей Лиги по проведению рутинной ЭЭГ // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – Т.8, №4. – С. 99-108. [Beljaev O.V., Samygin D.V. *Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojanija*. Epilepsy and Paroxysmal Conditions. – 2016. – V.8, N4. – P. 99-108. (in Russian)]
3. Дик О.Е. Динамика паттернов электрической активности мозга при дезадаптационных нарушениях // Успехи физиологических наук. – 2022. – Т.53, №1. – С. 34-51. [Dik O.E. *Uspehi fiziologicheskikh nauk*. Progress in Physiological Science. – 2022. – V.53, N1. – P. 473-477. (in Russian)]
4. Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Яковлева О.Б. и др. Нейрофизиологические показатели эффективности терапии депрессии позднего возраста // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т.112, №8. – С. 49-55. [Iznak A.F., Iznak E.V., Jakovleva O.B. i dr. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2012. – V.112, N8. – P. 49-55. (in Russian)]
5. Каратыгин Н.А., Коробейникова И.И., Перцов С.С. Влияние ритмически организованной оптической стимуляции на результативность когнитивной деятельности человека и пространственные характеристики альфа-диапазона ЭЭГ // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т.173, №4. – С. 414-421. [Karatygin N.A., Korobejnikova I.I., Percov S.S. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2022. – V.173, N4. – P. 414-421. (in Russian)]
6. Красильников Г.Т., Косенко В.Г., Крачко Э.А. и др. Психологическое и клиническое значение функциональной асимметрии головного мозга // Социальная и клиническая психиатрия. – 2019. – Т.29, №4. – С. 100-103. [Krasil'nikov G.T., Kosenko V.G., Krachko Je.A., i dr. *Social'naja i klinicheskaja psixiatrija*. Social and Clinical Psychiatry. – 2019. – V.29, N4. – P. 100-103. (in Russian)]
7. Кривоногова Е.В., Кривоногова О.В., Поскоотинова Л.В. Индивидуально-типологические особенности реактивности ЭЭГ-ритмов, сердечно-сосудистой системы и уровня лактоферрина в условиях общего воздушного охлаждения человека // Физиология человека. – 2021. – Т.47, №5. – С. 67-76. [Krivonogova E.V., Krivonogova O.V., Poskotinova L.V. *Fiziologija cheloveka*. Human Physiology. – 2021. – V.47, N5. – P. 67-76. DOI: 10.31857/s0131164621040068 (in Russian)]

8. Левин М., Малькевич Л., Данилова Л. Криотерапия: состояние и перспективы // Наука и инновации. – 2018. – №182. – С. 72-75. [Levin M., Mal'kevich L., Danilova L. *Nauka i innovacii*. The Science and Innovations. – 2018. – N182. – P. 72-75. (in Russian)]
9. Омельченко В.П., Михальчик И.О. Нелинейный анализ ритмических составляющих электроэнцефалограммы человека в норме // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2014. – №10. – С. 52-59. [Omel'chenko V.P., Mihal'chich I.O. *Izvestija JuFU. Tehnicheskie nauki. Izvestiya SFedU*. Engineering Sciences. – 2014. – N10. – P. 52-59. (in Russian)]
10. Портнова Г.В., McGlone F.P., Танькина О.А. и др. ЭЭГ-корреляты особенностей восприятия тактильных стимулов у детей с расстройствами аутистического спектра // Современные технологии в медицине. – 2019. – Т.11, №1. – С. 169-176. [Portnova G.V., McGlone F.P., Tan'kina O.A. i dr. *Sovremennye tehnologii v medicine*. Modern Technologies in Medicine. – 2019. – V.11, N1. – P. 169-176. (in Russian)]
11. Пуликов А.С., Москаленко О.Л. Уровень обменно-энергетических процессов у юношей в условиях городского техногенного загрязнения // Фундаментальные исследования. – 2014. – №10-5. – С. 955-958. [Pulikov A.S., Moskalenko O.L. *Fundamental'nye issledovanija*. Fundamental research. – 2014. – N10-5. – P. 955-958. (in Russian)]
12. Самохин М.В. Межполушарная асимметрия головного мозга // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2019. – №1. – С. 22-25. [Samohin M.V. *Sovremennaja terapija v psixiatrii i nevrologii*. Modern therapy in psychiatry and neurology. – 2019. – N1. – P. 22-25. (in Russian)]
13. AlShorman O., Masadeh M., Heyat M.B. et al. Frontal lobe real-time EEG analysis using machine learning techniques for mental stress detection // Journal of integrative neuroscience. – 2022. – V.21, N1. – P. 1-11..
14. Gartstein M.A., Hancock G.R., Potapova N.V. et al. Modeling development of frontal electroencephalogram (EEG) asymmetry: Sex differences and links with temperament // Developmental science. – 2020. – V.23, N1. – P. 1-36.
15. Hidisoglu E., Kantar-Gok D., Er H. et al. Alterations in spontaneous delta and gamma activity might provide clues to detect changes induced by amyloid- $\beta$  administration // European Journal of Neuroscience. – 2018. – V.47, N8. – P. 1013-1023.
16. Iilman M., Laaksonen K., Jousmäki V. et al. Reproducibility of Rolandic beta rhythm modulation in MEG and EEG // Journal of neurophysiology. – 2022. – V.127, N2. – P. 559-570.
17. Voytenkov V.B., Vilnitz A.A., Skripchenko N.V., et al. Quantitative Electroencephalography Indicators in Children with Acute Purulent Meningitis // Neuroscience and behavioral physiology. – 2022. – V.52, N2. – P. 315-318.

### Информация об авторах

*Миклашевич Ольга Сергеевна* – лаборант кафедры нормальной физиологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: olga.miklashevich@yandex.ru

*Соловьев Антон Владимирович* – ассистент кафедры нормальной физиологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: palunki@mail.ru

*Ковальчук Андрей Александрович* – студент лечебного факультета УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: andrejkovalchik@gmail.com

*Зинчук Виктор Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: zinchuk@grsmu.by

### Финансирование

Осуществляется в рамках научного проекта ГПНИ № 20210366.

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

Поступила 23.03.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 615.038

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.3 EDN: ALNKLV

**ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛЬФА-ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ**© Кетова Е.С.<sup>1</sup>, Батищева Г.А.<sup>2</sup>, Бибик Е.Ю.<sup>3</sup>, Кривоколыско С.Г.<sup>3</sup>, Шишкина В.В.<sup>4</sup>, Самойленко Т.В.<sup>4</sup>, Антакова Л.Н.<sup>4</sup><sup>1</sup>ООО «Клиника ДерматоОнкологии и Косметологии», Россия, 394051, Воронеж, ул. Юлуса Янониса, 17а<sup>2</sup>Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко», Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10<sup>3</sup>Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Россия, 91045, Луганск, квартал 50-летия Оборона Луганска, 1Г<sup>4</sup>НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», Россия, 394066 Воронеж, Московский проспект, 185а*Резюме*

**Цель.** Изучить динамику биохимических показателей крови крыс линии Wistar под влиянием алиментарной нагрузки и приема глюкокортикоидов с последующей фармакологической коррекцией метаболических нарушений новыми производными альфа-цианотиоацетамида.

**Методика.** Эксперимент реализован на 72 половозрелых крысах линии Wistar, средняя масса которых составила 234,9±5 г. После моделирования метаболических нарушений путем применения высокожировой нагрузки в течение 8 недель и последующего введения дексаметазона на протяжении 13 дней следовал этап фармакологической коррекции. В течение 14 дней применялись производные альфа-цианотиоацетамида в дозировке 1 мг/кг массы тела животных. После каждого этапа эксперимента при выводе животных производился забор крови для последующего определения концентрации глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, АЛТ, АСТ, общего билирубина.

**Результаты.** Развитие метаболических нарушений отражалось на биохимических показателях крови животных следующим образом: возрастание уровней глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, АЛТ, АСТ, общего билирубина. Применение в качестве фармакологической коррекции новых производных альфа-цианотиоацетамида привело к снижению гликемии, липидов, печеночных маркеров крови.

**Заключение.** Установлено, что новые производные альфа-цианотиоацетамида являются перспективными в аспекте фармакологической коррекции нарушений углеводного и липидного обмена, что требует проведения их дальнейших доклинических исследований.

**Ключевые слова:** метаболические нарушения, алиментарное ожирение, высокожировое питание, стероидный диабет, гипергликемия, дислипидемия, новые производные альфа-цианотиоацетамида

**INFLUENCE OF NEW ALFA-CYANOTHIOACETAMIDE DERIVATIVES ON BIOCHEMICAL PARAMETERS IN MODELING METABOLIC DISORDERS**Ketova E.S.<sup>1</sup>, Batishcheva G.A.<sup>2</sup>, Bibik E.Yu.<sup>3</sup>, Krivokolysko S.G.<sup>3</sup>, Shishkina V.V.<sup>4</sup>, Samoilenko T.V.<sup>4</sup>, Antakova L.N.<sup>4</sup><sup>1</sup>Clinic of Dermato-Oncology and Cosmetology, 17a, Yulyusa Yanonisa St, 394051, Voronezh, Russia<sup>2</sup>Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 10, Studencheskaya St, 394036, Voronezh, Russia<sup>3</sup>St. Luke Lugansk State Medical University, 1g, 50-letiya Oborony Luganska, 91045, Lugansk, LPR, Russia<sup>4</sup>Research Institute of Experimental Biology and Medicine Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 185a, Moskovskij prospekt, 394066, Voronezh, Russia*Abstract*

**Objective.** To study the dynamics of biochemical blood parameters in Wistar rats under the influence of alimentary load and glucocorticoid intake, followed by pharmacological correction of metabolic disorders with new alpha-cyanothioacetamide derivatives.

**Methods.** The experiment was carried out on 72 mature Wistar rats, the average weight of which was  $234,9 \pm 5$  g. After modeling metabolic disorders by applying a high-fat load for 8 weeks and subsequent administration of dexamethasone for 13 days, the stage of pharmacological correction followed. For 14 days, alpha-cyanothioacetamide derivatives were used at a dosage of 1 mg/kg of animal body weight. After each stage of the experiment, when the animals were hatched, blood was taken for the subsequent determination of the concentration of glucose, total cholesterol, triglycerides, ALT, AST, total bilirubin.

**Results.** The development of metabolic disorders was reflected in the biochemical parameters of the blood of animals as follows: an increase in the levels of glucose, total cholesterol, triglycerides, ALT, AST, total bilirubin. The use of new alpha-cyanothioacetamide derivatives as a pharmacological correction led to a decrease in glycemia, lipids, hepatic blood markers.

**Conclusions.** It was established that new alpha-cyanothioacetamide derivatives are promising in terms of pharmacological correction of carbohydrate and lipid metabolism disorders, which requires their further preclinical studies.

**Keywords:** metabolic disorders, alimentary obesity, high-fat diet, steroid diabetes, hyperglycemia, dyslipidemia, new alpha-cyanothioacetamide derivatives

## Введение

Нарушения углеводного и липидного обмена в настоящее время весьма актуальны в связи с увеличением их распространенности и оказываемыми негативными последствиями [1, 5]. Предиабет и сахарный диабет 2 типа (СД 2) являются глобальной проблемой современного общества. По данным Федерального регистра пациентов с СД, на начало 2021 г. в России общая численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете, составила 4,8 млн. человек. Распространенность дислипидемий неуклонно растет, зачастую сопровождая СД 2, сердечно-сосудистые заболевания, приводя к развитию осложнений, ухудшению качества жизни [1, 5].

Пандемия новой коронавирусной инфекции, начавшаяся в 2019 году, привела к более широкому применению глюкокортикоидов, а наряду с этим и к побочным эффектам, развивающимся в период инфекции и в постковидный период [1]. Наряду с выраженным противовоспалительным эффектом прием глюкокортикоидов ассоциирован с нарушениями углеводного и липидного обмена [6].

В настоящее время применяемые в клинической практике препараты для коррекции метаболических нарушений (сахароснижающие, гиполипидемические средства) не могут покрыть весь патогенетический спектр нарушений, а также вызывают ряд нежелательных реакций [1, 5]. Актуальным является поиск новых эффективных лекарственных средств с минимальным спектром побочных эффектов или вовсе их отсутствием. Цианотиоацетамид является легкодоступным и полифункциональным реагентом, широко используемым в синтетической органической химии. Одним из главных направлений использования тиоамида является синтез широкого круга *S,N*-гетероциклических соединений, к важнейшим из которых следует отнести 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы [3, 4]. Производные цианотиоацетамида в настоящее время можно считать перспективными для поиска новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств с разнообразными фармакодинамическими эффектами, включая гипогликемический, гиполипидемический, гепатопротекторный, болеутоляющий и др., согласно [3, 4, 8, 11].

Производные альфа-цианотиоацетамида, относящиеся к числу привилегированных скаффолдов, обнаруживают большой спектр практически важных свойств, включающих влияние на метаболические процессы, что указано в ряде работ отдельных авторов [3, 8, 11].

Вопросы химического многокомпонентного синтеза разнообразных производных цианотиоацетамида изучаются на протяжении последних трех десятилетий на базе научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля под руководством д.х.н., профессора Кривоколыско С.Г., используя известные общие подходы по синтезу подобных соединений [7]. Серия предварительных опытов осуществлялась *in silico* с использованием комплекса программ Swiss Target Prediction. Так, 340 новых оригинальных образцов прошли виртуальный биоскрининг, в результате были отобраны соединения с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-257, AZ-020, имеющими точки приложения, соответствующие ожиданиям положительного влияния на углеводный и липидный обмен, а также дополнительными, нормализующими метаболические процессы, свойствами [3, 8, 11].

При воздействии на определенные *in silico* протеиновые мишени для соединений AZ-383, AZ-257, AZ-020 ожидается гипогликемическое, гиполипидемическое действие, также можно



предположить, что соединения обладают гепатопротекторной, иммуностимулирующей функциями, белоксинтетической, мембранопротекторной активностью, способностью влиять на уровень аппетита, массу тела, восстанавливать  $\beta$ -клетки поджелудочной железы [3, 7, 8, 11]. Среди потенциальных биологических мишеней соединения с лабораторным шифром AZ-383, к которым *in silico* выявлена высокая степень сродства, оказались следующие: орексиновые рецепторы типа 1, 2, рецепторы желчных кислот, связанные с G-белком 1, киназа-3 гликогенсинтазы, никотинамидфосфорибозилтрансфераза, аденозиновые рецепторы A1, A2a, A2b. Соединение с лабораторным шифром AZ-257 имеет следующие потенциальные точки приложения, определенные путем проведения молекулярного докинга: глюкозозависимые инсулинотропные рецепторы, глюкокиназа, рецепторы соматостатина 3, рецепторы аденозина A1, церамидглюкозилтрансфераза, каннабиноидные рецепторы CB1. Соединение с лабораторным шифром AZ-020 в виртуальном биоскрининге проявило тропность к: рецепторам нейропептида Y типа 5, белкам теплового шока HSP 90-альфа и аденозиновым рецепторам A2a, глюкокиназе, церамидглюкозилтрансферазе, ацетил-Коэнзим А-карбоксилазе, рецепторам грелина, серин/треонин-протеинкиназе mTOR.

Новые производные альфа-цианотиоацетамида с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-257, AZ-020 являются перспективными в плане исследования в опытах *in vivo* для оценки степени возможного их метаболического влияния на живой организм.

Целью настоящей работы явилась оценка динамики биохимических показателей крови крыс линии Wistar под влиянием алиментарной нагрузки и приема глюкокортикоидов с последующей фармакологической коррекцией метаболических нарушений новыми производными альфа-цианотиоацетамида.

## Методика

Все манипуляции с лабораторными животными осуществляли в соответствии с принципами биоэтики, правилами лабораторной практики (GLP), требованиями ФЗ РФ от 14.05.1993 N 4979-1 «О ветеринарии» (с изменениями от 02.07.2021), директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза «О защите животных, используемых в научных целях», ГОСТа №33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», ГОСТа 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», ГОСТа 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Эксперимент был проведен в НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ (НИИ ЭБМ) на 72 половозрелых крысах линии Wistar. Животные содержались в одинаковых условиях и получали корм и воду в свободном доступе. Крысы имели среднюю начальную массу 234,9±5 г.

Дизайн эксперимента был представлен в несколько этапов. Изначально крысы были разделены на 9 групп по 8 животных в каждой. Адаптационный период у всех животных прошел ровно. Крысы интактной группы получали стандартный суточный рацион – гранулированный комбикорм общей калорийностью 270 ккал/100г (20% белков, 70% углеводов, 10% жиров) и воду. Далее следовали 3 контрольные группы. У животных контрольной группы №1 было моделировано алиментарное ожирение путем использования высокожирового питания в течение 8 недель (дополнительно к суточному рациону избыточное потребление пальмового масла из расчета 30 г/кг массы тела). Крысам контрольной группы №2 моделирован стероидный диабет при помощи внутрибрюшинного введения дексаметазона из расчета 0,125 мг/кг массы тела в течение 13 дней. Животным контрольной группы №3 на фоне исходного преморбидного фона в виде ожирения, моделированного высокожировым питанием в течение 8 недель, было осуществлено внутрибрюшинное введение дексаметазона из расчета 0,125 мг/кг массы тела в течение 13 дней. Далее следовали сравнительные и опытные группы. Всем животным этих групп моделировали метаболические нарушения, составляющие алиментарное ожирение и стероидный диабет. Следующим этапом проводилась фармакокоррекция вызванных метаболических нарушений в течение 14 дней. В группе сравнения №1 для коррекции использовался метформин из расчета 300 мг/кг массы тела, вводимый перорально, в группе сравнения №2 – вилдаглиптин в дозировке 8 мг/кг массы тела животных пероральным путем. Фармакокоррекция в опытных группах осуществлялась производными альфа-цианотиоацетамида, которые *in silico* показали свое положительное влияние на метаболические процессы. В опытных группах №1, №2, №3 применялись новые соединения с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-257, AZ-020 (структурные формулы которых приведены на рис. 1-3) соответственно в дозе 1 мг/кг массы тела ежедневно

перорально через желудочный зонд в течение 14 дней. В ходе эксперимента ежедневно осуществлялся физикальный осмотр и наблюдение за поведенческими реакциями. Во время проведения эксперимента смертности животных зарегистрировано не было.

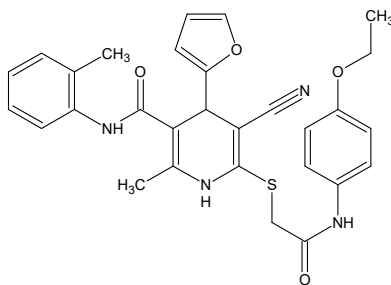


Рис. 1. Соединение с лабораторным шифром AZ-383

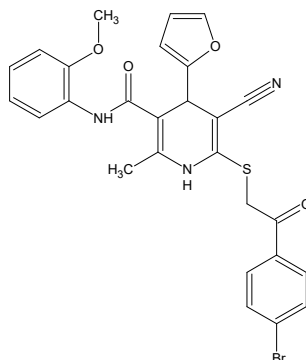


Рис. 2. Соединение с лабораторным шифром AZ-257

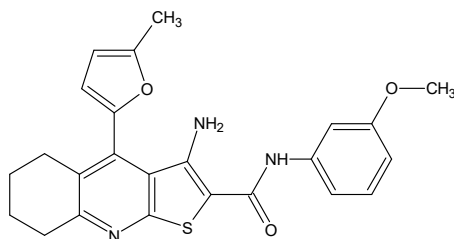


Рис. 3. Соединение с лабораторным шифром AZ-020

Вывод животных был поэтапным согласно дизайну эксперимента. При выводе крыс из эксперимента путем передозировки ингаляционным наркозом Изофлуран, с помощью ветеринарной наркозной станции с испарителем ТЕС-3, осуществлялся забор крови для дальнейшего биохимического анализа. Исследованию подлежали следующие показатели: АЛТ, АСТ, общий билирубин, глюкоза, общий холестерин, триглицериды.

Активность аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) сыворотки крови является чувствительным индикатором повреждения клеток печени, вызванного лекарственными препаратами и гепатотоксичными веществами. Общий билирубин является маркером преждевременного разрушения эритроцитов, повреждения печеночных клеток, нарушения оттока желчи по желчевыводящим путям. Глюкоза – основной показатель углеводного обмена, позволяющий диагностировать СД и предиабет. Триглицериды – главный источник энергии для клеток. Избыток калорий, поступающих в организм, откладывается в жировых клетках в виде триглицеридов. Общий холестерин необходим организму для нормального функционирования клеток, переваривания пищи, создания многих гормонов. Однако, повышение его содержания приводит к неблагоприятным последствиям.

Статистическая обработка полученных результатов эксперимента проводилась по известным методам математической статистики, характеризующим количественную изменчивость, с применением программного пакета Microsoft Excel XP. При обработке экспериментальных данных определялись средние арифметические (аср) значения показателей биохимического анализа крови животных: АЛТ, АСТ, общий билирубин, глюкоза, общий холестерин, триглицериды.

Определение достоверности различий сравниваемых вариантов каждой группы животных производилось на основе t-критерия Стьюдента (на основе онлайн-ресурса <https://medstatistic.ru/calculators/averagstudent.html>) при критическом значении t-критерия Стьюдента, равном 2,101 и уровне значимости  $\alpha = 0,05$ . Статистически достоверными считали отличия между группами при  $p < 0,05$  при сравнении с показателями в интактной группе.

## Результаты исследования и их обсуждение

Полученные биохимические показатели крови подопытных животных при алиментарной нагрузке, моделировании стероидного диабета, сочетанном последовательном действии этих факторов, а также результаты эффективности фармакологической коррекции метаболических нарушений представлены в табл. 1.

Таблица 1. Результаты средних значений биохимического анализа крови подопытных животных по окончании моделирования всех этапов эксперимента и коррекции метаболических нарушений

Показатель	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Общий билирубин, мкмоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л
Интактная группа	59,53 ±8,2	146,51 ±16,84	10,88 ±1,0	7,9 ±0,7	1,3 ±0,2	0,7 ±0,3
Контрольная группа №1	71,40 ±8,9	174,26 ±11,22	16,76 ±2,4*	8,9 ±0,7	1,6 ±0,2	1,0 ±0,1
Контрольная группа №2	102,30 ±15,30*	210,17 ±9,9*	28,27 ±3,1*	11,63 ±0,9*	1,9 ±0,3*	2,0 ±0,7*
Контрольная группа №3	105,29 ±9,9*	192,65 ±9,0*	23,72 ±3,5*	11,44 ±1,1*	2,0 ±0,2*	1,9 ±0,4*
Группа сравнения №1	57,49 ±6,6	181,67 ±10,90*	10,70 ±1,1	7,3 ±0,5	1,6 ±0,2	0,9 ±0,2
Группа сравнения №2	53,23 ±6,4	156,23 ±8,5	11,93 ±1,5	7,9 ±0,4	1,6 ±0,2	0,6 ±0,2
Опытная группа №1	56,78 ±6,6	155,87 ±14,53	11,92 ±0,7	7,9 ±0,4	1,4 ±0,1	0,7 ±0,2
Опытная группа №2	55,85 ±5,8	145,33 ±12,67	12,54 ±1,1	8,6 ±0,6	1,2 ±0,1	0,7 ±0,2
Опытная группа №3	53,87 ±5,1	138,21 ±13,30	12,34 ±0,8	8,3 ±0,5	1,5 ±0,2	0,8 ±0,3

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с интактной группой

Под воздействием алиментарной нагрузки, моделированной высокожировым питанием в течение 8 недель, происходит увеличение уровня аминотрансфераз: АЛТ на 20%, АСТ на 19% относительно уровня, наблюдаемого в интактной группе. Содержание общего билирубина в крови возросло на 54%. Алиментарная высокожировая нагрузка привела к нарушению углеводного и липидного обмена. Уровень глюкозы относительно интактной группы увеличился на 13%, общего холестерина на 23%, триглицеридов на 43%. Полученные данные свидетельствуют о развитии метаболических нарушений на фоне алиментарной нагрузки, а также косвенно о повреждении гепатоцитов в результате длительного высокожирового питания.

Экспериментальное моделирование дексаметазонавого диабета привело к развитию сахарного диабета, дислипидемии, повреждающему действию на гепатоциты. Увеличение АЛТ в крови крыс этой группы относительно интактной группы произошло на 72%, АСТ – на 44%, общего билирубина – на 160%, глюкозы – на 47%, общего холестерина – на 46%, триглицеридов – на 185%. Сочетанное последовательное моделирование алиментарного ожирения и стероидного диабета также отражается нарушениями углеводного и липидного обмена, гепатотоксическим действием. Так, возрастание аминотрансфераз: АЛТ и АСТ происходит на 77% и 31% соответственно. Уровень общего билирубина увеличился на 118%, глюкозы – на 45%, общего холестерина – на 54%, триглицеридов – на 171%.

Таким образом, можно сделать заключение, что моделирование дексаметазонавого диабета и сочетанное последовательное воздействие алиментарной и стероидной нагрузки на крыс линии Wistar, приводит к развитию сахарного диабета, дислипидемии, гепатотоксического воздействия на печень.

Дальнейшая фармакологическая коррекция, следовавшая за периодом моделирования метаболических нарушений, привела к снижению исследуемых лабораторных показателей. Динамика нормализации показателей под влиянием препаратов была различной. Уровень АЛТ во всех группах сравнения и опытных группах достиг показателей, регистрируемых у интактных животных. АСТ под воздействием вилдаглиптина, а также новых производных альфа-цианотиоацетамида достиг целевых показателей, в то время как при лечении метформинном имел тенденцию к снижению, но сохранялся на уровне, превышающем показатели у интактных крыс, на 24%. Наилучшую динамику по нормализации уровня общего билирубина проявили метформин, вилдаглиптин и новое гетероциклическое соединение с лабораторным шифром AZ-383. В опытных группах, где для лечения метаболических нарушений применялись соединения с лабораторными шифрами AZ-257 и AZ-020, уровень общего билирубина имел стойкую тенденцию к снижению, однако не достиг целевых интактных значений. Гипергликемия, моделированная сочетанием алиментарной и гормональной нагрузки, также подвергалась снижению. Наиболее выраженный гипогликемический эффект оказали метформин, вилдаглиптин и соединения с лабораторным шифром AZ-383. Под влиянием новых производных альфа-цианотиоацетамида происходило снижение уровней общего холестерина и триглицеридов до целевых интактных значений, что демонстрирует гиполипидемическую активность новых соединений с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-257 и AZ-020.

## Заключение

Таким образом, суммируя полученные экспериментальные данные можно сделать заключение о том, что все исследуемые новые производные альфа-цианотиоацетамида обладают фармакологической активностью. На протяжении этапа фармакологической коррекции, который составил 2 недели, наблюдалась положительная динамика метаболических процессов, что проявлялось гипогликемической, гиполипидемической и гепатопротекторной активностью. На этапе лечения, максимально выраженное гипогликемическое действие проявило соединение с лабораторным шифром AZ-383, в группе его применения значение глюкозы достигло уровня, определяемого у интактных животных. Менее выражено, но все же достаточно активно гипогликемические процессы протекали в группах животных, получавших новые производные цианотиоацетамида с шифрами AZ-257 и AZ-020. У всех изучаемых производных альфа-цианотиоацетамида была выявлена гепатопротекторная активность, которая проявлялась снижением уровней АЛТ, АСТ, общего билирубина под воздействием соединений с лабораторными шифрами AZ-383, AZ-257 и AZ-020. Кроме того, новые соединения обладают положительным влиянием на обмен липидов, что проявляется гиполипидемическим действием в отношении общего холестерина и триглицеридов, уровень которых достиг целевых значений.

Обсуждая полученные результаты в свете перспектив дальнейших исследований и практических рекомендаций, важно отметить, что проявления метаболического синдрома и сахарного диабета всегда носят комбинированный характер. И хотя их развитие зависит от многих взаимодополняемых друг друга факторов, можно выделить основные два всегда встречающихся вместе. Речь идет об инсулинорезистентности и нарушении секреции инсулина. В связи с этим, гипогликемическая терапия должна устранять последствия гипергликемии, гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии.

В настоящее время имеет место взаимодействие пандемий инфекционного и неинфекционного происхождения. К пандемиям неинфекционной природы можно отнести сахарный диабет, а также многочисленные нозологические формы сердечно-сосудистых заболеваний и абдоминальное ожирение. Среди инфекционных пандемий можно выделить периодически возникающие вирусные заболевания, возникающие в масштабе всего мира. Не стала исключением и новая коронавирусная инфекция COVID-19. Известно, что инфекционные заболевания протекают тяжелее на фоне хронических вышеперечисленных заболеваний. Так, у больных, умерших от осложнений коронавирусной инфекции, при патологоанатомическом вскрытии были выявлены различные повреждения и инфильтрация воспалительными клетками различных органов и систем, среди которых миокард, печень, головной мозг, почки, а также в ряде случаев выявлен очаговый панкреатит [9]. Гипергликемия, как таковая, связана с ухудшением прогноза COVID-19, и является независимым предиктором тяжелого течения заболевания [12]. Причиной повышения уровня глюкозы в крови может служить непосредственный цитотоксический эффект SARS-CoV-2 на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, гепатоциты и миоциты [13], а также, применение для подавления гипервоспалительной реакции лекарственных средств из группы глюкокортикоидов, в частности дексаметазона.

В последние годы нами получены данные о наличии гепатопротекторной активности отдельных производных цианотиоацетамида на моделях медикаментозных и токсических гепатитов [2]. Кроме того, Д.А. Тильченко с соавт. показали, что биохимические показатели анализа крови трехмесячных животных показали максимальный уровень снижения глюкозы крови именно на модели дексаметазонового диабета (4,85 ммоль/л) после применения экспериментального соединения под лабораторным шифром CV-150, являющимся производным частично гидрированных пиридинов из ряда дериватов цианотиоацетамида [10].

Результаты, полученные в ходе эксперимента, подчеркивают перспективность проведения следующих этапов исследования. Все изученные соединения обладают гипогликемической, гиполлипидемической и гепатопротекторной активностью. Однако, особого внимания в качестве фармакокорректора углеводного обмена заслуживает производное цианотиоацетамида с лабораторным шифром AZ-383, которое обладает более выраженным гипогликемическим эффектом.

### Литература (references)

1. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Сахарный диабет и COVID-19. Как они связаны? Современные стратегии борьбы // Артериальная гипертензия. – 2020. – №26 (3). – С. 304-311. [Babenko A.Yu., Laevskaya M.Yu. *Arterial'naya gipertenziya*. Arterial hypertension. – 2020. – №26 (3). – P. 304-311. (in Russian)]
2. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Б.С., Фролов К.А. Изучение влияния частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида, на показатели крови крыс с острым тетрациклиновым гепатитом // Вестник ВолгГМУ. – 2019. – №2 (70). – С. 42-46. [Bibik E.Yu., Krivokolysko B.S., Frolov K.A. *Vestnik VolgGMU*. Vestnik VolgGMU. – 2019. – №2 (70). – P. 42-46. (in Russian)]
3. Бибик Е.Ю., Кривоколыско Д.С., Батищева Г.А. и др. Исследование новых производных 1,4-дигидропиридинов как потенциальных средств с противовоспалительной активностью: рандомизированное контролируемое исследование // Кубанский научный медицинский вестник. – 2022. – №1 (29). – С. 77-95. [Bibik E.Yu., Krivokolysko D.S., Batishcheva G.A. i dr. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2022. – № 1 (29). – P. 77-95. (in Russian)]
4. Бибик И.В., Корокин М.В., Кривоколыско С.Г. и др. Определение острой пероральной токсичности тетрагидропиридонов и гексагидрохинолинов, производных  $\alpha$ -цианотиоацетамида // Курский научно-практический вестник «Человек и здоровье». – 2019. – №4. – С. 96-103. [Bibik I.V., Korokin M.V., Krivokolysko S.G. i dr. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i zdorov'e»*. Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and Health". – 2019. – №4. – P. 96-103. (in Russian)]
5. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Ракитская И.В. и др. Гиполипидемическая терапия при недостаточной эффективности или непереносимости статинов (обзор литературы) // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2020. – Т.5, №4. – С. 29-39. [Vatutin N.T., Taradin G.G., Rakitskaya I.V. i dr. *Vestnik neotlozhnoj i vosstanovitel'noj hirurgii*. Bulletin of Emergency and Reconstructive Surgery. – 2020. – Т.5, №4. – P. 29-39. (in Russian)]
6. Кобылянский В.И. Роль контринсулярных гормонов в регуляции гомеостаза глюкозы и патогенезе сахарного диабета 2-го типа при ХОБЛ // Проблемы эндокринологии, научно-практический рецензируемый журнал. – 2021. – №67 (2). – С. 93–101. [Kobylyanskij V.I. *Problemy endokrinologii, nauchno-prakticheskij recenziruemyj zhurnal*. Problems of endocrinology, scientific and practical peer-reviewed journal. – 2021. – №67 (2). – P. 93-101. (in Russian)]
7. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю. и др. Синтез, строение и анальгетическая активность этиловых эфиров 4-({4-(2-фурил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-3-ил} карбоксамидо) бензойной кислоты // Журнал общей химии. – 2022. – № 1 (92). – С. 72-91. [Krivokolysko D.S., Docenko V.V., Bibik E.YU. i dr. *Zhurnal obshchej himii*. Journal of General Chemistry. – 2022. – № 1 (92). – P. 72-91. (in Russian)]
8. Кривоколыско Д.С., Бибик Е.Ю., Фролов К.А. и др. Морфологические изменения печени на фоне приема НПВС и новых производных 1,4-дигидропиридинов с анальгетической активностью // Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова. – 2021. – Т.19, № 4. – С. 19-32. [Krivokolysko D.S., Bibik E.YU., Frolov K.A. i dr. *Morfologicheskij al'manah imeni V. G. Koveshnikova*. Morphological almanac named after V. G. Koveshnikov. – 2021. – Т.19, № 4. – P. 19-32. (in Russian)]
9. Мошхоева Л.С., Баринов А.Н. Клинические проявления и диагностика кардиальной автономной невропатии при сахарном диабете и метаболическом синдроме // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – №14 (2). – С. 71–77. [Moshkhoeva L.S., Barinov A.N. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika*. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2022. – №14 (2). – P. 71–77. (in Russian)]
10. Тильченко Д.А., Бибик Е.Ю., Фролов К.А. Сравнительная характеристика влияния нового производного пиридина на течение сахарного диабета в четырех экспериментальных моделях // Международный

- научно-исследовательский журнал. – 2022. – №9 – С.123. [Tilchenko D.A., Bibik E.Yu., Frolov K.A. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. International research journal. – 2022. – №9 – С.123. (in Russian)]
11. Gfeller D., Michielin O., Zoite V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules // *Bioinformatics*. – 2013. – №29 (23). – P. 3073-3079.
  12. Maiese A., Manetti A.C., Russa R. La et al. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review // *Forensic Science Medicine and Pathology*. – 2021. – V.17, №2. – P. 279-296.
  13. Sardu C., D'Onofrio N., Balestrieri M.L. et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? // *Diabetes Care*. – 2020. – V.43, №7. – P. 1408-1415.

### Информация об авторах

*Кетова Елена Сергеевна* – врач-эндокринолог ООО «Клиника ДерматоОнкологии и Косметологии». E-mail: ketova\_elena@mail.ru

*Батищева Галина Александровна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: bat13@mail.ru

*Бибик Елена Юрьевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России. E-mail: helen\_bibik@mail.ru

*Кривоколыско Сергей Геннадиевич* – доктор химических наук, профессор, старший научный сотрудник, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки» Минздрава России, научный руководитель научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» ФГБОУ ВО «Луганский университет им. Владимира Даля». E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

*Шишкина Виктория Викторовна* – кандидат медицинских наук, доцент, директор НИИ ЭБМ ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: 4128069@gmail.ru

*Самойленко Татьяна Валерьевна* – научный сотрудник, заведующая лабораторией экспериментальных биологических моделей НИИ ЭБМ ФГБОУ ВО «ВГМУ им.Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: antaikkka@mail.ru

*Антакова Любовь Николаевна* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией постгеномных исследований НИИ ЭБМ ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: tsvn@bk.ru

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

Поступила 15.05.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 615.036

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.4 EDN: BCXLJJ

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ, ЗАЩИЩЕННЫХ ИНГИБИТОРАМИ В-ЛАКТАМАЗ**© **Фоминых С.Г.<sup>1,2</sup>, Шукиль Л.В.<sup>1</sup>, Разумовская А.А.<sup>1</sup>, Гонношенко В.Н.<sup>1,3</sup>, Кальченко Е.В.<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Омский государственный медицинский университет, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12<sup>2</sup>Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1, Россия, 644112, Омск, ул. Перелета, 9<sup>3</sup>Городской клинический перинатальный центр, Россия, 644007, Омск, ул. Герцена, 69*Резюме*

**Цель.** Оценить фармакоэкономическую эффективность цефалоспоринов, защищенных ингибиторами β-лактамаз в лечении пациентов с гнойно-септическими инфекциями.

**Методика.** Сведения о закупке лекарственных средств в 2022 г. получены из электронных накладных стационарной аптеки многопрофильной больницы, оказывающей неотложную медицинскую помощь населению крупного промышленного города. Оценка распределения финансов проводилась с применением ABC, VEN-анализа, потребления лекарственных средств изучалось фармакоэпидемиологической методикой определения DDD.

**Результаты.** ABC-анализ показал, что в 2022 г. на закупку ингибиторозащищенных цефалоспоринов было затрачено 35% от всех денег, выделенных на приобретение противомикробных препаратов. При этом наибольшая часть средств, равная 25,3% направлена на закупку различных товарных позиций с МНН – цефоперазон/сульбактам. В группе среднего привлечения финансов определен еще один ингибиторозащищенный цефалоспорин – цефепим/сульбактам с долей расходов, составивший 1,7%. Отмечено, что цефепим/сульбактам имел самую высокую стоимость разовой дозы (660 руб.) и самый низкий показатель используемых средних суточных доз (DDD). Стоимость 10 дневного курса лечения цефепином/сульбактамом оказалась в 1,5 раза дороже, чем препаратом цефоперазоном/сульбактамом. Установлено, что цефоперазоном/сульбактамом по результатам DDDs было пролечено большее количество пациентов. Данный показатель, характеризующий применение цефоперазона/сульбактама по основному назначению, оказался в 41 раз выше, чем аналогичный цефепима/сульбактама.

**Заключение.** Соотношение расходов на приобретение цефоперазона/сульбактама и его DDDs подтверждает его экономические преимущества в ряду выбора приоритетного защищенного цефалоспорины для лечения пациентов с внутрибольничными грамотрицательными инфекциями различной локализации. Предпочтение других защищенных цефалоспоринов может быть продиктовано клиническими и бактериологическими предпосылками.

**Ключевые слова:** ингибиторозащищенные цефалоспорины, цефоперазон/сульбактам, фармакоэкономические методы, ABC/VEN-анализ, DDDs-анализ

**PHARMACOECONOMICAL AND PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL METHODS IN EVALUATING THE EFFECTIVENESS OF CEPHALOSPORINS PROTECTED BY BETA-LACTAMASE INHIBITORS**  
Fominykh S.G.<sup>1,2</sup>, Shukil L.V.<sup>1</sup>, Razumovskaya A.A.<sup>1</sup>, Gonnoshenko V.N.<sup>1,3</sup>, Kalchenko E.V.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Omsk State Medical University, 12, Lenina St., 644099, Omsk, Russia<sup>2</sup>City clinical hospital of emergency medical care No.1, 9, Pereleta St., 644112, Omsk, Russia<sup>3</sup>City Clinical Perinatal Center, 69, Gercena St., 644007, Omsk, Russia*Abstract*

**Objective.** To evaluate the pharmacoeconomical efficacy of cephalosporins protected by beta-lactamase inhibitors in the treatment of patients with purulent-septic infections.

**Methods.** Information on the purchase of medicines in 2022 was obtained from electronic invoices of a stationary pharmacy of a multidisciplinary hospital providing emergency medical care to the population of a large industrial city. The assessment of the distribution of finances was carried out using ABC, VEN analysis, drug consumption was studied by the pharmacoepidemiological methodology for determining DDD.

**Results.** ABC analysis showed that in 2022, 35% of all money allocated for the purchase of antimicrobial drugs was spent on the purchase of inhibitor-protected cephalosporins. At the same time, the largest part of the funds, equal to 25.3%, is directed to the purchase of various commodity items with INN – cefoperazone/sulbactam. Another inhibitor-protected cephalosporin, cefepim/sulbactam, with a share of expenses amounting to 1.7%, was identified in the group of average financial attraction. It was noted that cefepim/sulbactam had the highest cost of a single dose (660 rubles) and the lowest indicator of the average daily doses used (DDDs). The cost of a 10-day course of treatment with cefepime/sulbactam turned out to be 1.5 times more expensive than the drug cefoperazone/sulbactam. It was found that a greater number of patients were treated with cefoperazone/sulbactam according to the results of DDDs. This indicator, characterizing the use of cefoperazone / sulbactam for the main purpose, turned out to be 41 times higher than the similar cefepime/sulbactam.

**Conclusions.** The ratio of costs for the purchase of cefoperazone/sulbactam and its DDDs confirms its economic advantages in choosing a priority protected cephalosporin for the treatment of patients with nosocomial gram-negative infections of various localization. Preference for other protected cephalosporins may be dictated by clinical and bacteriological prerequisites.

**Keywords:** inhibitor-protected cephalosporins, cefoperazone/sulbactam, pharmacoeconomics, ABC/VEN analysis, DDDs analysis

## Введение

Противомикробные препараты (ПМС) являются одной из наиболее часто используемых групп лекарственных средств в многопрофильном стационаре, оказывающем преимущественно неотложную хирургическую помощь. Широкое применение ПМС с лечебной и профилактической целью привело к селекции и распространению полирезистентной флоры, характеризующиеся устойчивостью к большинству препаратов антимикробной химиотерапии. Проблема рационального выбора средств антибиотикотерапии представляет серьезные трудности и остается одной из самых сложных задач в практическом здравоохранении [6, 10]. Результатом погрешности в оптимальном выборе ПМС на старте, альтернативной и своевременной смены, адекватных доз (разовых, суточных и курсовых), рациональных комбинаций, как и естественная эволюция качественных свойств микроорганизмов предопределяют наращивание темпов организации устойчивости возбудителей к ПМС, что, в свою очередь, ограничивает потенциал препаратов, ухудшает прогноз для жизни и увеличивает стоимость лечения. Оптимизация использования ПМС включает в себя и применение результатов исследования клинико-экономической эффективности и фармакоэпидемиологических методов при применении решений о формировании больничного формуляра ПМС и протоколов противомикробного лечения [4, 12]. Оценка экономической эффективности лекарственных средств – область интересов фармакоэкономики, науки занимающийся сравнительным изучением соотношения между затратами и эффективностью, безопасностью, качеством жизни при различных схемах лечения или профилактики заболевания [5, 11, 13].

Цель исследования – оценить фармакоэкономическую эффективность цефалоспоринов, защищенных ингибиторами  $\beta$ -лактамаз в лечении пациентов с гнойно-септическими инфекциями.

## Методика

Сведения о закупке лекарственных средств в 2022 г. получены из электронных накладных стационарной аптеки многопрофильной больницы, оказывающей неотложную медицинскую помощь населению крупного промышленного города. Наиболее доступными и информативными методами фармакоэкономического и фармакоэпидемиологического анализа, позволяющими изучить структуру применяющихся лекарственных средства и оценить соответствие расходов на их приобретение, являются ABC, VEN и DDD анализы.

ABC-анализ показывает распределение лекарственных средств по величине затрат на каждый лекарственный препарат в общей структуре аптечных расходов. С его помощью можно установить лекарственные препараты, на приобретение которых затрачено 80% всех финансов (группа А), 15% группа В и 5% группа С. При этом в ассортиментном перечне на препараты группы А должно приходиться 20%. VEN-анализ позволяет оценить рациональность расходования финансовых средств на медикаменты, благодаря делению лекарственных средств на категории по клинической значимости, или жизненной важности: V – жизненно важные (ПМС относятся к этой группе), E –



необходимые и эффективные при лечении заболевания, как правило средства патогенетической фармакотерапии, N – второстепенные, препараты с недоказанной эффективностью, симптоматические препараты и т. п [7,9]. «Индекс» важности каждому лекарственному препарату присваивается с учетом специфики отделения, в котором он используется. Основным критерием для отбора служит наличие лекарственного препарата в клинических рекомендациях и стандартах лечения больных [1]. Затраты на препараты, включенные в группы V и E считаются целесообразными и в группе наибольшего привлечения финансов, то есть в группе A не должно оказаться препаратов, относящихся к категории N.

Однако при использовании ABC/VEN-анализов трудно дать оценку истинному потреблению определенных лекарственных средств, поскольку они могут иметь разную закупочную стоимость в зависимости от производителя, различные торговые наименования, форму выпуска [8].

DDD-метод (DDD – Defined Daily Dose, установленная суточная доза), позволяет оценить уровень потребления лекарственных средств независимо от производителя, стоимости и размера упаковки. Метод основан на расчете количества использованных средних суточных доз лекарственного препарата (DDD<sub>s</sub>) за анализируемый период времени относительно 100 койко-дней в стационаре или числа пациентов в день в амбулаторной сети [2, 7]. В соответствии с определением ВОЗ DDD является «расчетной суточной поддерживающей дозой лекарственного средства, применяемого по основному показанию у взрослых». Информация о значениях DDD приведена в справочном формуляре комитета РАМН [3].

## Результаты исследования и их обсуждение

По данным, полученным из электронных накладных стационарной аптеки в 2022 году лечебным учреждением, было закуплено 235 наименований препаратов, из них 23 наименования антибактериальных лекарственных средств.

Для проведения ABC – анализа лекарственные средства ранжировались в порядке убывания затрат на их приобретение на 3 группы: 1) А – препараты, на которые затрачено 80% объема финансирования; 2) В – лекарства, на которые затрачено 15 % объема финансирования; 3) С – препараты, на которые затрачено 5% объема финансирования.

ABC – анализ показал, что в 2022 г. на закупку ингибиторозащищенных цефалоспоринов было затрачено 35% от всех денег, выделенных на приобретение ПМС (рис 1).



Рис 1. Доля финансов на приобретение ингибиторозащищенных цефалоспоринов в сегменте ПМС

Лидерами по объему закупок стали антибиотики группы цефалоспоринов (4 препарата), в том числе 3 комбинированных с ингибиторами бета-лактамаз (цефоперазон/сульбактам, цефотаксим/сульбактам (кларуктам), цефтриаксон/сульбактам (бродсеф-С). Всего в группу А вошли 44 наименования лекарственных препаратов (18,72% от ассортимента, наибольшего отвлечения финансов – 80,3%), в том числе антибактериальных химиотерапевтических средств – 13, что занимает треть от объема расходов на медикаменты. Стоит отметить, большинство антибактериальных препаратов, как клинически значимый класс препаратов, по сумме затрат на их приобретение (56,5%) вошли в класс А, следовательно являются одной из приоритетных групп и активно используются в лечении пациентов на базе стационара, что определяет рациональное использование финансовых ресурсов. Среди них наибольшая часть средств, равная 25,3% направлена на закупку именно цефоперазона/сульбактама как потенциально самого эффективного

для лечения внутрибольничных инфекций различной локализации, в этиологической структуре которых преобладают грамотрицательные бактерии (рис 2).

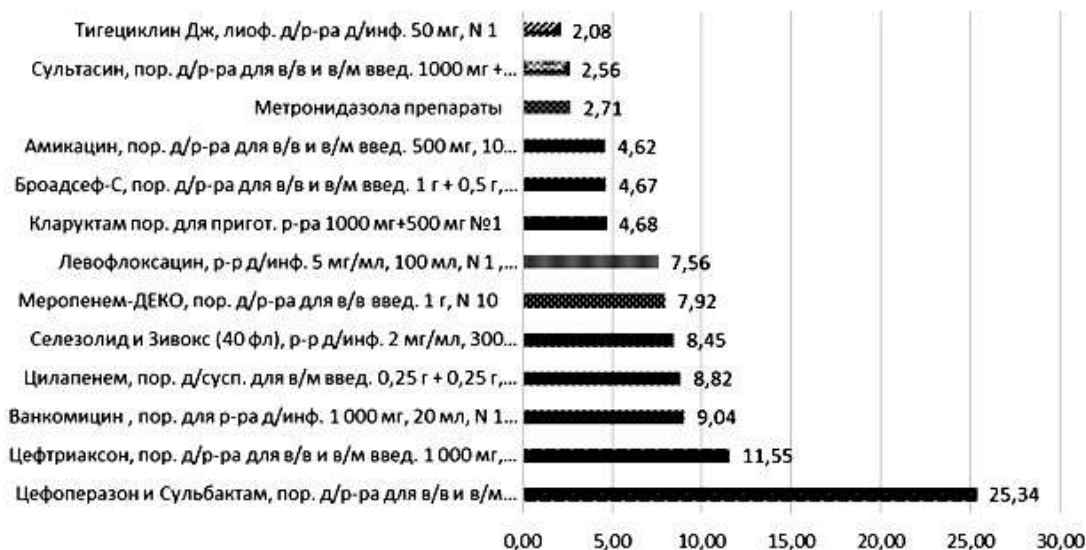


Рис. 2. Распределение финансов на приобретение ПМС от общего объема финансирования препаратов, составивших группу А (%)

В класс В вошли 45 наименований лекарственных препаратов, в том числе 5 ПМС. В группе среднего привлечения финансов определен еще один ингибиторозащищенный цефалоспоринол – цефепим/сульбактам с долей расходов 1,7%, что в 15 раз меньше, чем доля финансов, выделенных на приобретение цефоперазона/сульбактама (рис 3).

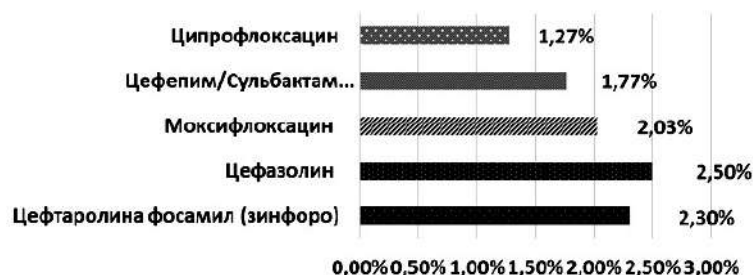


Рис. 3. Распределение объема финансирования на ПМС от среднего привлечения финансов в группе В

Однако, по результатам оценки используемых средних суточных доз (DDDs) препаратом цефоперазон/сульбактам было пролечено существенно большее количество пациентов. Данный показатель, характеризующий применение цефоперазона/сульбактама по основным показаниям, оказался в 41 раз выше, чем для цефепима/сульбактама (6221 доз на 12442 упаковок), с невысокой, в сравнении с другими средствами стоимостью разовой дозы (432,83 руб.). На приобретение препарата цефепим/сульбактам (Максиктам-АФ) затрачено 1,7% от общего финансирования. Эта позиция характеризовалась самой высокой стоимостью разовой дозы (составившей 660 руб.) и самый низкий показатель DDDs (150 доз на 300 упаковок). Стоимость 10 дневного курса лечения в 1,5 раза дороже, чем препаратом цефоперазон/сульбактам.

Привлекателен вклад денежных средств на приобретение цефепима/сульбактама, цефотаксима/сульбактама и цефтриаксона/сульбактама. Доля финансирования обеих позиций оказалась в 5,5 раз меньше (995,7 и 992,2 тыс. руб.) чем препарата цефоперазон/сульбактам, а показатель DDDs оказался в 8 раз и в 7 раз ниже, соответственно (табл.).

Таблица. Расчет количества используемых средних суточных доз препаратов и стоимости лечения за 2022 г.

№ п/п	Наименование препарата	Число упаковок, шт.	Ст-сть (тыс. руб.)	DDDs (г)	Разовая доза (руб.)	Ст-сть сут. дозы (руб.)	Ст-ть лечения (руб.) 10-дн. курс
1	Цефоперазон и Сульбактам, пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 1 г + 1 г, 2 г, №1 (соотнош. комбинации 1:1)	12 442	5385,3	6221 (DDD – 4 г, кол-во DDD в 1 уп. 0,5)	432,83 1 флакон	865,66 2 флакона	8 656, 6
2	Цефотаксим/сульбактам (Кларуктам), пор. для пригот. р-ра 1000 мг+500 мг №1 (дозы в пересчете на цефотаксим)	3 200	995,7	800 (DDD – 4 г, кол-во DDD в 1 уп. 0,25)	311,16 1 флакон	622,32 2 флакона	6 223, 2
3	Цефтриаксон/сульбактам (Бродсеф-С), пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 1 г + 0,5 г, №1 (стандартн. доза цефтриаксона – 1-2 г)	1 770	992,2	885 (DDD – 2 г, кол-во DDD в 1 уп. 0,5)	560, 56 1 флакон	1121,12 2 флакона	11 211, 2
4	Цефепим/сульбактам (Максиктам-АФ), пор. д/р-ра для в/в и в/м введ. 1 г + 1 г, №1 (дозы в пересчете на цефепим)	300	198	150 (DDD – 2 г, кол-во DDD в 1 уп. 0,5)	660 1 флакон	1320,0 2 флакона	13 200, 0

## Выводы

1. Соотношение расходов на приобретение цефоперазона/сульбактама и его DDDs подтверждает его экономические преимущества в ряду выбора приоритетного защищенного цефалоспориноидов для лечения пациентов с внутрибольничными грамотрицательными инфекциями различной локализации.
2. Предпочтение других защищенных цефалоспориноидов может быть продиктовано клиническими и бактериологическими предпосылками, в том числе ограничениями патологии элиминирующих лекарства органов и систем, связанными с нарушением элиминирующей функцией печени, уровнем сывороточного белка, качественными характеристиками патогенов.

## Литература (references)

1. Баранкина Т.А., Едунова Т.Е., Краснопева И.В., Толкова Е.Н. Ретроспективный анализ закупок лекарственных препаратов для многопрофильной медицинской организации // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. – №3. – С. 411-421. [Barankina T.A., Edunova T.E., Krasnopreeva I.V., Tolkova E.N. *Sovremennye problemy zdavoohranenija i medicinskoj statistiki*. Scientific journal «Current problems of health care and medical statistics». – 2019. – N3. – P. 411-421. (in Russian)]
2. Васькова Л.Б., Тяпкина М.В., Колосов В.В. Современная методология ВОЗ для оценки потребления лекарственных препаратов в стационаре // Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2012/2. – С. 55-59. [Vas'kova L.B., Tyapkina M.V., Kolosov V.V. *Vedomosti nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya*. Bulletin of the Scientific center for the examination of medical products. – 2012/2. – P. 55-59. (in Russian)]
3. Евстигнеев С.В., Александрова Э.Г., Абакумова Т.Р. и др. Оценка потребления антибактериальных лекарственных средств в многопрофильном стационаре, проведенная по методологии АТС/DDD анализа // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2017. – Т.19. – №7. – С. 131-137. [Evstigneev S.V., Aleksandrova Je.G., Abakumova T.R. et al. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal «Pul's»*. Medical & pharmaceutical journal "Pulse". – 2017. – V.19. – N7. – P. 131-137. (in Russian)]
4. Орлова Н.В. Антибиотикорезистентность и современная стратегия антибактериальной терапии // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, №8. – С. 89-97. [Orlova N.V. *Medicinskij совет*. Medical advice. – 2022. – V.16, N8. – P. 89-97 (in Russian)]

5. Решетько О.В., Луцевич К.А. Фармакоэкономика как инструмент клинической фармакологии для оптимизации фармакотерапии (обзор) // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2015. – №4. – С. 54-57. [Reshet'ko O.V., Lucevich K.A. *Vedomosti Nauchnogo centra jekspertizy sredstv medicinskogo primenenija*. Bulletin of the Scientific Center for the Examination of Medical Products. – 2015. – N4. – P. 54-57. (in Russian)]
6. Руина О.В., Жукова О.В., Хазов М.В. и др. Взаимосвязь потребления антибиотиков и локальной микрофлоры // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – №1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29488> (дата обращения: 11.06.2023). [Ruina O.V., Zhukova O.V., Hazov M.V. et al. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2020. – N1. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29488> (дата обращения: 11.06.2023). (in Russian)]
7. Федоренко А.С., Бурбелло А.Т., Загородникова К.А., и др. Клинико-экономический анализ в практике клинического фармаколога // Лекарственный вестник. – 2016. – Т.10, №2(62). – С. 4-10. [Fedorenko A.S., Burbello A.T., Zagorodnikova K.A. et al. *Lekarstvennyj vestnik*. Medicinal Bulletin – 2016. – V.10, N2(62). – P. 4-10. (in Russian)]
8. Федоренко А.С., Бурбелло А.Т., Покладова М.В., Иванова М.А. Какие факторы необходимо учитывать при оценке финансовых затрат на лекарственные средства // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т.10. – №2. – С. 64-72. [Fedorenko A.S., Burbello A.T., Pokladova M.V., Ivanova M.A. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. Bulletin of the North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2018. – V.10. – N2. – P. 64-72. (in Russian)]
9. Фролов М.Ю., Барканова О.Н., Шаталова О.В. Методика проведения ABC/VEN-анализа // Лекарственный вестник. – 2012. – Т.6, №6(46). – С. 3-6. [Frolov M.YU., Barkanova O.N., SHatalova O.V. *Lekarstvennyj vestnik*. Medicinal Bulletin. – 2012. – V.6, №6(46). – P. 3-6. (in Russian)]
10. Яковлев С.Я., Журавлева М.В., Проценко Д.Н. и др. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. Consilium Medicum. – 2017. – Т.19. – №7.1. Хирургия. – С. 15-51. [Yakovlev S.V., Zhuravleva M.V., Protsenko D.N. et al. Consilium Medicum. – 2017. – V.19. – N7.1. Хирургия. – P. 15-51. (in Russian)]
11. Berra A., Memoli L., Lamia G. Pharmacoeconomy of omalizumab in patients with uncontrolled severe asthma // Italian Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2008. – V.18., N4. – С. 133-136.
12. Ohi H., Yanagihara K., Miyazaki Y., Hirakata Y. et al. Hospital-acquired pneumonia in general wards of a Japanese tertiary hospital // Respiriology. – 2004. – V. 9., № 1. – С. 120-124.
13. Qiyaam N., Nopitasari B.L., Rahmawati C., Nurbaety B., Pratiwi E.A. Comparison of direct medical cost between ramipril and candesartan in hospitalized acute decompensated heart failure at west nusa tenggara regional hospital // Bali Medical Journal. – 2020. – V.9., N2. – С. 423-429.

### Информация об авторах

*Фоминых Стелла Геннадьевна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Врач-клинический фармаколог БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи». E-mail: [stella\\_fominyh@mail.ru](mailto:stella_fominyh@mail.ru)

*Шукиль Людмила Владимировна* – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [shukil2013@yandex.ru](mailto:shukil2013@yandex.ru)

*Разумовская Анастасия Анатольевна* – старший преподаватель кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [alyona.petrovanika@yandex.ru](mailto:alyona.petrovanika@yandex.ru)

*Гонношенко Василий Николаевич* – ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Врач-клинический фармаколог БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр». E-mail: [gonnoshenko@mail.ru](mailto:gonnoshenko@mail.ru)

*Кальченко Елена Вячеславовна* – ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. Врач-клинический фармаколог БУЗОО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи». E-mail: [louch1809@gmail.com](mailto:louch1809@gmail.com)

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

Поступила 20.03.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 615.02.022

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.5 EDN: BJTRVR

**МИКРООРГАНИЗМЫ, ВЫДЕЛЕННЫЕ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ПЕРИПРОТЕЗНУЮ ИНФЕКЦИЮ, ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ**

© Плиска Н.Н.

*Национальный научный центр травматологии и ортопедии им. академика Батпеннова Н.Д., Казахстан, 010000, Астана, пр. Абылай хана, 15А**Резюме*

**Цель.** Изучение этиологических агентов, вызывающих перипротезные инфекции у взрослых с определением его антибиотикочувствительности для повышения эффективности лечения.

**Методика.** Биоматериал исследовался специальным методом для выявления перипротезных инфекций, обязательно его подвергали количественному бактериологическому исследованию Агар Шадлера, инкубировали с повышенной концентрацией углекислого газа. Антибиотикочувствительность выделенных штаммов определяли методом стандартных дисков в соответствии с клиническими рекомендациями.

**Результаты.** Исследовались все пациенты, поступившие с перипротезными инфекциями в РГП на ПХВ «Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Батпеннова Н.Д.» МЗ РК г. Астана за период 2019-2022 годы, которые обращались из всех регионов Казахстана. Проведенные нами в течение данного времени исследования микроорганизмов, выделенных у пациентов с подозрением на перипротезную инфекцию после оказания ортопедической травматологической помощи пациентам, показало следующее: в 2019 году проведено 372 исследований биоматериала с данной нозологической формой, из них отрицательных результатов получено 182, что составляет 48,9%, в 2020 году проведено 257 исследований, выявлено 128 (49,8%) отрицательных результатов, в 2021 году исследований 479 и 37,8% отрицательных результатов, в 2022 году 500 исследований и 35,4% отрицательных результатов. За четыре исследуемых года у пациентов с перимплатной инфекцией было идентифицировано 27 вида микроорганизмов, которые мы сгруппировали в 5 основных групп: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp.*, семейство *Enterobacteriaceae*, НГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии и другие микроорганизмы.

**Заключение.** Исследованный биоматериал при подозрении на перипротезные инфекции в 32%-49% случаев был стерильным. В 2/3 от общего количество всех идентифицированных микроорганизмов были выделены стафилококки. Все выделенные стафилококки проявили 100% чувствительность к Ванкомицину и Линезолиду, что указывает на редкое применение в лечении данных антибиотиков. Группа микроорганизмов *Enterobacteriaceae* имела 100% чувствительность к карбапенемам только с 2019 по 2021 годы, в динамике четырех лет резистентность (наличие ESBL) выросла более чем на 20%, и достигла почти 40%, что указывает на плохой прогноз в возможности лечения данной группы микроорганизмов. Штаммы, входящие в группу НГОБ имеют хорошую чувствительность только по отношению к двум антибиотикам: амикацин, дорипенем, но при этом 100% чувствительность они не обладают.

**Ключевые слова:** этиология перипротезных инфекций, чувствительность к антибиотикам, перипротезные инфекции

**MICROORGANISMS ISOLATED IN CASE OF SUSPECTED PERIPROSTHETIC INFECTION, THEIR SENSITIVITY**

Pliska N.N.

*National Research Center of Traumatology and Orthopedics named after academician Batpenov N.D., 15A, Abylay Khan Avenue, 010000, Astana, Kazakhstan**Abstract*

**Objective.** The study of etiological agents that cause periprosthetic infections in adults with the determination of its antibiotic susceptibility to improve the effectiveness of treatment.

**Methods.** The biomaterial was studied by a special method to detect periprosthetic infections; it was necessarily subjected to a quantitative bacteriological study. Shadler agar was incubated with an increased concentration of carbon dioxide. The antibiotic susceptibility of the isolated strains was determined by the standard disc method in accordance with clinical guidelines.

**Results.** All patients were admitted from all regions of Kazakhstan with periprosthetic infections to the Republican State Enterprise on the REM "National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after academician Batpenov N.D." under the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan Astana for the period 2019 - 2022. Our study of microorganisms isolated from patients with suspected periprosthetic infection after providing orthopedic trauma care to patients during this time showed the following features. In 2019, 372 studies of biomaterial with this nosological form were conducted, of which 182 studies were negative, which is 48.9%. In 2020 257 studies were conducted, 128 (49.8%) negative results were detected In 2021 479 studies with 37.8 % negative results, and in 2022 - 500 studies and 35.4% negative results. During the four years of study, 27 types of microorganisms were identified in patients with peri-implant infection, which we grouped into 5 main groups: Staphylococcus aureus, Staphylococcus spp., the Enterobacteriaceae family, NGOB - non-fermenting gram-negative bacteria and other microorganisms.

**Conclusion.** The studied biomaterial with suspected periprosthetic infections was sterile in 32%-49% of cases. In 2/3 of the total number of all identified microorganisms, staphylococci were isolated. All isolated staphylococci showed 100% sensitivity to Vancomycin and Linezolid, which indicates a rare use of these antibiotics in the treatment. The group of microorganisms Enterobacteriaceae had 100% sensitivity to carbapenems only in the period of 2019-2021, in the dynamics of four years, resistance (the presence of ESBL) increased by more than 20% and reached almost 40%, which indicates a poor prognosis in the possibility of treating this group of microorganisms. The strains included in the NGOB group have good sensitivity only to two antibiotics: Amikacin, Doripenem, but they do not have 100% sensitivity.

*Keywords:* etiology of periprosthetic infections, sensitivity to antibiotics, periprosthetic infections

## Введение

Эндопротезирование суставов стало стандартом лечения больных с терминальной стадией остеоартроза и переломах в области крупных суставов, с каждым годом во всем мире увеличивается количество таких операций. К несомненным положительным факторам эндопротезирования суставов следует отнести быстрое восстановление безболезненных движений в суставе, опороспособности конечности и короткий реабилитационный период [ 9, 10, 15].

Несмотря на успехи эндопротезирования, инфекционные осложнения после первичной имплантации эндопротеза тазобедренного сустава, по данным мировой литературы [12, 17], составляют 0,5-3,0%, а при повторных вмешательствах риск инфицирования возрастает до 30% [13]. Также стоит отметить и неудовлетворительные результаты лечения перипротезной инфекции (ППИ), когда отмечается высокий процент рецидивов глубокой ППИ тазобедренного сустава (16-20%) [8, 14]. Помимо этого, в случае генерализации процесса ППИ может привести к ампутации конечности или смерти пациента [18, 19].

Наилучших результатов в лечении инфекции протезированного сустава или после полученной травмы удастся достичь, сочетая хирургическое вмешательство с длительной этиотропной терапией [2]. По совокупности свойств идеальный антибактериальный препарат для лечения инфекции, возникшей после протезирования сустава, должен быть активным в отношении возбудителя у конкретного пациента, обладать бактерицидным типом действия, создавать высокие концентрации в костях, суставах и мягких тканях при парентеральном и пероральном применении, и иметь высокий профиль безопасности. К сожалению, в настоящее время для большинства антибиотиков нет не только доказательной базы, но и общедоступного экспериментального опыта по их применению при перипротезных инфекциях [7]. Актуальность проблемы лечения длительно протекающей инфекции в травматологии и ортопедии нарастает в связи со снижением эффективности антибиотикотерапии, широким распространением резистентных штаммов микроорганизмов, угнетением иммунитета в результате необоснованного широкого применения лекарственных средств [3].

Постоянное развитие и совершенствование лечения опорно-двигательного аппарата костей и суставов привело к появлению многих методов оперативного лечения. Однако возрастающая хирургическая активность при лечении, использование различных металлоконструкций, увеличило количество потенциальных возможностей инфицирования, которое достигло 5,9–13,6%, что является основной и наиболее затратной медицинской проблемой с социально значимыми потерями и возникновением инвалидизации. В Великобритании на лечение одного пациента с данной патологией тратят \$30-50 тысяч. По данным ВОЗ в США 2020 году было потрачено на борьбу перипротезными инфекциями, с остеомиелитами и другими осложнениями травматологии и ортопедии до \$1,620 млрд. [3].

В структуре микробных возбудителей травматологии и ортопедии лидирующие позиции занимают: *Staphylococcus aureus* и коагулазонегативные стафилококки (КНС), представленные в основном *Staphylococcus epidermidis* [11, 20]. Одним из существующих на сегодняшний день методов борьбы с бактериальными инфекциями – антибиотики, не лишен недостатков в связи с возникновением резистентности, и малой возможностью подбора эффективной антибактериальной терапии при лечении перипротезных инфекций и других осложнений являются метициллинорезистентные штаммы стафилококков, частота которых в отделениях ОРИТ некоторых хирургических стационаров достигает 88,9%. Широкое распространение антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, происходит в следствие снижения иммунной резистентности макроорганизма при длительном его лечении антимикробными препаратами, а также из-за допущенных ошибок при лечении. Чаще всего наблюдается нарушение сроков применения, число которых доходит до 35% [1, 5, 16].

Целью исследования явилось изучение этиологических агентов, вызывающих перипротезные инфекции у взрослых с определением антибиотикочувствительности для повышения эффективности лечения.

## Методика

Исследование проведено с соблюдением Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации по этическим принципам проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта принята 59-й Генеральной Ассамблеей ВМА Сеул, октябрь 2008 года.

Идея исследования заключалась в осуществлении возможности выявления микроорганизмов перипротезных инфекций (ППИ). Для исследования в работе были использованы пунктаты (в дооперационном периоде), биоптаты из очага воспаления, а также во время основного этапа оперативного вмешательства, раневое отделяемое из дренажей (в послеоперационном периоде). Забор материала из свищевых ходов не производился. Исследовались все пациенты, поступившие с перипротезными инфекциями в РГП на ПХВ «Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Батпеннова Н.Д.» МЗ РК г. Астана за период 2019 – 2022 годы, которые обращались из всех регионов Казахстана.

Биоматериал исследовался специальным методом для выявления перипротезных инфекций, обязательно его подвергали количественному бактериологическому исследованию. Первичный посев биоматериала проводили на различные питательные среды, окраска мазков по Граму и идентификацию выделенных микроорганизмов проводили классическим бактериологическим методом по изучению морфологических, культуральных и биохимических свойств. Затем на пятые и десятые сутки биоматериал пересеивали после инкубации в тиогликолевой среде на кровяной агар и агар Шадлера. Агар Шадлера инкубировали с повышенной концентрации углекислого газа. Антибиотикочувствительность выделенных штаммов определяли методом стандартных дисков в соответствии с клиническими рекомендациями [4]. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики.

## Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное в течение данного времени исследование микроорганизмов выделенных у пациентов с подозрением на перипротезную инфекцию после оказания ортопедической травматологической помощи пациентам показало следующее. В 2019 г. проведено 372 исследований биоматериала с данной нозологической формой, из них отрицательных результатов получено 182, что составляет 48,9%, 2020 г. проведено 257 исследований, выявлено 128 (49,8%) отрицательных результатов, 2021 исследований 479 и 37,8% отрицательных результатов, 2022 г. 500 исследований и 35,4%

отрицательных результатов. За четыре исследуемых года у пациентов с перимплантной инфекцией было идентифицировано 27 вида микроорганизмов, которые мы сгруппировали в 5 основных групп: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus spp.*, семейство *Enterobacteriaceae*, НГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии и другие микроорганизмы, что представлено в табл. 1.

Всего за четыре года было исследовано 1750 биопроб на перипротезную инфекцию. Были выявлены в единичных случаях микст инфекции, т.е. результаты обычно были представлены в моно варианте выделенных микроорганизмов.

Таблица 1. Динамика основных видов и семейств, выделяемых при перипротезных инфекциях за 2019-2022 годы

Наименование микроорганизмов	2019 год		2020 год		2021 год		2022 год		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	42	21,8	51	19,8	98	27,8	110	32,3	301	26,4
<i>Staphylococcus spp.</i>	61	31,8	108	42	147	41,7	128	37,5	444	38,9
НГОБ	30	15,6	43	16,7	33	9,4	58	17	164	14,4
<i>Enterobacteriaceae</i>	25	13	33	12,8	49	14	27	7,9	134	11,7
Др. микроорганизмы	34	17,8	22	8,7	25	7,1	18	5,3	99	8,6
Итого	192	-	257	-	352	-	341	-	1142	-

Исходя из приведенных цифр таблицы, мы можем утверждать, что чаще других перипротезные инфекции были вызваны стафилококками, так в 2019 г. их было идентифицировано 103, что составило 53,6% от всей выделенной микрофлоры обследованных пациентов. В 2020 г. стафилококки были обнаружены в 159 случаях, что составило 61,8%. 2021 г. 244 стафилококка – 69,5% и 2022 г. стафилококка 238 – 69,8%. В динамике исследований нарастает количество *Staphylococcus aureus* особенно заметно два последних года; в 2020 году 19,8% и в 2022 году 32,3% за последних три года увеличение на 12,5%. Проведенные нами исследования подтверждают лидирующее значение стафилококков в этиологии возникновения перипротезных инфекций у взрослых в нашем стационаре. Далее второе место по частоте возникновения перимплантных инфекций занимают НГОБ, их было выделено из биоматериала в 2019 году – 15,6%, 2020 году – 16,7%, 2021 году – 9,4 %, 2022 году – 17%. Третье место в этиологии возникновения периплантных инфекций занимают микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, которых было идентифицировано 10 видов от наших пациентов при микробиологическом исследовании, в 2019 году – 13%, 2020 году – 12,8%, 2021 году – 14%, 2022 году – 7,9%.

На рис. 1 представлены соотношения основных патогенов перипротезных инфекции при проведенных микробиологических исследованиях за 2019-2022 гг.

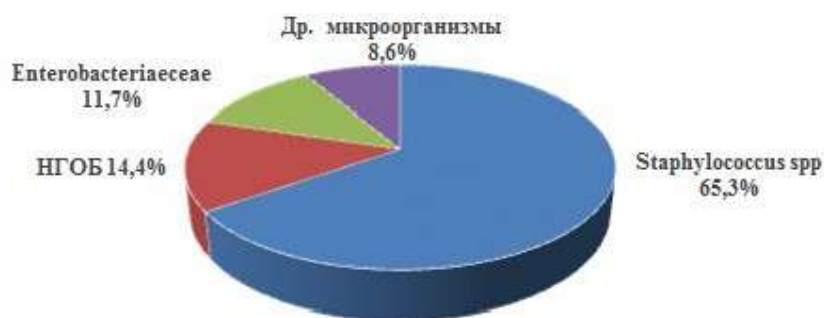


Рис. 1. Среднее значение в процентах основных патогенов перипротезных инфекций выделенных за 2019-2022 гг.

Согласно приведенным данным, можно утверждать, что 2/3 всех этиологических причин возникновения воспалительного процесса после проведенных ортопедических травматологических операций за два года были вызваны семейством стафилококков (*Staphylococcus spp.*), что составило 65,3%. Второе место – это вид НГОБ соответственно 14,4%. Третье место принадлежит семейству *Enterobacteriaceae* – 11,7%. Последнее место было



представлено остальными редко встречающимися микроорганизмами, которых было выделено 8 видов – это энтерококки, стрептококки, грибы рода кандиды; их было выделено – 8,6%.

Одним из решающих факторов в благоприятном исходе возникшего осложнения, как перипротезная инфекция является своевременная диагностика, в частности, микробиологическая диагностика с определением чувствительности и активная ранняя тактика назначения антибактериальных препаратов индивидуально каждому пациенту по результату проведенного исследования - прицельная антибактериальная терапия, которая дает хорошие результаты в лечении. С этой целью проведен мониторинг чувствительности основных патогенов за 4 исследуемых года. При поступлении пациентов с подозрением на перипротезную инфекцию в наш стационар всем пациентам назначают микробиологическое исследование, которое продолжается в случае отрицательного результата до 14 суток, положительный результат чаще всего завершается через 3-4 суток, при необходимости назначают антибиотики эмпирически те, что по мониторингу лаборатории имеют хорошую чувствительность - 80% и выше.

В рис. 2, наблюдаем динамики выделенных *Staphylococcus spp.* За 2019-2022 гг. у пациентов с перипротезной инфекцией выявлено стабильно высокая чувствительность в 100% случаев у резервных антибиотиков ванкомицин и линезолид, что дает шансы на получение эффекта при лечении стафилококков.

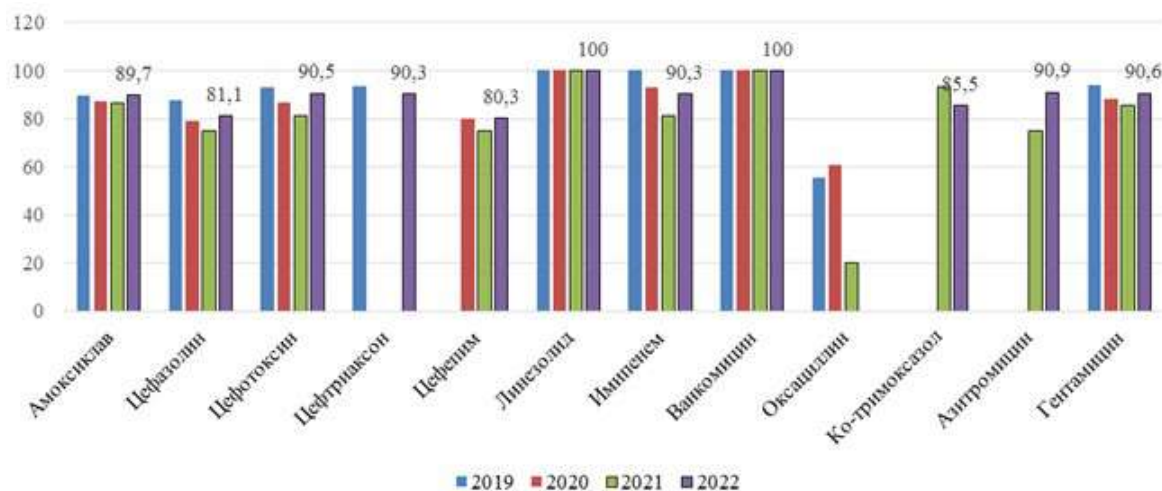


Рис. 2. Динамики чувствительности *Staphylococcus spp.* 2019 -2022 гг. выделенных у пациентов с перипротезными инфекциями

Из группы пенициллинов в исследовании был использован Амоксицилав – полусинтетический пенициллин с добавлением ингибиторов бета –лактамаз его чувствительность в динамике снизилась незначительно и волнообразно менялась на 2-3% и имела следующие результаты: 2019 год почти 90% затем наблюдаем снижение до 86,7% 2020 году и 2021 году 86,7%, 2022 году 89,7. Также использован из этой группы Оксациллин, который имеет очень низкий уровень чувствительности в течение трех лет, поэтому в 2022 году в диагностике не использовался, результаты следующие: 55,5% и 60,9% и 20% соответственно.

Использованный в исследованиях цефалоспориин I – поколения на примере Цефазолина указывает на повышение резистентности к этому препарату. Так же как и Амоксицилав имеет тенденцию к волнообразной смене чувствительности. В 2019 году чувствительность составляла 87,5%, то в следующем 2020 году она снизилась до 79,2%, 2021 году 75%, 2022 году 81,1%. Второе поколение цефалоспоринов изучено на примере Цефотоксина чувствительность к нему была сохранена в 2019 году 92,9% и снизилась за исследуемый 2020 год до 86,8%, 2021 год 81,2%, 2022 год 90,5%; данный антибиотик является тестовым выявления продукции ингибиторов бета – лактамаз, которые разрушают бета- лактамное кольцо в химической структуре имеющих его антибиотиков и резистентность к нему указывает на наличие Метициллин- резистентных штаммов. Третье поколение цефалоспоринов представлено Цефтриаксоном в 2019 году в высокой степени его чувствительности 93,3%, но к сожалению с Коронавирусной пандемией и сложностью его регистрации произвести закуп дисков для тестирования не было возможности в 2020 и 2021 годах; в 2022 году наблюдаем снижение чувствительности до 90,3%. Четвертое поколение

цефалоспоринов исследовано на примере Цефепима исследования проведены начиная с 2020 года, когда чувствительных штаммов было выявлено 80%, 2021 году 75%, 2022 году 80,3%, что свидетельствует о том, что данный антибиотик не всегда является препаратом выбора при данной инфекции вызванной группой стафилококков.

Последняя группа бета-лактамовых антибиотиков карбапенемы. Представитель Имипенем в 2019 году проявлял высокий уровень чувствительности 100%, в 2020 году 92,9%, в 2021 году 81,2%, в 2022 году 90,3%. Данный антибиотик так же, как и все бета-лактамовые антибиотики имеет волнообразную чувствительность с колебаниями уменьшения и увеличения чувствительности.

В динамике изучение чувствительности аминогликозидов на примере Гентамицина у стафилококков, исследование показало следующие результаты: 2019 год – 93,8%, 2020 год – 88%, 2021 год – 85,7%, 2022 год – 90,6%; наблюдаем увеличение чувствительности по сравнению последних двух лет на 4,9%, что в данном случае может указывать на редкое применение антибиотиков этой группы в лечении перипротезных инфекций.

Ко-тримоксазол в тестировании чувствительности был использован только в 2021 и 2022 годах имеет достаточно высокий уровень чувствительности 93,3% и 85,5% соответственно, он может быть использован в качестве эмпирической терапии. Из группы макролидов был протестирован Азитромицин так же использованы в исследовании в 2021 и 2022 годы и имеет не устойчивый уровень чувствительности 75% и 90,9% соответственно.

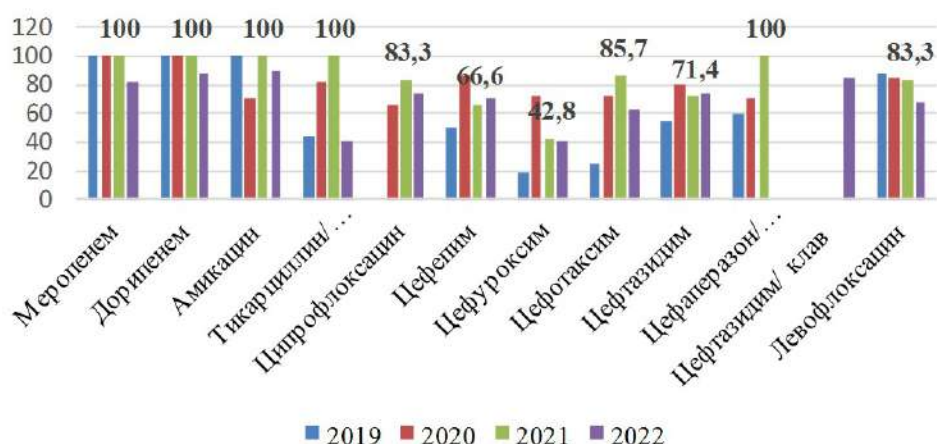


Рис. 3. Динамика чувствительности семейства Enterobacteriaceae 2019-2022 годы выделенных у пациентов с перипротезными инфекциями

Рассмотрим группу Enterobacteriaceae в отношении чувствительности к антибиотикам в динамике изученного периода. Тикарциллин/клавулоновая кислота (Тиментин) относится к группе пенициллин полусинтетический плюс бета-лактамаз ингибитор и проявил нестабильную чувствительность. Возможно, с небольшим и разным по количеству культур по годам, и имеет следующие значения чувствительности: 2019 год – 44%, 2020 год – 81,6%, 2021 год – 76%, 2022 год – 40%.

Цефалоспорины рассмотрим на примере цефуроксима, который относится ко II-го поколению и он обладал постоянно снижающейся чувствительностью: так в 2019 году она составляла 81,1%, 2020 году 71,4%, 2021 году 42,8% и 2022 году 40,8%, соответственно.

Цефотаксим является цефалоспорином III-го поколения, также является тестовым в отношении ESBL (образующих бета-лактамазы разрушающие бета-лактамовое кольцо антибиотиков). У этого антибиотика наблюдали волнообразную чувствительность в 2019 году 85%, 2020 году 71,4%, 2021 году 85,7%, 2022 году 62,2%. Исходя из полученных цифр можно предположить, что почти 40% микроорганизмов данной группы имели резистентность к бета-лактамовым антибиотикам.

Следующий представитель цефалоспорином III-го поколения – цефтазидим, у которого наблюдаем волнообразную чувствительность с большими колебаниями, что возможно связано с малой выборкой микроорганизмов с колебаниями 69,2%, 80%, 71,4%, 64,2%.

Комбинированные цефалоспорины – цефоперазон/сульбактам был использован в 2019 году и проявил чувствительность 60,1% и 2020 году 70,25. Цефтазидим с клавулоновой кислотой был использован в 2022 году и имел чувствительность 85,1%

Цефалоспорин IV поколения – цефепим имел волнообразную чувствительность с большим размахом чувствительности от 50% до 85,7%.

Группа карбапенемов представлена двумя представителями: меропенем, у которого три года (2019- 2021 годы) чувствительность было 100% и лишь в 2022 году она снизилась до 81,5%. Второй представитель данной группы Дорипенем имеет такую же тенденцию: первые три года имеет 100% чувствительность и в 2022 году она снижается до 88%.

Из группы аминогликозидов был протестирован Амикацин - волнообразно имел чувствительность в 2019 году и 2021 году 100%, в 2020 году 70% и в 2022 90%.

Группа фторхинолонов представлена двумя антибиотиками. Ципрофлоксацин имел следующую чувствительность: в 2020 году 66,6%, в 2021 году 83,3%, в 2022 году 74%. Левофлоксацин, второй представитель группы, проявил следующую чувствительность: 2019 год 87,5%, 2020 год 84,3%, 2021 год 83,3%, 2022 год 68%.

Рассмотрим динамику антибиотикочувствительности НГОБ за исследуемый период, представленную на рис. 4.

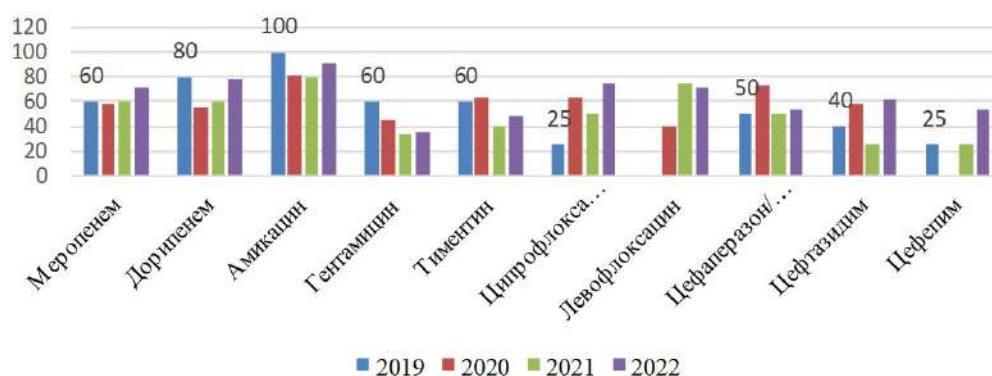


Рис. 4. Динамики чувствительности НГОБ 2019-2022 гг., выделенные у пациентов с перипротезными инфекциями

Изучение чувствительности данной группы выявило увеличение резистентности ко всем видам антибактериальных препаратов, но наблюдаем в 2022 году некоторое улучшение чувствительности, что, скорее всего, связано с большей выборкой микроорганизмов этой группы, это изменило статистические данные.

Стабильно самые высокие цифры чувствительности наблюдаем у амикацина, представителя аминогликозидов. В 2019 г. все выделенные штаммы имели 100% чувствительность, в 2020 и 2021 годах чувствительность снизилась до 80% и в 2022 году увеличилась до 91,1%.

Из всех бета-лактамных антибиотиков лучшую чувствительность проявили карбапенемы – Дорипенем и Меропенем. Дорипенем более новый антибиотик и к нему чувствительность несколько выше. Так, у дорипенема в 2019 году чувствительность была 80%, 2020 г. – 54,5%, 2021 г. – 60%, 2022 г. – 78,7%. Меропенем проявил чувствительность в стабильном значении 60% с незначительным колебанием в течение трех лет 2019-2021 гг. и в 2022 году 72,3%.

Группа фторхинолонов была изучена на двух представителях Ципрофлоксацин и Левофлоксацин. Около 10 лет назад и более некоторыми авторами был рекомендован Ципрофлоксацин при нозокомальных инфекциях, вызванных синегнойной палочкой, для лечения как препарат выбора, т.е. у него был высокий уровень чувствительности, чего нельзя сказать в данный период времени. В наших исследованиях в 2019 году – 25%, 2020 год – 63,2%, 2021 год – 50%, 2022 год – 74,7%; возможно, в условиях небольшой выборки группы НГОБ полученный результат чувствительности очень низкий, среднее значение за изучаемый период 52,2%. Если значение около 50%, данный препарат может быть применим в исключительных случаях после определения к нему чувствительности лабораторным методом. Второй препарат – левофлоксацин, исследовался три года, имел чувствительность в 2020 году 40%, 2021 году – 75% и прошлом (2022 г.) году 71,6%; среднее значение 62,2%, что недостаточно для препарата эмпирической терапии для назначения пациенту при поступлении в стационар до получения результата бактериологического исследования.

Последняя группа, которая проявила себе как наиболее слабая, используемых препаратов для получения результата чувствительности к НГОБ – это цефалоспорины три представителя: III – поколение представителей данной группы антибиотиков Цефтазидим, Цефаперазон/сульбактам и IV - поколение Цефепим. Цефтазидим все исследуемое время не превышал 62%, цифры имели тенденцию волнообразного течения. Цефаперазон сульбактамом, который является ингибитором лактамаз, тем не менее только в 2020 году препарат имеет чувствительность 73,3%, в трех остальных годах цифры чувствительности были в пределах 50-54,1%. Цефепим не был исследован только в 2020 году, при этом в 2019 и 2021 годах чувствительность к этому препарату была 25% и 2022 году при этом антибиотик имеет чувствительность 54,1%, что указывает на его сомнительное применение для лечения.

Таким образом, из 10 антибактериальных препаратов только два могут быть применимы для достижения эффекта от лечения: амикацин, дорипенем, и желательнее после получения результата микробиологического исследования, остальные имеют высокую резистентность.

### Заключение

Исходя из выше изложенного, исследованный биоматериал при подозрении на перипротезные инфекции, в 32-49% случаев был стерильным. В 2/3 от общего количества всех идентифицированных микроорганизмов были выделены стафилококки. Все выделенные стафилококки проявили 100% чувствительность к Ванкомицину и Линезолиду, что указывает на редкое применение в лечении данных антибиотиков. Группа микроорганизмов Enterobacteriaceae имела 100% чувствительность к карбапенемам только в 2019-2021 годы, в динамике четырех лет резистентность (наличие ESBL) выросла более чем на 20% и достигла почти 40%, что указывает на плохой прогноз в возможности лечения данной группы микроорганизмов. Штаммы, входящие в группу НГОБ, имеют хорошую чувствительность только по отношению к двум антибиотикам: Амикацин, Дорипенем, но при этом 100% чувствительность они не обладают.

### Литература (references)

1. Божкова С.А. Профиль резистентности возбудителей как основа выбора эффективного антибиотика при стафилококковых инфекциях протезированных суставов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т.15, №2. – С. 115-123. [Bozhkova S.A. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2013. – Т.15, N2. – P. 115-123. (in Russian)]
2. Винклер Т., Трампуш А., Ренц Н. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. – 2016. – №1. – С.33-45. [Vinkler T., Trampush A., Rents N. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2016. – N1. – P.33-45. (in Russian)]
3. Муравлев В.Ю., Куковенко Г.А., Елизаров П.М., Иваненко Л.Р. и др. Алгоритм первого этапа лечения поздней глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава // Травматология ортопедия России. – 2018. – №24(4). – С. 95-104. [Muravlev V.Yu., Kukovenko G.A., Elizarov P.M., Ivanenko L.R. *Travmatologiya ortopediya Rossii*. Traumatology Orthopedics of Russia. – 2018. – N24(4). – P. 95-104. (in Russian)]
4. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ. – М. – 2018-03 [Opredeleniye chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam. Klinicheskiye rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniya RF. – М. – 2018-03. (in Russian)]
5. Привольнев В.В., Родин А.В., Каракулина Е.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т.14, №2. – С. 118-131. [Privolnev V.V., Rodin A.V., Karakulina E.V. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2012. – V.14, N2. – P. 118-131. (in Russian)]
6. Розова Л.В., Годовых Н.В. Сравнительная характеристика видового состава микроорганизмов при хроническом посттравматическом и гематогенном остеомиелите // Гений Ортопедии. – 2014. – Т.2. – С. 56-59. [Rozova L.V., Godovykh N.V. *Genij Ortopedii*. Geniy Ortopedii. – 2014. – Т.2. – P. 56-59. (in Russian)]

7. Тихилов Р.М., Шубняков И.И., Коваленко А.Н. // Травматология и ортопедия России. – 2014. – № 2. – С. 5-13. [Tikhilov R.M., Shubnyakov I.I., A.N. Kovalenko A.N. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and orthopedics of Russia. – 2014. – N2. – P. 5-13. (in Russian)]
8. Akgün D. An often-unrecognized entity as cause of recurrent infection after successfully treated two-stage exchange arthroplasty: hematogenous infection // Archives of orthopedic and trauma surgery. – 2018. – V.138, N9. – P. 1199-1206.
9. Bigger J.W. Treatment of Staphylococcal infections with penicillin by intermittent sterilisation // Lancet. – 1944. – P. 497-500.
10. Colas S., Allalou A., Poichotte A. Exchangeable femoral neck (dual-modular) THA prostheses have poorer survivorship than other designs: a nationwide cohort of 324,108 patients // Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2017. – V.475, N8. – P. 2046-2059.
11. Corvec S., Portillo M.E., Pasticci B.M., Borens O., Trampuz A. Epidemiology and new Developments in the diagnosis of prosthetic joint infection // International Journal of Artificial Organs. – 2012. – V.35. – N10. – P. 923-934.
12. Fuchs M., Gallo J. Contamination of Irrigation Fluid During Primary Total Knee Arthroplasty // Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Global Research & Reviews. – 2018. – T.2. – N5. – P. 69.
13. Grammatopoulos G., Kendrick B., McNally M. et al. Outcome Following Debridement, Antibiotics, and Implant Retention in Hip Periprosthetic Joint Infection-An 18-Year Experience // Journal of Arthroplasty. – 2017. – V.32, N7. – P. 2248-2255.
14. Jhan S.W., Lu Y.D., Lee M.S. et al. The risk factors of failed reimplantation arthroplasty for periprosthetic hip infection // Musculoskeletal Disorders. – 2017. – V.18, N1. – P. 1-7.
15. Niemeläinen M.J., Mäkelä K.T., Robertsson O. et al. Different incidences of knee arthroplasty in the Nordic countries: a population-based study from the Nordic Arthroplasty Register Association // Acta Orthopaedica. – 2017. – V.88, N2. – P. 173-178.
16. Raja A.F., Furqan A., Inshad A.Kh. Antistaphylococcal and biofilm inhibitory activities of acetyl-11-keto- $\beta$ -boswellic acid from *Boswellia serrata* // BMC Microbiology. – 2011. – V.11. – P. 1-9.
17. Roth V.R., Mitchell R, Vachon J. et al. Periprosthetic infection following primary hip and knee arthroplasty: the impact of limiting the postoperative surveillance // Infection control & hospital epidemiology. – 2017. – T.38. – N2. – C. 147-153.
18. Son M.S., Lau E., Parvizi J. et al. What are the frequency, associated factors, and mortality of amputation and arthrodesis after a failed infected TKA? // Clinical Orthopaedics and Related Research®. – 2017. – T.475. – N.12. – C. 2905-2913.
19. Shahi A., Tan T.L., Chen A.F. In-hospital mortality in patients with periprosthetic joint infection // The Journal of Arthroplasty. – 2017. – T.32. – N3. – C. 948-952.
20. Zimmerli W., Trampuz A., Biomaterials-associated infection: a perspective from the clinic In: Biomaterials Associated Infection: Immunological Aspects and Antimicrobial Strategies. Moriarty.
21. Moriarty T.F., Zaaf S.A.J., Busscher H. Eds; Springer: NY, Heidelberg Dordrecht: London, ed 2013; P. 3-24.

### Информация об авторах

Плиски Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, заведующая бактериологической лабораторией, РГП на ПХВ «Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Батпеннова Н.Д» Министерства здравоохранения Республики Казахстан. E-mail: Pliska6363@mail.ru

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.03.2023

Принята к печати 15.06.2023

## ОБЗОРЫ

УДК 615.281.9:615.038

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.6 EDN: BKUPMV

**СОВРЕМЕННЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

© Усачева Н.Э., Новиков В.Е., Мякишева Т.В.

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

*Резюме*

**Цель.** Анализ результатов клинических исследований перспективных фармакологических соединений с противотуберкулезной активностью и возможных мишеней для их воздействия на возбудителя туберкулеза.

**Методика.** Сбор и оценка материалов научных исследований фармакологических соединений, обладающих противотуберкулезной активностью, находящихся по состоянию на апрель 2023 г. на стадии рандомизированных клинических исследований I и II фаз. В качестве источников информации использованы медицинские базы PubMed, Mendeley, а также сайт (newtbdugs.org) рабочей группы по созданию противотуберкулезных препаратов (ПТП) и реестр клинических исследований clinicaltrials.gov. Проведен анализ научных публикаций за последние пять лет (2018-2022 гг).

**Результаты.** Среди новых потенциальных лекарственных веществ с противотуберкулезной активностью выделено несколько перспективных соединений разного химического строения с высокой клинической эффективностью. Изучение их фармакодинамики показало, что наряду с известными механизмами подавления жизнедеятельности микобактерий (угнетение синтеза миколовых кислот, белка на рибосомах) некоторые соединения воздействуют на другие мишени. Так, производные диарилхинолина (ТВАJ-876, ТВАJ-587, ТВАJ-587) и производное имидазопиридина (Q203) блокируют энергетические процессы в микобактериальной клетке, производные имидазооксазола (деламанид и претоманид) подавляют синтез белков и липидов клеточной стенки, производное этилендиамина (SQ109) угнетает транспортный белок mMp13. Выделены соединения с иными перспективными механизмами противотуберкулезной активности: связывание с ДНК (Pyrifazimine), ингибирование катаболизма холестерина (GSK-286), ингибирование регулятора транскрипции EthR (BVL-GSK098). Такие соединения вызывают особый интерес, поскольку за счет оригинальности механизма к ним еще нет устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ), что делает их весьма перспективными для разработки новых ПТП. Внедрение в клиническую практику новых ПТП с иными в отличие от применяемых сегодня препаратов механизмами действия на возбудителя инфекции, будет способствовать повышению эффективности фармакотерапии туберкулеза, прежде всего, вызванного штаммами МБТ с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

**Заключение.** На разных стадиях клинических исследований находится ряд перспективных противотуберкулезных агентов, нацеленных на новые мишени в микобактериальной клетке. Новые механизмы действия разрабатываемых ПТП позволят преодолеть резистентность МБТ и повысить эффективность лечения туберкулезной инфекции, прежде всего, с лекарственной устойчивостью возбудителя. Одним из перспективных направлений разработки ПТП является создание препаратов, угнетающих процессы клеточного дыхания возбудителя. Среди кандидатов на роль ПТП имеются отечественные разработки – соединения SQ109 и Q203.

**Ключевые слова:** противотуберкулезные препараты, химиотерапия туберкулеза, производные диарилхинолина, бедаквилин, деламанид

## MODERN PHARMACOLOGICAL DEVELOPMENTS OF PROMISING ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

Usacheva N.E., Novikov V.E., Myakisheva T.V.

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

*Abstract*

**Objective.** Analysis of the results of clinical studies of promising pharmacological compounds with antitubercular activity and possible targets for their effect on the causative agent of tuberculosis.



**Results.** Collection and evaluation of materials of scientific studies of pharmacological compounds with antituberculosis activity, which, as of April 2023, are at the stage of randomized clinical trials of phases I and II. The medical databases PubMed, Mendeley, as well as the website (newtbdrugs.org) of the working group on the creation of anti-tuberculosis drugs (ATD) and the register of clinical trials – clinicaltrials.gov were used as sources of information. The analysis of scientific publications for the last five years (2018-2022) was carried out.

**Conclusion.** Among the new potential drugs with antitubercular activity, several promising compounds of different chemical structures with high clinical efficacy were identified. The study of their pharmacodynamics showed that along with the known mechanisms of suppression of the vital activity of mycobacteria (inhibition of the synthesis of mycolic acids, protein on ribosomes), some compounds affect other targets. Thus, diarylquinoline derivatives (TBAJ-876, TBAJ-587, TBAJ-587) and imidazopyridine derivative (Q203) block energy processes in the mycobacterial cell, imidazooxazole derivatives (delamanide and pretomanide) inhibit the synthesis of proteins and lipids of the cell wall, ethylenediamine derivative (SQ109) inhibits the transport protein mMpl3. Compounds with other promising mechanisms of anti-tuberculosis activity were identified: DNA binding (Pyrifazimine), inhibition of cholesterol catabolism (GSK-286), inhibition of the transcription regulator EthR (BVL-GSK098). Such compounds are of particular interest, because due to the originality of the mechanism, there are no resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT) to them yet, which makes them very promising for the development of new ATD. The introduction into clinical practice of new ATD with different mechanisms of action on the causative agent of infection, unlike the drugs used today, will contribute to improving the effectiveness of pharmacotherapy of tuberculosis, primarily caused by MBT strains with multiple and broad drug resistance.

**Keywords:** anti-tuberculosis drugs, tuberculosis chemotherapy, diarylquinoline derivatives, bedaquiline, delamanide

## Введение

В середине XX в. в медицинскую практику были внедрены эффективные против микобактерий туберкулеза (МБТ) лекарственные препараты – антибиотик стрептомицин, производные гидразиды изоникотиновой кислоты. Эффективность лечения туберкулезной инфекции существенно повысилась. Поиск и создание новых противотуберкулезных препаратов (ППП) успешно продолжался. Вскоре были открыты или «перепрофилированы» новые антибиотики и синтетические препараты, направленные на возбудителя инфекции. К концу XX века появилась надежда, что от туберкулеза (ТБ) возможно избавиться навсегда. Однако со временем МБТ выработала резистентность к имеющимся ППП, что привело к снижению эффективности химиотерапии ТБ вследствие развития множественной и широкой лекарственной устойчивости (МЛУ и ШЛУ, соответственно) возбудителя [6].

В ходе проведенных фармакоэпидемиологических исследований было установлено, что в последние годы основной причиной высоких показателей заболеваемости и смертности больных туберкулезом является МЛУ и ШЛУ микобактерий, в результате чего применяемая химиотерапия не дает желаемого эффекта и весьма затратна с точки зрения фармакоэкономики [4, 5, 7]. Эта ситуация требует разработки новых противотуберкулезных препаратов и поиска актуальных схем лечения ТБ [3, 20]. Рост показателей распространенности туберкулезной инфекции с МЛУ и ШЛУ МБТ свидетельствует о необходимости создания ППП с новыми оригинальными механизмами действия, чтобы формирование лекарственной устойчивости стало трудной либо невыполнимой задачей для возбудителя.

Цель исследования – анализ результатов клинических исследований перспективных фармакологических соединений с противотуберкулезной активностью и возможных мишеней для их воздействия на возбудителя туберкулеза.

## Методика

Проведены сбор и оценка материалов научных исследований, касающихся поиска, разработки и создания новых ППП. В качестве основных источников информации использовали медицинские базы PubMed, Mendeley, а также сайт рабочей группы по созданию ППП (newtbdrugs.org) и реестр клинических исследований clinicaltrials.gov [12, 29]. При проведении работы предпочтение отдавали научным публикациям за последние пять лет (2018-2022 гг), представленным на

английском языке. В настоящую обзорную статью включены результаты анализа материалов изучения фармакологических соединений, обладающих противотуберкулезной активностью и находящихся по состоянию на апрель 2023 г. на стадии рандомизированных клинических исследований (РКИ) I и II фаз.

В ходе проведенного анализа научных публикаций, содержащих результаты клинических исследований потенциальных лекарственных веществ с противотуберкулезной активностью, было выявлено несколько новых перспективных соединений разного химического строения с высокой клинической эффективностью. Изучение их фармакодинамики показало, что наряду с известными механизмами подавления жизнедеятельности МБТ (угнетение синтеза миколовых кислот, белка на рибосомах) некоторые из исследованных соединений воздействуют на другие мишени. Такие соединения вызывают особый интерес ученых и специалистов фтизиатрической службы, поскольку за счет оригинальности механизма действия к ним еще нет устойчивых штаммов МБТ, что делает их весьма перспективными для разработки новых ПТП. Согласно выявленным механизмам противотуберкулезной активности исследуемые соединения разного химического строения можно объединить в следующие группы: ингибиторы энергетических процессов в клетке, ингибиторы синтеза клеточной стенки, ингибиторы синтеза белка, соединения с иными механизмами действия на МБТ. Рассмотрим основные свойства и результаты клинических исследований перспективных соединений с противотуберкулезной активностью.

### **Ингибиторы энергетических процессов в клетке**

Производные диарилхинолина. Многие научные работы и клинические исследования посвящены изучению различных производных диарилхинолина. Столь пристальное внимание к соединениям данной химической группы не случайно. Оно объясняется успешным внедрением десять лет назад в клиническую практику нового ПТП под международным названием бедаквилин, который в 2012 году получил одобрение американского регулятора FDA (U.S. Food and Drug Administration). Это производное диарилхинолинов стало первым оригинальным противотуберкулезным препаратом, созданным за последние 40 лет. Препарат разработан и выпущен на фармацевтический рынок бельгийской фармацевтической компанией Janssen Research & Development, LLC и зарегистрирован под торговым наименованием Sirturo (Сиртуро). В России данное лекарственное средство зарегистрировано в 2013 г. [6].

Бедаквилин обладает новым механизмом действия, ранее не встречавшемся в группе ПТП. Препарат ингибирует аденозин-5'-трифосфат-синтазу (АТФ-синтазу), выполняющую ключевую роль в процессе клеточного дыхания. Вследствие угнетения работы фермента нарушается выработка энергии и микобактериальная клетка погибает. Бедаквилин сегодня рекомендован в составе режимов химиотерапии ТБ с МЛУ возбудителя. В одном из систематических обзоров продемонстрирована терапевтическая эффективность препарата у пациентов, инфицированных устойчивыми штаммами МБТ [28]. При его назначении отмечена высокая скорость конверсии мазка мокроты и низкие показатели смертности от ТБ. Однако выявлены и проблемные вопросы, связанные с применением бедаквилина. В связи с высокой липофильностью препарат имеет длительный период полувыведения и способен довольно долго оставаться в организме пациента. Кроме этого, фармакодинамическим недостатком бедаквилина является выраженная кардиотоксичность, проявляющаяся удлинением интервала QT за счет блокирования натриевых каналов и угнетением систолы желудочков сердца [28]. Подобная нежелательная реакция характерна для многих противомикробных препаратов (макролиды, фторхинолоны и др.) [1]. Клинические исследования терапевтической эффективности и безопасности бедаквилина продолжаются. Стало очевидным, что дальнейший поиск потенциальных кандидатов для разработки лекарственных средств с противотуберкулезной активностью, в первую очередь, стоит продолжить среди соединений производных диарилхинолинов и их аналогов. Проведенные исследования позволили выявить активное соединение под шифром TBAJ-876, являющееся производным бедаквилина – 3,5-диалкоксипиридин. TBAJ-876 демонстрирует низкую липофильность, не кумулирует и меньше угнетает систолу желудочков. В 2022 году завершена I фаза РКИ соединения TBAJ-876, в котором изучены его безопасность, переносимость и фармакокинетические параметры на 107 волонтерах (19-50 лет). Лекарственное вещество назначали перорально в виде таблеток и суспензии (дозы: 10, 25, 50, 100, 200, 400 мг). Отмечена его безопасность и хорошая переносимость. Предполагается дальнейшее исследование перспективного соединения TBAJ-876 на добровольцах с целью изучения возможных лекарственных взаимодействий [9, 26].

Другим перспективным представителем класса диарилхинолинов является соединение под шифром TBAJ-587. На этапе доклинических исследований оно показало высокую активность в отношении МБТ, в сравнении с бедаквилином. В конце 2020 г. приступили к I фазе РКИ TBAJ-587 с участием 106 добровольцев (18-64 года), которые принимают вещество перорально в форме



суспензии. В настоящее время исследование находится в активной фазе. По его завершении анализ полученных результатов позволит оценить безопасность данного вещества и целесообразность дальнейшего клинического изучения TBAJ-587 [26].

Еще один потенциальный кандидат на роль эффективного ПТП это структурный аналог бедаквилина, производное диарилпиридина под шифром WX-081 (sudaquidine). Данное соединение успешно прошло клиническое исследование антибактериальной активности, безопасности и переносимости. Нежелательные реакции, характерные для бедаквилина, у WX-081 сведены к минимуму [29]. В 2022 году была завершена II фаза РКИ соединения WX-081, проведенного с участием 99 пациентов (18-65 лет). Однако результаты этого РКИ еще не опубликованы.

*Производные имидазопиридина.* Способность нарушать клеточное дыхание МБТ и оказывать бактерицидное действие выявлена у некоторых производных имидазопиридина, например, у соединения под шифром Q203. Эффект соединения обусловлен воздействием на субъединицу цитохрома b (QcrB) комплекса цитохрома bc 1 (комплекс III) дыхательной цепи МБТ. Соединение Q203 (Telasebec) было разработано отечественной фармацевтической компанией «Инфектекс» и сегодня является первым среди производных имидазопиридина, завершившим II фазу РКИ (60 пациентов 18-65 лет). По результатам клинического исследования была установлена высокая терапевтическая эффективность и профиль безопасности соединения Q203 при приеме внутрь в дозах 100, 200, 300 мг [29]. Данное вещество можно рассматривать в качестве потенциального кандидата на создание современного отечественного ПТП.

### **Ингибиторы синтеза клеточной стенки**

*Производные имидазооксазола.* Научные исследования различных производных этой химической группы проводятся с конца XX века. В 2000 г появились публикации о серии соединений с противотуберкулезной активностью, содержащих ядро нитроимидазопирана. Так, сообщалось, что данный класс соединений после активации в организме подавляет синтез белков и липидов клеточной стенки МБТ, зависящих от коэнзима F420 [19]. В результате интенсивных доклинических исследований было выделено два перспективных новых соединения ОРС-67683 и РА-824. Они успешно прошли РКИ и к настоящему времени в ряде стран одобрено их клиническое применение под названиями деламанид и претоманид соответственно [24].

Первым в 2014 г появился деламанид. Этот оригинальный ПТП был разработан и зарегистрирован японской компанией Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Новый противотуберкулезный препарат является производным нитро-дигидро-имидазооксазола, с 2015 г он включен ВОЗ в перечень основных лекарственных средств для лечения ТБ. В мае 2020 г деламанид получил регистрационное удостоверение в России в качестве противотуберкулезного препарата для лечения у взрослых ТБ легких, вызванного МБТ с МЛУ [2]. Доказано бактерицидное действие деламанида на МБТ путем ингибирования синтеза компонентов бактериальной стенки – кетомиколовой и метоксимиколовой кислот [10]. При назначении деламанида больным с лекарственно-чувствительным ТБ бактериовыделение прекращалось в течение 14 дней, что сопоставимо с эталонным противотуберкулезным препаратом рифампицином. Деламанид оказывает бактерицидный эффект не только в отношении активных, но и «дремлющих» внутриклеточно локализованных МБТ, которые могут быть причиной рецидива ТБ легких [11, 16]. При лечении пациентов деламанидом отмечена высокая конверсия мазка мокроты и хорошая переносимость. Среди нежелательных эффектов регистрируются диспепсические расстройства и удлинение интервала QT. Возможность применения препарата в педиатрии требует более детального изучения, однако предварительные результаты демонстрируют хорошую переносимость. Тем не менее, официально, в числе противопоказаний для применения препарата отмечен детский возраст (до 18 лет) [23]. На отечественном фармацевтическом рынке препарат зарегистрирован в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой под торговым наименованием Дельтиба (Delytba).

Следующим соединением из этой группы, способным блокировать синтез клеточной стенки МБТ и последним из одобренных к применению в качестве ПТП, является претоманид (РА-824). Препарат относится к производным нитроимидазооксазина, разработан некоммерческой организацией «ТВ Alliance» и рекомендован для лечения ТБ у взрослых в режимах химиотерапии совместно с бедаквилином и линезолидом. Претоманид одобрен FDA в 2019 г. В Российской Федерации ПТП пока не зарегистрирован. По состоянию на март 2023 года для претоманида имеются данные 31 РКИ. Была отмечена высокая гепатотоксичность претоманида при его назначении с линезолидом. Режим химиотерапии с претоманидом, моксифлоксацином и

пиразинамидом показал высокую эффективность у пациентов с ТБ без лекарственной устойчивости возбудителя [21].

Претоманид по химической структуре является бициклическим нитроимидазолом с многокомпонентным механизмом действия. Препарат воздействует на несколько мишеней в бактериальной клетке. Он угнетает биосинтез миколовой кислоты за счет блокады окисления гидроксимиколата до кетомиколата, а также ингибирует дыхательную цепь МБТ, что связано с высвобождением оксида азота (NO). Претоманид, в отличие от существующих ПТП, проявляет бактерицидную активность в отношении как реплицирующихся (делящихся), так и статических (гипоксических) МБТ [27]. Микроматричный анализ фармакодинамики претоманида показал его воздействие на гены МБТ, ответственные за ингибирование миколовой кислоты клеточной стенки (подобно изониазиду) и за респираторное отравление (подобно цианидам) [25]. Ингибирование дыхательной цепи (респираторный комплекс) через высвобождение NO объясняет анаэробную активность претоманида в условиях гипоксии МБТ без репликации [30]. В ходе проведенных исследований установлена активность претоманида против широкой группы изолятов, в том числе против штаммов МБТ с моно- и множественной лекарственной устойчивостью, что, несомненно, обусловлено особенностями механизма действия данного соединения [3].

*Производные этилендиамина.* Производные этой группы угнетают синтез клеточной стенки МБТ. Механизм действия антибактериальных препаратов, связанный с ингибированием синтеза клеточной стенки, не является новым. Однако, вновь разрабатываемые потенциальные ПТП могут угнетать синтез клеточной стенки и жизнедеятельность МБТ, воздействуя на другие мишени [8]. Так, производное 1,2-этилендиамина под шифром SQ109 угнетает транспортный белок mPrp3, участвующий в переносе мономиколата. Это уникальный механизм действия, который отличает кандидата от других ПТП. Завершилась II фаза РКИ соединения SQ109. Вещество было назначено 90 пациентам (18-64 года) в дозе 150 мг перорально. Результаты исследования позволяют сделать вывод, что SQ109 обладает выраженной ингибирующей активностью в отношении МБТ и может быть использовано в качестве эффективного компонента режимов химиотерапии больных ТБ с МЛУ возбудителя [15]. Также стоит отметить, что представленный кандидат отечественного производства.

Следующие 4 потенциальных ПТП относятся к разным химическим производным (*карбостерила, бензотиазинона, азаиндола*), но обладают похожим механизмом действия, приводящим к нарушению синтеза клеточной стенки МБТ. Все они угнетают синтез D-арабинофуранозы клеточной стенки микобактерии путем ингибирования фермента декарпенилфосфорил-β-D-рибоза 2'-оксидазы (DprE1) [8]. Соединение под шифром OPC-167832 является производным 3,4-дигидрокарбостерила, способно воздействовать как на чувствительные, так и на устойчивые к ПТП штаммы МБТ. В настоящее время кандидат находится во II фазе РКИ, где оценивается его безопасность, переносимость и уточняются фармакокинетические параметры на 120 пациентах, которые принимают OPC-167832 перорально в дозах 10, 30, 90 мг. Рассматривается возможность включения вещества в схемы химиотерапии ТБ совместно с даламанидом и бедаквилином, что может сократить продолжительность лечения [22].

Представитель *производных бензотиазинонов* – соединение VTZ-043 показало превосходство по сравнению с изониазидом в схемах химиотерапии ТБ с сохраненной чувствительностью возбудителя. Прекращение бактериовыделения достоверно чаще прекращалось у пациентов, находящихся на режиме химиотерапии с VTZ-043. Клиническое исследование (II фаза) было проведено с участием 77 пациентов (18-64 года). VTZ-043 назначали перорально, разовая доза 250 мг [29]. Другим соединением этой химической группы является производное пиперазинобензотиазинона под шифром RVTZ-169 (Macozone, MCZ). На доклинических исследованиях был отмечен синергизм RVTZ-169 с бедаквилином и клофазимином. При назначении здоровым добровольцам (18-48 лет) в дозах 150, 300, 600 мг перорально показана безопасность и хорошая переносимость этого соединения [22].

Из производных *азаиндола* изучено соединение под шифром TBA-7371, подтверждена его эффективность и безопасность на 93 пациентах (18-60 лет) в рамках II фазы РКИ. Вещество назначали в дозах 100, 200, 400 мг в форме суспензии для приема внутрь. Схемы фармакотерапии с TBA-7371 сравнивали со стандартным режимом химиотерапии ТБ (изониазид, пиразинамид, рифампицин, этамбутол) [22]. Предполагается использование TBA-7371 в химиотерапии туберкулеза без лекарственной устойчивости возбудителя.

### **Ингибиторы синтеза белка**

Новые фармакологические вещества, угнетающие синтез белка в клетке МБТ, представлены 4 кандидатами: Sutezolid (PNU-100480 или PF-02341272), TBI-223, Delpazolid (LCB01-0371), GSK 3036656.

*Производные оксазолидинона.* Первый представитель оксазолидинонов (препарат линезолид) более 2-х десятков лет применяется в медицинской практике при бактериальных инфекциях, а в последнее время его стали использовать в лечении ТБ с лекарственной устойчивостью МБТ. Однако при применении линезолида могут развиваться нежелательные эффекты, проявляющиеся митохондриальной токсичностью и серотониновым синдромом. Поэтому дальнейший поиск эффективных соединений среди этой группы производных был продолжен, в результате чего выявлены 3 потенциальных ПТП, ингибирующих синтез белка на уровне рибосом (связывание с субъединицей 23S). Так, соединение PNU-100480 проходит II фазу РКИ, где применяется в схемах лечения ТБ вместе с бедаквилином, деламаидом и моксифлоксацином. В исследовании участвуют 75 пациентов (18-65 лет), которые принимают вещество перорально в дозах 600, 800, 1200 мг 2 раза в сутки [29]. Заменить линезолид в схемах химиотерапии ТБ может другое соединение оксазолидинона под шифром TBI-223. Результаты доклинических исследований показали его эффективность против штаммов МБТ без лекарственной устойчивости, а также с МЛУ. К настоящему моменту завершена I фаза РКИ для TBI-223 (28 здоровых добровольцев 19-50 лет). При пероральном способе введения (1800, 2400, 3000 мг) вещество показало высокую биодоступность. Еще одно соединение этой химической группы под шифром LCB01-0371 (Delpazolid) находится во II фазе РКИ с участием 76 пациентов (18-65 лет). Его используют в составе режима химиотерапии ТБ с бедаквилином, деламаидом и моксифлоксацином в дозах 400, 800, 1200 мг перорально. Показано, что Delpazolid проявляет меньшую токсичность по сравнению с линезолидом [13, 18].

*Производные окскарбола.* Нарушить синтез белка возможно путем ингибирования синтетазы лейцил-тРНК – фермента, катализирующего связывание аминокислоты с тРНК перед встраиванием последней в синтезируемый белок [8]. Указанный механизм действия характерен для производного окскарбола под шифром GSK 3036656. Представитель окскарболов в исследованиях проявил большую активность против штаммов МБТ с сохраненной чувствительностью по сравнению со стандартной терапией. В рамках II фазы РКИ GSK 3036656 назначали пациентам (76 человек 18-65 лет) в капсулах 1, 5, 25 мг [29].

### **Другие механизмы действия потенциальных ПТП**

Среди исследуемых сегодня новых молекул потенциальных ПТП можно выделить соединения с иными перспективными механизмами противотуберкулезной активности. Например, связывание с ДНК (соединение TBI-166 или Pyrifazimine), ингибирование катаболизма холестерина (соединение GSK-286), ингибирование регулятора транскрипции EthR (соединение BVL-GSK098).

*Производные риминофеназина.* Соединение из группы риминофеназиновых производных под шифром TBI-166 (Pyrifazimine) является аналогом препарата клофазимин, используемого для лечения пациентов с лепрой. Сегодня клофазимин «перепрофилирован» в ПТП и используется в лечении ТБ с МЛУ возбудителя. Структурный аналог клофазимина TBI-166 (Pyrifazimine) предложен к лечению пациентов с ТБ органов дыхания. Точные механизмы действия производных риминофеназина неизвестны. Предполагается их связывание с ДНК микобактерий. Для клофазимина установлено взаимодействие с мембранными фосфолипидами, что приводит к дисфункции мембран. Возможно вмешательство в клеточный энергетический метаболизм и нарушение выработки АТФ. Соединение TBI-166 находится на II фазе РКИ, где изучают его применение как в режиме монотерапии, так и совместно с пиразинамидом и бедаквилином на 56 пациентах (18-65 лет) [14, 29].

*Производные пиперидинилпиримидина.* Соединение под шифром GSK 286 обладает совершенно новым для ПТП механизмом действия, связанным с угнетением катаболизма микобактериального холестерина. Предполагается, что поглощение и утилизация холестерина необходимы для выживания возбудителя инфекции в организме человека. GSK-286 селективно поражает внутриклеточных *Mycobacterium Tuberculosis* [17]. Первое клиническое исследование данного соединения с участием здоровых людей (120 человек 18-60 лет) началось еще в 2020 г и продолжается до настоящего времени. Рассматривается возможность включения GSK 286 в схемы лечения ТБ с МЛУ и ШЛУ возбудителя для уменьшения продолжительности лечения [29].

*Производные амидопиперидина.* К этому классу производных относится соединение BVL-GSK098. Оно выступает в роли фармакологического бустера и позволяет преодолеть развитие резистентности к этионамиду. Достигается это благодаря ингибированию регулятора

транскрипции (EthR), участвующего в инактивации этионамида. BVL-GSK098 назначается в форме капсул. В настоящее время идет набор пациентов во II фазу РКИ этого соединения [8, 29]. Предполагается разработка BVL-GSK098 в комбинации с этионамидом/протионамидом в качестве перорального средства для лечения туберкулеза легких. Такая комбинация может использоваться как лекарственное средство первого ряда против МБТ. Блокада регулятора транскрипции (EthR) в бактериальной клетке - это новое направление в фармацевтической разработке современных ПТП.

## Заключение

В настоящее время на разных стадиях клинических исследований находится ряд перспективных противотуберкулезных агентов, нацеленных на новые мишени в микобактериальной клетке. Новые механизмы действия разрабатываемых ПТП позволяют преодолеть резистентность МБТ и повысить эффективность лечения туберкулезной инфекции, прежде всего, с лекарственной устойчивостью возбудителя. В ряду исследуемых перспективных соединений имеются вещества разного химического строения (производные диарилхинолина, имидазопиридина, имидазооксазола, этилендиамина, риминофеназина, амидопиперидина и др.). Одним из перспективных направлений разработки эффективных ПТП является создание препаратов, угнетающих процессы клеточного дыхания возбудителя. Среди потенциальных кандидатов на роль ПТП имеются и отечественные разработки – соединения SQ109 и Q203. Таким образом, в обозримом будущем в клиническую практику может быть внедрено достаточное количество новых ПТП. Новые соединения вызывают особый интерес ученых и специалистов фтизиатрической службы своей научно-практической значимостью, поскольку за счет оригинальности механизмов антибактериального действия к ним еще нет устойчивых штаммов МБТ. Внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств с иными в отличие от применяемых сегодня ПТП механизмами действия на возбудителя инфекции, будет способствовать повышению эффективности фармакотерапии туберкулеза, в том числе, вызванного штаммами МБТ с МЛУ и ШЛУ.

## Литература (references)

1. Данилов А.И., Новиков В.Е., Козлов С.Н. и др. Кардиотоксичность противомикробных лекарственных средств: состояние проблемы и пути решения // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2022. – Т.85, №12. – С. 42-48. [Danilov A.I., Novikov V.E., Kozlov S.N. i dr. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. Experimental and clinical pharmacology. – 2022. – V.85, N12. – P. 42-48. (in Russian)]
2. Зими́на В.Н., Викторова И.Б. Деламанид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т.99, №2. – С. 58-66. [Zimina V.N., Viktorova I.B. *Tuberkulez i bolezni legkix*. Tuberculosis and lung diseases. – 2021. – V.99, N2. – P. 58-66.]
3. Кукури́ка А.В. Претоманид: клинические испытания и перспективы применения в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т.99, №6. – С. 54-60. [Kukurika A.V. *Tuberkulez i bolezni legkix*. Tuberculosis and lung diseases. – 2021. – V.99, N6. – P. 54-60.]
4. Новиков В.Е., Усачева Н.Э., Мякишева Т.В., Трун Е.В. Фармакоэпидемиологический анализ превентивной химиотерапии детей из очагов туберкулезной инфекции // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т.84, №4. – С. 19-23. [Novikov V.E., Usacheva N.E., Myakisheva T.V., Trun E.V. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*. Experimental and clinical pharmacology. – 2021. – V.84, N4. – P. 19-23. (in Russian)]
5. Новиков В.Е., Усачева Н.Э., Понамарева Н.С., Мякишева Т.В. Фармакоэкономические аспекты химиотерапии детей из групп высокого риска заболевания туберкулезом // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2021. – Т.19, №2. – С. 229-235. [Novikov V.E., Usacheva N.E., Ponomareva N.S., Myakisheva T.V. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2021. – V.19, N2. – P. 229-235. (in Russian)]
6. Усачева Н.Э., Новиков В.Е., Мякишева Т.В. и др. Структурные изменения российского фармацевтического рынка противотуберкулезных препаратов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2020. – Т.18, №3. – С. 245-254. [Usacheva N.E., Novikov V.E., Myakisheva T.V. i dr. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. – 2020. – V.18, N3. – P. 245-254. (in Russian)]
7. Усачева Н.Э., Новиков В.Е., Мякишева Т.В., Понамарева Н.С. Эпидемиологические особенности туберкулезной инфекции среди детского населения // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, №1. – С. 94-100. [Usacheva N.E., Novikov V.E., Myakisheva T.V.,

- Ponamareva N.S. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2021. – V.20, N1. – P. 94-100. (in Russian)]
8. Abushaheen M.A., Muzaheed Fatani A.J., Alosaimi M., et al. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance // *Disease-a-month: DM*. – 2020. – V.66, N6. – P. 100971.
  9. Almeida D., Converse P.J., Li S.Y. et al. Comparative Efficacy of the Novel Diarylquinoline TBAJ-876 and Bedaquiline against a Resistant Rv0678 Mutant in a Mouse Model of Tuberculosis // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2021. – V.65, N12. – P. e0141221.
  10. Barry P.J., O'Connor T.M. Novel agents in the management of Mycobacterium tuberculosis disease // *Current Medicinal Chemistry*. – 2007. – V.14, N18. – P. 2000-2008. doi:10.2174/092986707781368496
  11. Blair H.A., Scott L.J. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Drugs*. – 2015. – V.75, N1. – P. 91-100.
  12. *ClinicalTrials*. – <https://beta.clinicaltrials.gov>.
  13. Jiang J., Liu Y., Liu X. et al. Simultaneous determination of a novel oxazolidinone anti-tuberculosis OTB-658 and its metabolites in monkey blood by LC-MS/MS // *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. – 2021. – V.1167. – P. 122552.
  14. Kim S., Louie A., Drusano G.L. et al. Evaluating the effect of clofazimine against Mycobacterium tuberculosis given alone or in combination with pretomanid, bedaquiline or linezolid // *International journal of antimicrobial agents*. – 2022. – V.59, N2. – P. 106509.
  15. Li W., Sanchez-Hidalgo A., Jones V. et al. Synergistic Interactions of MmpL3 Inhibitors with Antitubercular Compounds In Vitro // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2017. – V.61, N4. – P. e02399-16.
  16. Li Y., Sun F., Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging // *Drug Development Research*. – 2019. – V.80, N1. – P. 98-105.
  17. Li X., Hernandez V., Fernando L., Rock F.L. et al. Discovery of a Potent and Specific M. tuberculosis Leucyl-tRNA Synthetase Inhibitor: (S)-3-(Aminomethyl)-4-chloro-7-(2-hydroxyethoxy) benzo [c] [1, 2] oxaborol-1 (3 H)-ol (GSK656) // *Journal of medicinal chemistry*. – 2017. – V.60, N19. – C. 8011-8026.
  18. Liu H., Zhu H., Fu L. et al. Efficacy of Replacing Linezolid with OTB-658 in Anti-Tuberculosis Regimens in Murine Models // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2023. – V.67, N2. – P. e0139922.
  19. Mashalidis E.H. Molecular insights into the binding of coenzyme F420 to the conserved protein Rv1155 from Mycobacterium tuberculosis // *Protein Science*. – 2015. – V.24, N5. – P. 729-740.
  20. Novikov V.E., Usacheva N.E., Myakisheva T.V. Modern approaches to pharmacotherapy of tuberculosis infection in children // *Research Results in Pharmacology*. – 2021. – V.7, N4. – P. 47-53.
  21. Provisional CDC Guidance for the Use of Pretomanid as part of a Regimen [Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid (BPAL)] to Treat Drug-Resistant Tuberculosis Disease. – <https://www.cdc.gov/tb/topic/drtb/bpal/default.htm#print>
  22. Robertson G.T., Ramey M.E., Massoudi L.M. et al. Comparative analysis of pharmacodynamics in the C3HeB/FeJ mouse tuberculosis model for DprE1 inhibitors TBA-7371, PBTZ169, and OPC-167832 // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2021. – V.65. – P. e00583-21.
  23. Ryan N. J., Lo J. H. Delamanid: First Global Approval // *Drugs*. – 2014. – V.74, N9. – P. 1041-1045.
  24. Showalter H.D. Recent Progress in the Discovery and Development of 2-Nitroimidazooxazines and 6-Nitroimidazooxazoles to Treat Tuberculosis and Neglected Tropical Diseases // *Molecules*. – 2020 – V.25, N18. – P. 4137.
  25. Singh R., Manjunatha U., Boshoff H.I. PA-824 kills nonreplicating Mycobacterium tuberculosis by intracellular NO release // *Science*. – 2008 – V.322 – P. 1392-1395.
  26. Sutherland H.S., Tong A.S.T., Choi P.J. et al. 3,5-Dialkoxyppyridine analogues of bedaquiline are potent antituberculosis agents with minimal inhibition of the hERG channel // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2019. – V.27, N7. – P. 1292-1307.
  27. Thompson A.M. Antitubercular Nitroimidazoles Revisited: Synthesis and Activity of the Authentic 3-Nitro Isomer of Pretomanid // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. – 2017 – V.8, N12 – P. 1275-1280.
  28. Wang M.G., Wu S.Q., He J.Q. Efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *BMC infectious diseases*. – 2021. – V.21, N1. – P. 970.
  29. Working group on new TB drugs. – <https://www.newtbdrugs.org>.
  30. Zhang F., Li S., Wen S. et al. Comparison of in vitro Susceptibility of Mycobacteria Against PA-824 to Identify Key Residues of Ddn, the Deazoflavin-Dependent Nitroreductase from Mycobacterium tuberculosis // *Infection and Drug Resistance*. – 2020 – V.13 – P. 815-822.

### Информация об авторах

Усачева Наталья Эдуардовна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nusacheva951@gmail.com

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

*Мякишева Татьяна Владимировна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pulmonol@smolgm.ru

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

Поступила 02.05.2023

Принята к печати 15.06.2023

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

УДК 616.12-005.4:618.173

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.7 EDN: BNWVIV

**ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У ЖЕНЩИН С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ**

© Царёва В.М., Осипова М.С., Евсеев А.В., Царёв С.А., Иванишкина Е.В.

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

*Резюме*

**Цель.** Оценить вегетативную регуляцию сердечной деятельности у женщин с ишемической болезнью сердца и пароксизмальной фибрилляцией предсердий в постменопаузе.

**Методика.** В исследовании приняли участие 88 пациенток с ишемической болезнью сердца (ИБС) и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) (I группа) и 35 женщин с ИБС без аритмии (II группа). Пациентки I группы были разделены на 2 подгруппы: 1А – у которых сохранялся синусовый ритм в течение 6 месяцев наблюдения (n=38); 1Б – которые имели пароксизм(ы) ФП за этот период времени (n=50). Всем пациентам проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ («Миокар-Холтер», Россия). Оценивались следующие показатели: SDNN, SDANN, PN50%, RMSSD. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10,0.

**Результаты.** Суммарный эффект вегетативной регуляции (SDNN) в I группе был достоверно снижен на 12,5 мс (p<0,05) по сравнению со II группой. В I группе почти половина пациенток (47,7%) имели SDNN в диапазоне от 120 до 130 мс. Женщины с SDNN <120 мс значимо чаще (на 18,2%) встречались в группе с ФП (p<0,005 по двустороннему критерию Фишера). При этом пациентки с SDNN 120-130 мс регистрировались в обеих группах без достоверных различий ( $\chi^2=0,23$ ; p=0,6). Женщины с SDNN >130 мс чаще (на 23%) были во II группе ( $\chi^2=6,4$ ; p=0,012). Величина SDNN<120 мс чаще (на 24,2%) встречалась в подгруппе пациенток, которые имели пароксизмы ФП в течение 6 месяцев наблюдения по сравнению с альтернативной группой ( $\chi^2=4,97$  с поправкой Йетса; p=0,026). Значения SDNN>130 мс достоверно чаще (на 24,8%) встречались в группе женщин, которые сохраняли синусовый ритм в течение 6 месяцев ( $\chi^2=6,2$  с поправкой Йетса; p=0,013).

**Заключение.** У женщин с ИБС в постменопаузе вероятность развития пароксизмальной ФП в 3,25 раз выше, а шансы развития рецидивов данной аритмии в течение 6 месяцев в 3,6 раза выше при величине SDNN<120 мс.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, фибрилляции предсердий, постменопауза, вариабельность сердечного ритма

**PECULIARITIES OF AUTONOMIC REGULATION OF CARDIAC ACTIVITY IN WOMEN WITH CORONARY HEART DISEASE AND PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION**

Tsareva V.M., Osipova M.S., Evseev A.V., Tsarev S.A., Ivanishkina E.V.

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

*Abstract*

**Objective.** To assess autonomic regulation of cardiac activity in women with coronary heart disease and paroxysmal atrial fibrillation in postmenopause.

**Methods.** The study involved 88 patients with coronary heart disease (CHD) and paroxysmal atrial fibrillation (AF) (Group I) and 35 women with CHD without arrhythmia (Group II). Group I was divided into 2 subgroups: 1A – who maintained sinus rhythm during 6 months of follow-up (n=38); 1B – who had

paroxysm(s) of AF during this time period (n=50). All patients underwent Holter ECG monitoring ("Myocard-Holter", Russia). The following parameters were assessed: SDNN, SDANN, PN50%, RMSSD. Data were statistically processed using STATISTICA 10.0 software package.

**Results.** The total effect of autonomic regulation (SDNN) in group I was significantly reduced by 12.5 ms ( $p < 0.05$ ) compared to group II. In group I, almost half of the patients (47.7%) had SDN in the range from 120 to 130 ms. Women with SDNN  $< 120$  ms were significantly more common (by 18.2%) in the group with AF ( $p < 0.005$  according to the bilateral Fisher criterion). At the same time, patients with SDNN 120-130 ms were registered in both groups without significant differences ( $\chi^2 = 0.23$ ;  $p = 0.6$ ). Women with SDNN  $> 130$  ms were more likely (by 23%) to be in group II ( $\chi^2 = 6.4$ ;  $p = 0.012$ ). The value of SDNN  $< 120$  ms was more common (by 24.2%) in the subgroup of patients who had AF paroxysms during 6 months of follow-up compared with the alternative group ( $\chi^2 = 4.97$  with Yates correction;  $p = 0.026$ ). SDNN values  $> 130$  ms were significantly more common (by 24.8%) in the group of women who maintained a sinus rhythm for 6 months ( $\chi^2 = 6.2$  with Yates correction;  $p = 0.013$ ).

**Conclusion.** Women with postmenopausal CHD are 3.25 times more likely to have paroxysmal AF and 3.6 times more likely to have recurrent AF within 6 months with SDNN  $< 120$  ms.

*Keywords:* coronary heart disease, atrial fibrillation, postmenopause, heart rate variability

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующую позицию среди сердечно-сосудистой патологии. Все чаще ИБС осложняется развитием фибрилляции предсердий (ФП), которая является наиболее частым нарушением ритма сердца [14]. Прогнозируется дальнейшее увеличение распространенности ФП примерно в 2,3 раза [8]. ФП оказывает отрицательное влияние на качество жизни, особенно у женщин [14]. У 70% обследованных отмечался высокий риск тромбоэмболических осложнений (ТЭО) – средний балл по шкале CHA2DS2VASc составил  $3,7 \pm 1,2$ . При этом риск ТЭО был выше у женщин в сравнении с мужчинами [3].

ИБС у женщин до наступления менопаузы встречается реже, чем у мужчин того же возраста, но с наступлением менопаузы значительно возрастает. Для женщин постменопаузального периода с ИБС и желудочковыми аритмиями характерна большая частота неизменных коронарных артерий [13]. Такое резкое увеличение частоты развития ИБС в постменопаузальном периоде говорит о том, что половые гормоны оказывают протективное действие на сосудистую стенку, кардиомиоциты и препятствует в целом развитию сердечно-сосудистой патологии [19].

ИБС часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ). Влияние на риск возникновения ФП у больных с ИБС и АГ оказывает состояние вегетативной нервной системы (ВНС) [5]. При ИБС происходит существенная перестройка автономной нервной системы сердца, что связано с анатомическими и с функциональными сдвигами. Это ведет к нарушению как симпатических, так и парасимпатических регуляторных влияний. Особого внимания заслуживает активация симпатoadреналовой системы и снижение активности парасимпатического отдела ВНС, связанные с развитием общего адаптационного синдрома, и со значительной структурной перестройкой миокарда. Это обуславливает рост электрической нестабильности миокарда, и, как следствие, развитие угрожающих жизни нарушений ритма сердца. С другой стороны, изменения структуры миокарда органической природы, в свою очередь, оказывают значимое влияние на регуляторные процессы автономной нервной системы [18].

Значение стандартного отклонения средней всех синусовых интервалов R-R за 24 ч. (SDNN) менее 50 мс или индекс вариабельности менее 15 свидетельствует о высоком риске развития желудочковой тахикардии и аритмической смерти [6].

Большое количество многоцентровых контролируемых исследований в кардиологии проводились в мужской (с учётом относительно более ранней заболеваемости и смертности) или смешанной популяциях. В последнее время растет интерес к проблемам женского здоровья, поддержания их здоровья и качества жизни, поэтому всё больше научных работ, исследований посвящено гендерным различиям. Изучение предикторов, способствующих развитию ФП, по-прежнему является актуальной задачей современной кардиологии.

Цель исследования – оценить вегетативную регуляцию сердечной деятельности у женщин с ишемической болезнью сердца и пароксизмальной фибрилляцией предсердий в постменопаузе.



## Методика

В исследование включено 123 женщины, находящиеся в постменопаузальном периоде, с хроническими формами ИБС. Из них 88 женщин с ИБС и пароксизмальной формой ФП (I группа или основная) и 35 пациенток с ИБС без ФП (II группа или сравнения). Наличие ИБС подтверждалось: клинико-anamnestическими данными, документированным перенесенным ИМ, результатами коронароангиографии, положительными результатами нагрузочных проб. Пароксизмальная ФП подтверждалась данными ЭКГ, ХМ ЭКГ, выписными эпикризами.

Средний возраст пациенток составил  $69,2 \pm 8,2$  лет в I группе и  $68,7 \pm 7,6$  лет во II группе ( $p < 0,05$ ). Длительность менопаузы –  $14,7 [9; 21]$  и  $14,4 [8; 19]$  лет в анализируемых группах. АГ была у 95,5% и 91,4% пациенток соответственно. Инфаркт миокарда был в анамнезе у 38,6% женщин основной группы и 34,3 % пациенток группы сравнения, тогда как стабильная стенокардия напряжения у 61,4 и 65,7% соответственно.

Критерии исключения: острые формы ИБС; гемодинамически значимые пороки сердца; наличие острых или обострение хронических заболеваний; дыхательная, почечная и печёночная недостаточности, ХСН IIБ и III стадии; наличие аутоиммунных, онкологических заболеваний; сахарный диабет и другие заболевания эндокринной системы. В исследование не включались пациентки со следующими нарушениями ритма и проводимости: атриоventрикулярные блокады, блокады ножек пучка Гиса, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, синдром слабости синусового узла и др.; наличием электрокардиостимулятора. Отказ от участия в исследовании также был критерием исключения.

В течение 6 месяцев проводилось наблюдение за больными основной группы: 1 раз в месяц визит или телефонный звонок. После окончания периода наблюдения пациенток разделили на 2 подгруппы: IA – женщины, у которых сохранялся синусовый ритм в течение 6 месяцев наблюдения ( $n=38$ ); IB – которые имели пароксизм(ы) ФП за этот период времени ( $n=50$ ).

Всем пациенткам проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ («Миокард -Холтер», Россия). Исследование выполнялось на синусовом ритме в межприступный период. Оценка вариабельности сердечного ритма осуществлялась автоматически. Для оценки вегетативной регуляции сердечной деятельности применялся временной анализ вариабельности сердечного ритма (BCP). Определялись следующие показатели: SDNN (мс) – стандартное отклонение от средней длительности всех синусовых интервалов RR, которое отражает суммарный эффект вегетативной регуляции; SDANN (мс) – стандартное отклонение усредненных за 5-минутные интервалы времени значений интервала RR, позволяющее оценить изменения ЧСС циклически с периодом более 5 минут; PNN50 (%) – доля соседних синусовых интервалов RR, которые отличаются более чем на 50 мс (это показатель степени преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим); RMSSD (мс) – квадратный корень суммы разностей между продолжительностью последовательных синусовых интервалов RR, характеризующий активность парасимпатического звена вегетативной регуляции. Основной вектор оценки лежит в двух полярных направлениях: увеличение параметров временного анализа BCP связано с усилением парасимпатических влияний, а снижение – с активацией симпатического тонуса.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10,0 с использованием стандартных алгоритмов вариационной статистики. Числовые данные представлены в форме среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) в случае нормального распределения и в виде медианы и интерквартильного размаха ( $Me$  (25-75%)) для признаков с распределением, отличным от нормального. Достоверной считалась разница при уровне  $p < 0,05$ . Оценка статистической значимости качественных учетных признаков производилась расчетом критерия  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса и двустороннего критерия Фишера. Для определения силы ассоциации были рассчитаны таблицы сопряженности. Анализ влияния фактора осуществлялся методом расчета отношения шансов (OR) и его доверительного интервала (ДИ).

## Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования проанализирована вариабельность сердечного ритма у больных ИБС с пароксизмальной ФП (I группа) и пациентками с ИБС без ФП (II группа) (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют, что у женщин с ИБС и пароксизмальной фибрилляцией предсердий суммарный эффект вегетативной регуляции (SDNN) достоверно снижен на 12,5 мс (9,4%) ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой пациенток с ИБС, не имеющих данной аритмии. Показатель SDANN, позволяющей оценить изменения ЧСС циклически более 5 минут, так же был снижен на 8,4 мс (7,3%) у женщин с фибрилляцией предсердий в сравнении с пациентками II

группы, однако, различие было статистически незначимо. Показатели PNN 50, RMSSD, отражающие активность парасимпатического звена, достоверно не различались между группами.

Таблица 1. Показатели вариабельности сердечного ритма (BCP) у женщин с ИБС и фибрилляцией предсердий (ФП) и ИБС без ФП (M±SD); (Me P25; P75)

Показатели	I группа, n=88	II группа, n=35	p
SDNN, мс	121,8(108;134)	134,3(114;153)	p<0,05
SDANN, мс	117,2(96;131)	125,6(112;138)	p>0,05
PNN 50, %	6,5±1,2	7,2±1,5	p>0,05
RMSSD, мс	34,1±7,8	37,8±6,4	p>0,05

Таким образом, наиболее выраженный вегетативный дисбаланс выявляется в группе женщин с ИБС и пароксизмальной ФП, что проявляется в снижении общей вариабельности сердечного ритма, связанное с активацией симпатического тонуса.

Существуют клинические исследования, подтверждающие, что ВНС играет важную роль в развитии ФП. Однако, результаты имеют противоречивый характер. Имеются работы, в которых полученные авторами результаты согласуются с нашими данными. Активация симпатического отдела ВНС является ведущим патогенетическим механизмом возникновения пароксизмов ФП у больных ИБС и АГ [16]. У больных с ИБС, ФП вариабельность сердечного ритма была ниже (снижение SDNN) по сравнению со здоровыми людьми. А при сочетании ИБС, АГ и ФП сердечная вариабельность была еще более снижена [11]. Однако данное исследование было выполнено на смешанной популяции (мужчины и женщины).

Полученные нами данные частично согласуются с результатами исследования А.А. Абрамовой (2009), в котором у больных с рецидивирующей формой ФП в межприступный период наблюдались достоверно более низкие показатели общей вариабельности ритма сердца (SDNN, SDANN) по сравнению с больными без ФП. При этом была установлена связь частоты пароксизмов, семейного анамнеза и гипертрофии левого желудочка со снижением тонуса парасимпатического отдела ВНС. Терапия β-адреноблокаторами у больных с рецидивирующей ФП по поводу сочетанной патологии (ИБС и АГ) способствовала увеличению общей ВСР и, в частности, увеличению тонуса парасимпатического отдела [1]. Данное исследование также выполнялось в смешанной группе без учета гендерных особенностей. В тоже время, в работе Kim S.H. et al (2022) приводятся данные, что риск развития ФП увеличивается при активации парасимпатической ВНС (пороговые значения для HF 11,1, rMSSD 29,5 мс, pNN50 7,0%) [17].

Существуют работы, посвященные изучению вегетативной сердечной деятельности у больных ИБС, АГ, ХСН без ФП. Так в работе М.З. Буй (2013) у больных ИБС, осложненной ХСН, наблюдается гиперактивация симпатической нервной системы на фоне подавления активности парасимпатического звена ВНС (повышение LF/HF до 2,5 и снижение SDNNi до 39,1 мс) [2].

T.G. Farell et al установил, что у пациентов перенесших инфаркт миокарда ВСР является предиктором внезапной сердечной смерти и аритмических событий. Авторы показали, что относительный риск внезапной смерти был в 7 раз выше у постинфарктных пациентов с низкой ВСР и выявили, что ВСР была более значимо связана с последующими аритмическими событиями [15]. Известно, что нарушение вегетативного баланса может спровоцировать развитие прогностически неблагоприятных желудочковых нарушений ритма. Для женщин с АГ и угрожаемыми желудочковыми аритмиями характерно более выраженное повышение симпатического воздействия на сердечный ритм [12].

Учитывая полученные данные (достоверные различия по показателю SDNN), мы разделили I и II группу пациенток на 3 подгруппы в зависимости от величины SDNN. В подгруппу с SDNN <120 мс вошли 26 женщин с ФП и 4 пациентки без аритмии. Подгруппу с SDNN 120-130 мс составили 42 больных I группы и 15 пациенток II группы. Величина SDNN >130 мс регистрировалась у 20 и 16 женщин соответственно. Полученные результаты представлены на рис. 1.

Полученные результаты свидетельствуют, что в I группе почти половина пациенток (47,7%) имели SDNN в диапазоне от 120 до 130 мс. При этом эти больные встречались на 18,1% и на 25% чаще, чем женщины этой же группы с SDNN<120 мс и SDNN>130 мс ( $\chi^2=6,1$ ;  $p=0,014$  и  $\chi^2= 12,1$ ;  $p<0,001$  соответственно). Пациентки с SDNN<120 мс и с SDNN>130 мс встречались примерно с одинаковой частотой (29,6% и 22,7% соответственно).

Во II группе примерно с одинаковой частотой встречались женщины с величиной SDNN 120-130 мс и SDNN>130 мс (42,9% и 45,7% соответственно). Эти больные были значимо чаще (на 31,5% и

34,3%) по сравнению с женщинами, имеющими показатель SDNN<120 мс ( $p<0,005$  по двустороннему критерию Фишера).

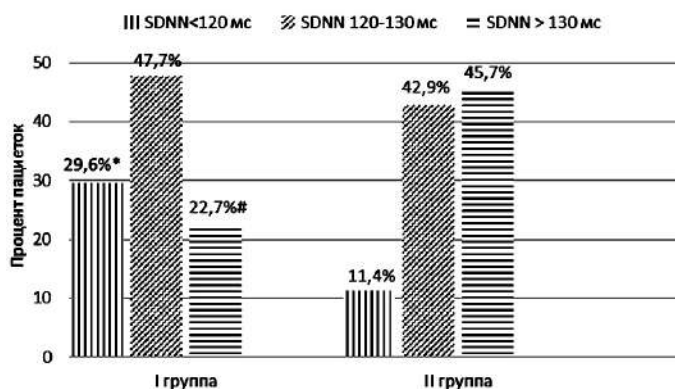


Рис. 1. Суммарный эффект вегетативной регуляции (SDNN) у женщин ИБС с фибрилляцией предсердий (ФП) и ИБС без ФП. \* $p<0,005$  (двусторонний критерий Фишера) в сравнении со II группой; \* $p=0,0012$  (критерий  $\chi^2$ ) по сравнению со II группой

Из собственных результатов можно заключить, что в первой и второй группе встречались пациентки с разной величиной SDNN. Женщины с SDNN <120 мс значительно чаще (на 18,2%) встречались в группе с ФП ( $p<0,005$  по двустороннему критерию Фишера) по сравнению с пациентками без аритмии. При этом пациентки с SDNN 120-130 мс регистрировались в обеих группах без достоверных различий ( $\chi^2=0,23$ ;  $p=0,6$ ). Женщины с SDNN >130 мс чаще (на 23%) были в группе сравнения ( $\chi^2=6,4$ ;  $p=0,012$ ).

Сычев О.С. (2011) изучал временные и спектральные показатели variability сердечного ритма у больных с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией/трепетанием предсердий. При сравнении показателей между этими группами автором определено достоверное снижение временных показателей, таких показателей как SDNN, SDNNi, pNN50, rMSSD, в группе больных с персистирующей формой. Это говорит нам об уменьшении парасимпатического влияния на сердце и, возможно, увеличении риска развития сердечно-сосудистых событий [10]. Согласно данным Поповой Е.П. (2019), в спектре variability сердечного ритма у пациентов с персистирующей ФП без сопутствующих заболеваний преобладали быстрые частоты (HF), что свидетельствует о преимущественном влиянии блуждающего нерва на миокард. Тогда как наличие у пациентов сопутствующей патологии (ИБС, ИМ, нарушений проведения) сопровождалось увеличением симпатической активности, причем чем больше присутствовало негативных факторов, тем сильнее было влияние симпатической нервной системы [7].

Однако в работе других исследователей было установлено преобладание тонуса парасимпатического звена ВНС в качестве предиктора развития повторных пароксизмов ФП в ближайшее время [9]. В работе Дедова Д.В. (2016) так же было установлено, что независимо от пола ФП у больных ФП и АГ чаще возникает на фоне усиления влияния ПНС (повышение значений PNN50 и RMSSD у мужчин и женщин 10,4% и 34,7 мс; 8,7% и 32,3 мс соответственно). Таким образом, дисбаланс ВНС играет важную роль в пусковом механизме симптоматической ФП [4]. Представляло интерес проанализировать продолжительность SDNN у пациенток первой группы в зависимости от частоты пароксизмов ФП в течение 6 месяцев наблюдения (табл. 2).

Таблица 2. Показатели SDNN у больных ИБС с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в зависимости от наличия пароксизмов

Показатели	Подгруппа IA, n=38		Подгруппа IB, n=50	
	абс.	%	абс.	%
SDNN<120 мс (n=26)	6	15,8%*	20	40%
SDNN 120-130 мс (n=42)	18	47,4%	24	48%
SDNN>130 мс (n=20)	14	36,8%*	6	12%

Примечание: \* $p<0,05$  при сравнении между IA и IB подгруппами

Полученные результаты говорят нам, что в подгруппе пациенток с отсутствием пароксизмов за 6 месяцев чаще на 31,6% встречались женщины с SDNN 120-130 мс, чем больные SDNN<120 мс ( $\chi^2=7,4$  с поправкой Йетса;  $p=0,007$ ). Пациентки SDNN>130 мс встречались так же чаще (на 21%) по сравнению с женщинами, имеющими SDNN<120 мс ( $\chi^2=3,3$  с поправкой Йетса;  $p=0,069$ ). Среди женщин подгруппы ИБ чаще регистрировались лица с SDNN<120 мс и с SDNN от 120 до 130 мс (на 28% и 36%), чем больные с SDNN>130 мс ( $\chi^2=8,8$  с поправкой Йетса;  $p=0,004$  и  $\chi^2=13,8$  с поправкой Йетса;  $p<0,001$  соответственно).

Анализируя результаты между подгруппами, было выявлено, что величина SDNN<120 мс чаще встречалась в подгруппе женщин, которые имели 1 и более пароксизмов ФП в течение 6 месяцев наблюдения по сравнению с альтернативной группой (на 24,2%;  $\chi^2=4,97$  с поправкой Йетса;  $p=0,026$ ). Пациентки, имеющие SDNN 120-130 мс, регистрировались в обеих подгруппах без достоверных различий (47,4% и 48% соответственно). Значения SDNN>130 мс достоверно чаще (на 24,8%) встречались в группе женщин, которые сохраняли синусовый ритм в течение 6 месяцев ( $\chi^2=6,2$  с поправкой Йетса;  $p=0,013$ ).

SDNN считают наиболее чувствительным из показателей временного анализа ВСР. Его снижение отражает превалирующее влияние симпатического тонуса ВНС. Используя четырёхпольные таблицы признаков, мы рассчитали отношения шансов развития повторных пароксизмов ФП (рецидивов) в течение 6 месяцев наблюдения в I (основной) группе. Полученные данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Отношение шансов развития пароксизмов фибрилляции предсердий в течение 6 месяцев наблюдения в I группе

Показатели	Развитие пароксизмальной ФП			Развитие рецидивов ФП		
	OR	95% ДИ	P*	OR	95% ДИ	P*
SDNN<120 мс	3,25	1,04-10,14	$p\infty<0,05$	3,6	1,26-10,05	$p\#\lt;0,05$
SDNN 120-130 мс	1,2	0,55-2,68	$p^*>0,05$	1,03	0,44-2,39	$p^*>0,05$
SDNN>130 мс	0,35	0,15-0,80	$p^*<0,05$	0,23	0,08-0,69	$p\#\lt;0,05$

Примечание: OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; P\* – критерий  $\chi^2$ ; p# –  $\chi^2$  с поправкой Йетса;  $p\infty$  – двусторонний критерий Фишера

Расчёт отношения шансов показал, что у женщин с ИБС в постменопаузе при величине SDNN<120 мс вероятность развития пароксизмальной формы ФП в 3,25 раз, а шансы развития рецидивов данной аритмии в течение 6 месяцев в 3,6 раза выше.

## Выводы

1. У пациенток с ИБС и пароксизмальной фибрилляцией предсердий наблюдается более выраженный вегетативный дисбаланс с активацией симпатического тонуса ВНС по сравнению с женщинами без данной аритмии.
2. Вероятность развития пароксизмальной фибрилляции предсердий у женщин с ИБС в 3,25 раз выше при SDNN<120 мс. Шансы развития рецидивов данной аритмии в течение 6 месяцев наблюдения в 3,6 раза выше при величине SDNN<120 мс.

## Литература (references)

1. Абрамова А.А. Вариабельность сердечного ритма у больных рецидивирующей формой фибрилляции предсердий: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва, 2009. – 26 с. [Abramova A.A. *Variabel'nost' serdechnogo ritma u bol'nyh recidivirujushhej formoj fibrilljacii predserdij (kand. dis.)*. Heart rate variability in patients with recurrent atrial fibrillation (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2009. – 26 p. (in Russian)]
2. Буй М.З., Лебедева А.Ю. и др. Связь вариабельности сердечного ритма и показателей системы гемостаза у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. – 2013. – №5 – С. 6-11. [Buj M.Z., Lebedeva A. i dr. *Rossijskij kardiologičeskij žurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2013. – N5 – P. 6-11. (in Russian)]
3. Голованова Е.Д., Антонюк Е. А., Маршутин Н. А. и др. Анализ антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в амбулаторной практике // Вестник Смоленской

- государственной медицинской академии. – 2021. – Т.20, №3. – С. 87-93. [Golovanova E.D., Antonjuk E. A., Marshutin N. A. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2021. – V.20, N3. – P. 87-93. (in Russian)]
4. Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. Пароксизмальная фибрилляция предсердий: суточная вариабельность сердечного ритма у мужчин и женщин // *Врач*. – 2016. – №3. – С. 59-61. [Dedov D.V., Ivanov A.P., Jel'gardt I.A. *Vrach*. Physician. – 2016. – N3. – P. 59-61. (in Russian)]
  5. Демидова М.М., Тихоненко В.М. Циркадная динамика показателей вариабельности ритма сердца у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий // *Кардиология*. – 2005. – Т.45, №3. – С. 26-32. [Demidova M.M., Tihonenko V.M. *Kardiologija*. Cardiology. – 2005. – V.45, N3. – P. 26-32. (in Russian)]
  6. Захаров М.С. Динамика во времени вегетативных показателей на основе компьютерного спектрально-временного анализа ритмограмм сердца // *Информационные технологии*. – 2015. – Т.21, №5. – С. 367-372. [Zaharov M.S. *Informacionnye tehnologii*. Information Technology. – 2015. – V.21, N5. – P. 367-372. (in Russian)]
  7. Попова Е.П., Богова О.Т., Пузин С.Н. и др. Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий на фоне терапии амиодароном (клиническое наблюдение) // *Медицинский алфавит*. – 2019. – Т.2, №30. – С. 18-22. [Popova E.P., Bogova O.T., Puzin S.N. i dr. *Medicinskij alfavit*. The Medical Alphabet. – 2019. – V.2, N30. – P. 18-22. (in Russian)]
  8. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т.26, №9:4701 – С. 234-329. [*Rekomendacii ESC 2020 po diagnostike i lecheniju pacientov s fibrilljaciej predserdij, razrabotannye sovместno s evropejskoj associaciej kardiotorakal'noj hirurgii (EACTS)*. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. ESC 2020 Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Patients with Atrial Fibrillation, developed in collaboration with the European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology*. – 2021. – V.26, N9:4701 – P. 234-329. (in Russian)]
  9. Сетьнь Т.В. Значение данных клинических и инструментальных методов исследования для оценки течения и прогноза пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у женщин с ишемической болезнью сердца: Дис. канд. мед. наук. – Москва, 2007. – 26 с. [Setyn' T.V. *Znachenie dannyh klinicheskikh i instrumental'nyh metodov issledovanija dlja ocenki techenija i prognoza paroksizmal'noj formy fibrilljaciej predserdij u zhenshhin s ishemicheskoy bolezn'ju serdca (kand. dis.)*. Significance of clinical and instrumental methods for assessment of the course and prognosis of paroxysmal atrial fibrillation in women with coronary heart disease (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2007. – 26 p. (in Russian)]
  10. Сычев О.С. Особенности вариабельности ритма сердца у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции/трепетания предсердий // *Укркардио*. – 2011. URL: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/526> [Sychev O.S. *Ukrcardo*. Ukrcardo. – 2011. URL: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/526> (in Russian)]
  11. Фуштей И.М., Соловьев А.В., Сидь Е.В. Анализ вариабельности сердечного ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий // *Запорожский медицинский журнал*. – 2014. – Т.82, №1. – С. 64-68. [Fushtej I.M., Solov'ev A.V., Sid' E.V. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*. Zaporizhzhya Medical Journal. – 2014. – V.82, N1. – P. 64-68. (in Russian)]
  12. Царёва В.М. Артериальная гипертензия у женщин: клинические и структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы, стратегия терапии: Дис. докт. мед. наук. – Смоленск, 2012. – 247 с. [Tsareva V.M. *Arterial'naja gipertonija u zhenshhin: klinicheskie i strukturno-funkcional'nye osobennosti serdechno-sosudistoj sistemy, strategija terapii (doctoral dis.)*. Arterial hypertension in women: clinical and structural-functional features of the cardiovascular system, strategy of therapy (Doctoral Thesis). – Smolensk, 2012. – 247 p. (in Russian)]
  13. Царева В.М., Новицкий Н.И. Взаимосвязь желудочковых нарушений ритма со степенью поражения коронарных артерий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2018. – Т.17, №2. – С. 125-130. [Tsareva V.M., Novickij N.I. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2018. – V.17, N2. – P. 125-130. (in Russian)]
  14. Чапурных А.В., Нижниченко В.Б. и др. Фокусная активность в генезе персистирующей фибрилляции предсердий // *Вестник аритмологии*. – 2018. – №93. – С. 30-36. [Chapurnyh A.V., Nizhnicenko V.B. i dr. *Vestnik aritmologii*. Bulletin of Arrhythmology. – 2018. – N93. – P. 30-36. (in Russian)]
  15. Farrell T.G., Bashir Y., Cripps T. et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram // *Journal of American College of Cardiology*. – 1991. – N18. – P. 687-97.
  16. Huang J.L., Wen Z.C., Lee W.L. et al. Changes of autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation // *International Journal of Cardiology*. – 1998. – N66. – P. 275-283.

17. Kim S.H., Lim K.R., Seo J.H. et al. Higher heart rate variability as a predictor of atrial fibrillation in patients with hypertension // Science Reports. – 2022. – V.12, N1. – P. 3702.
18. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // Circulation. – 1996. – N93. – P. 1043-65.
19. Tao X.Y., Zuo A.Z., Wang J.Q. et al. Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis // Climacteric: The Journal of the International Menopause Society. – 2016. – V.19, N1. – P. 27-36.

### **Информация об авторах**

*Царёва Валентина Михайловна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tsarev.al@mail.ru

*Осипова Марина Сергеевна* – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России Ф. E-mail: 070714@rambler.ru

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

*Царёв Сергей Алексеевич* – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tsarev.se@mail.ru

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

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

Поступила 10.05.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК: 616-03

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.8 EDN: BRECIY

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ КРОНА**

© Чудаева О.В., Ежова А.С., Поленок Е.А., Агеенкова О.А.

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме***Цель.** Проанализировать историю болезни пациентки с Болезнью Крона.**Методика.** Опрос, физическое обследование; анализ медицинской документации, данных лабораторных и инструментальных методов исследования.**Результаты.** В статье представлен клинический случай болезни Крона у пациентки 19 лет. Пациентка Д. считает себя больной в течение 7 лет. В 2015 г. было проведено обследование и поставлен диагноз: Язвенный колит, тотальный, умеренной степени активности. Назначена терапия. В течение 2-х лет на постоянной основе пациентка чувствовала себя удовлетворительно. В 2017 г. и 2018 г. наблюдались эпизоды ухудшения состояния. В 2018 г. пациентка была направлена в НМИЦ здоровья детей для дальнейшего наблюдения и изменения терапии. По итогам проведенного обследования отмечалось прогрессирование воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника, в связи с чем был инициирован курс генно-инженерной терапии ингибитором ФНО-альфа – Адалибумабом. В 2019 г. пациентка была госпитализирована, был установлен диагноз: болезнь Крона толстой кишки, воспалительная форма, низкая/умеренная степень активности, непрерывно-рецидивирующее течение. Последний раз пациентка была госпитализирована в 2020 г. с целью обследования и коррекции терапии. Был установлен клинический диагноз: Болезнь Крона верхних и нижних отделов ЖКТ, воспалительная форма, умеренная степень активности, непрерывно-рецидивирующее течение, обострение. После проведенной терапии в стационаре была выписана под наблюдение гастроэнтеролога по месту жительства в стабильном состоянии. В настоящее время пациентка находится на терапии Адалимумабом, продолжится динамическое наблюдение.**Заключение.** Данный клинический случай иллюстрирует развитие типичной картины болезни Крона у пациентки, которой ранее был установлен диагноз язвенного колита.**Ключевые слова:** гастроэнтерология, язвенный колит, болезнь Крона, диагностика, лечение, клинический случай

## CLINICAL CASE OF CROHN'S DISEASE

Chudaeva O.V., Ezhova A.S., Polenok E.A., Ageyenkova O.A.

*Smolensk State Medical University, 28 Krupskaya St., Smolensk, 214019, Russia**Abstract***Objective.** To analyze the medical history of a patient with Crohn's Disease.**Methods.** Interview, physical examination; analysis of medical records, data of laboratory and instrumental methods of investigation.**Results.** This article presents a clinical case of Crohn's disease in a 19 year old female patient. Patient D. considers herself ill for 7 years. In 2015 she was examined and diagnosed with total, moderately active ulcerative colitis. Therapy was prescribed. The patient felt satisfactory for 2 years on an ongoing basis. In 2017 and 2018, episodes of deterioration were observed. In 2018, the patient was referred to the NICHHD for further observation and modification of therapy. According to the results of the examination, there was a progression of the inflammatory process in the intestinal mucosa, due to which a course of genetically engineered therapy with TNF-alpha inhibitor Adalimumab was initiated. In 2019, the patient was hospitalized and was diagnosed with colonic Crohn's disease, inflammatory form, low/moderate activity, continuous recurrent course. The patient was last hospitalized in 2020 for examination and correction of the therapy. Clinical diagnosis: Crohn's disease of upper and lower gastrointestinal tract, inflammatory form, moderate degree of activity, continuous relapsing course, exacerbation. After being treated in the hospital, the patient was discharged under the observation of a gastroenterologist at her place of residence in a stable condition. At present the patient is on Adalimumab therapy, dynamic observation will be continued.

**Conclusion.** This clinical case illustrates the development of typical Crohn's disease pattern in a patient previously diagnosed with ulcerative colitis.

*Keywords:* gastroenterology, ulcerative colitis, Crohn's disease, diagnosis, treatment, clinical case

## Введение

Болезнь Крона – это хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся трансмуральным гранулематозным воспалением с сегментарным поражением различных отделов пищеварительного тракта [2]. Данная патология является одной из наиболее сложных и малоизученных нозологий в современной гастроэнтерологии. В последние годы заметен значительный рост числа заболеваний и их «омоложение» [7]. Выбор терапии зависит от локализации процесса, характера течения заболевания, тяжести текущей атаки, а также периода лечения. Медикаментозная терапия является ведущим методом лечения Болезни Крона [6]. Она включает применение основных и вспомогательных препаратов. Схемы терапии направлены на купирование острых атак болезни, предупреждение рецидивов и развития тяжелых осложнений. Ниже представлены клинические и лабораторно–инструментальные данные наблюдения Болезни Крона у пациентки 19 лет.

Цель исследования – пополнить базу данных о заболевании и продемонстрировать сложность диагностически и лечения данной патологии.

## Методика

Опрос, физическое обследование пациентки Д., 2002 г.р. Медицинская документация: индивидуальная карта амбулаторного пациента, выписка из истории болезни ФГБУ. Данные лабораторных и инструментальных методов исследования: общий и биохимический анализ крови, эзофагогастродуоденоскопия, видеокOLONоскопия, УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ.

## Результаты исследования

Пациентка Д. была госпитализирована в ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница» в ноябре 2015 года. Считает себя больной с 2014 года, периодически отмечала неустойчивый стул со слизью, субфебрильную лихорадку. С августа 2015 года появилась боль в мезогастррии, не связанная с приемом пищи, чаще перед актом дефекации. После обследования был установлен диагноз: язвенный колит, тотальный, умеренной степени активности. Была назначена терапия: Салофальк 500мг 3 раза в сутки, Салофальк свечи 500 мг на ночь. На фоне терапии наблюдалась умеренная положительная динамика. На протяжении 2016 года на фоне терапии отмечалась ремиссия.

С ноября 2017 года появились жалобы на боль в животе перед актом дефекации, жидкий стул 2-3 раза в день. Фекальный кальпротектин от 02.12.2017 – 476 мкг/г. Продолжена доза Салофалька в дозировке 68 мг/кг/сут и микроклизмы Преднизолон 50 мг + 50 мл на ночь 3 месяца. Спустя 2,5 месяца наблюдалось улучшение течения заболевания. Фекальный кальпротектин до 96 мкг/г. Абдоминальная боль иногда возобновлялась. Получала с мая 2018 года вместо Салофалька Пентасу в той же дозе.

В июле 2018 года пациентка была госпитализирована в ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница». Усилилась боль в гипо- и мезогастральной области, стул стал разжиженный с кровью до 3х раз в день, похудела на 3 кг. По данным лабораторного исследования СРБ – 21 мг/л. Кальпротектин – 50 мкг/г. По данным колоноскопии слизистая подвздошной кишки отечна, гиперемирована, сосудистый рисунок стерг. Слизистая слепой кишки, восходящей, поперечно–ободочной и нисходящей с признаками хронического колита. В верхней трети множественные псевдополипы до 0,3-0,4 см, слизистая рыхлая бугристая, отечна с множественными мелкоточечными эрозиями до 0,1 см. Протяженность пораженного участка около 7-8 см имеет циркулярный характер. Множественные полипы прямой кишки ближе к анальному каналу с переходом на анальный канал, переанальную область, бугристые до 0,7-0,8 см. В перианальной области снаружи плотно-эластичные кандиломы до 4-5 см. Биопсия: слизистая подвздошной кишки обычного строения, слизистая оболочки слепой кишки – минимальные проявления хронического тифлита, слизистая оболочки восходящей кишки, поперечно ободочной кишки, нисходящей ободочной кишки – проявления хронического колита, сигмовидной кишки – слизистая изъязвлена, дно язвы грануляционная ткань. Крипты разрежены, уменьшено их количество, выстланы цилиндрическим эпителием. Строма обильно инфильтрирована



плазмócитами, гранулоцитами, эозинофилами, нейтрофилами. Биопсия прямой кишки – проявления проктита.

На основании обследований был поставлен диагноз: болезнь Крона толстой кишки, воспалительная форма, умеренная степень активности, непрерывно–рецидивирующее течение. Пациентка получала лечение Преднизолоном per os с 29.06.2018 по 10.07.2018 – 60 мг/сут., с 11.07.2018 по 17.07.2018 – 40 мг/сут., с 18.07.2018 – 35 мг/сут. На фоне снижения дозы Преднизолона боль в эпигастрии возобновилась, сохранился кашицеобразный стул до 1-2 раз в сутки без видимой крови. Учитывая гормонрезистентность и необходимость в коррекции терапии, пациентка была направлена для дальнейшего наблюдения в НМИЦ здоровья детей в сентябре 2018 года. Поступила с жалобами на боли в животе, стул полужидкий до 3-4 раз в сутки. Фекальный кальпротектин – 771 мкг/г. По данным колоноскопии: эрозивно-язвенный терминальный илеит, проктосигмоидит, язвы и формирующиеся псевдополипы анального канала, гиперплазия и гиперемия перианальных кожных складок, перианальный дерматит. По данным биопсии: умеренно выраженный хронический илеит с признаками активности низкой степени, хронический колит с признаками активности низкой степени в зоне сигмовидной и прямой кишки. По данным гидро-МРТ: картина нисходящего колита, сигмоидита, проктита с утолщением стенок кишки и локальным сужением просвета.

По итогам проведенного обследования отмечалось прогрессирование воспалительного процесса в слизистой толстой и подвздошной кишки, имеется высокий риск осложнений, в связи с чем, в отделении инициирован индукционный курс генно-инженерной терапии ингибитором ФНО-альфа – Адалимумабом (Хумирой). По месту жительства проводилась терапия Адалимумабом и Салофальком с умеренной положительной динамикой в виде снижения жалоб на боли в животе, нормализации стула. В марте 2019 года была проведена плановая госпитализация в ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница». Колоноскопия: Отмечается умеренная положительная динамика в подвздошной кишке в виде восстановления слизистой оболочки, однако сохраняется незначительная воспалительная активность в левых отделах толстой кишки. По данным биопсии патологические изменения носят характер умеренно выраженного хронического неактивного сигмоидита с признаками фолликулярной гиперплазии. По данным МР-энтерографии так же наблюдается улучшение по всем ранее воспаленным отделам кишечника. Фекальный кальпротектин – 248 мкг/гр. Терапия Адалимумабом продолжена. Доза 5-АСК скорректирована. Лечащий врач по месту жительства отменил Салофальк, после чего появились жалобы на периодические боли внизу живота.

В октябре 2019 года пациентка была госпитализирована в ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница». С учетом выявленного отсутствия клинической и эндоскопической ремиссии Болезни Крона решено продолжить терапию Адалимумабом 40 мг, был назначен Месалазин внутрь в дозе 60 мг/кг и в форме ректальной суспензии в дозе 1 г в сутки. По месту жительства терапию получала планоно, использовалась Далибра (Адалимумаб 40мг/0,8мл). Несмотря на проводимую терапию, в связи с ухудшением состояния, 26.10.2020 пациентка была направлена в ФГФУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей». Придъявляла жалобы на боли в животе, вялость слабость, потерю массы тела на 5 кг с момента последней госпитализации.

Объективно: общее состояние средней тяжести. Температура 36,9. Положение активное. Вес 45 кг. Рост 159 см. ППТ 1,41 кв.м. Состояние питания снижено. Индекс массы тела 17,8. Физическое развитие ниже среднего, несколько дисгармоничное за счет сниженного веса относительно возраст. Кожные покровы бледно-розовые, умеренной влажности, единичные акне и постакне на лице. Слизистые оболочки чистые, влажные. Зев и миндалины розовые, чистые, налетов и наложений нет, миндалины не увеличены. Подкожная клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. Лимфатическая система без системного увеличения. Костная система: выраженных деформаций нет, форма черепа не изменена, объем движений не ограничен. Мышечный тонус ближе к физиологическому. Суставы правильной формы, не увеличены, холодные на ощупь. Органы дыхания: носовое дыхание свободно. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД – 17 в мин. Органы кровообращения: область сердца визуально не изменена. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС – 82 удара в минуту. АД 110/70 мм рт.ст. Appetit сохранен. Язык чистый, зубы санированы. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах, печень не увеличена, печеночный край пальпируется у края реберной дуги мягко-эластической консистенции. Стул нерегулярный, неоформленный, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Нервная система: менингеальной и общемозговой симптоматики нет. Органы чувств: без патологий.

В клиническом анализе крови: лейкоцитоз до  $24,88 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилез 66,5%. В биохимическом исследовании крови: амилаза 116,24 Ед/л, креатинин 85,55 мкмоль/л. При иммунологическом

исследовании: повышение концентрации IgG (17,27 г/л), IgA (5,56 г/л). По результату ИФА на кишечные инфекции: *Yersinia pseudo./enter.* IgM 81 усл.Ед. (положит.)

ЭКГ от 07.10.2020: Ритм синусовый, ЧСС 104, положение ЭОС нормальное, феномен укороченного интервала PQ. Легкая аритмия. Нарушения процесса реполяризации в миокарде желудочков. Минимальная депрессия сегмента ST на 0,5-1 мм в V3-V5, II,III, aVF при сниженном зубце T.

УЗИ органов брюшной полости от 07.10.2020: Желчный пузырь: измененный, не увеличен, перегиб в выходном отделе, стенки уплотнены. Поджелудочная железа: увеличена, головка 16 мм, тело 9 мм, хвост 17 мм, экзогенность средняя, умеренно неоднородная. Печень: размер средний, ЛД 54, первый сегмент 15 мм, ПД 110, контур несколько неровный, угол острый, паренхима однородная, средней экзогенности, стенки сосудов уплотнены, воротная вена 9,2 мм, печеночные вены не изменены. Селезенка: не изменена. Стенки нисходящей ободочной и сигмовидной кишки умеренно утолщены до 3,5-4,5 мм, отечные, дифференцировка на слои сохранена. *Заключение:* УЗ-признаки колита, вторичных изменений поджелудочной железы и желчного пузыря, косвенные УЗ-признаки гастродуоденита.

Колоноскопия от 16.10.2020: Подвздошная кишка: множественные рассеянные небольшие полиморфные язвенные дефекты размером около 3-4 мм, с венчиком гиперемии и фибрином в дне, ворсинчатый слой прослеживается, умеренно выраженная лимфофолликулярная гиперплазия в терминальном отделе, сосудистый рисунок прослеживается отчетливо, складки средней величины, циркулярные, расправляются при инсuffляции воздухом. Баугинева заслонка: губовидной формы, сомкнута. Слепая, восходящая, поперечно-ободочная, нисходящая и прямая кишка: слизистая оболочка неравномерно гиперемирована, отечна с множественными рассеянными афтоподобными эрозиями с венчиком гиперемии, сосудистый рисунок смазан, складки эластичные. Сигмовидная кишка: бессосудистые и рубцово-измененные участки гиперемии, визуализируются рассеянные афтоподобные эрозии с венчиком гиперемии, сосудистый рисунок обеднен и перестроен, складки очагово деформированы. Магистральные столбы слизистая оболочка анального канала гиперемирована, отечна, наружный анальный сфинктер, анус сомкнут, тонус умеренно снижен, при наружном осмотре – гиперплазия и гиперемия кожных складок ануса. *Заключение:* Множественные небольшие язвы терминального отдела подвздошной кишки. Рассеянные афтоподобные эрозии толстой, сигмовидной и прямой кишки. Постязвенные рубцовые изменения слизистой оболочки сигмовидной кишки. Очаговая деформация складок сигмовидной кишки. Гиперемия и гиперемия кожных складок ануса.

Эзофагогастродуоденоскопия от 16.10.2020: В желудке складки отечны, при инсuffляции воздухом расправляются, слизистая оболочка во всех отделах интенсивно отечна, ярко очагово гиперемирована, с множественными внутрислизистыми кровоизлияниями и усиленным рисунком желудочных полей, в антральном отделе множественные мелкие округлые эрозии, покрытые фибрином, перистальтика ослаблена (исследование под наркозом), привратник округлой формы, во время исследования смыкается вяло, свободно проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки средних размеров, просвет сохранен. Слизистая оболочка рыхлая, умеренно отечна, неравномерно гиперемирована с мелкими фрагментированными эрозиями по передней и задней стенкам и внутрислизистыми кровоизлияниями со следами подтекания свежей крови. Постбульбарные отделы умеренно гиперемирована, отечна с внутрислизистыми кровоизлияниями и поверхностными геморрагическими дефектами по типу «пятен» с признаками недавнего подтекания крови. Биопсия: *Helicobacter pylori* - уреазный тест – отрицательный. *Заключение:* распространенный эрозивный гастрит с геморрагическим компонентом. Эрозивный бульбит с геморрагическим компонентом. Дуоденит с геморрагическим компонентом. Дуоденогастральный рефлюкс.

Денситометрия от 07.10.2020: BMD = 1,013 г/см<sup>2</sup>, z-score = -1,4. *Заключение:* исследование проводилось с учетом костного возраста. Минеральная плотность костей находится в пределах возрастных значений.

Рентгенография кистей (оценка костного возраста) от 07.10.2020: Визуализируются ядра окостенения, сесамовидные кости в I пястно-фаланговом суставе. Синостозирование дистальных эпифизов локтевых и лучевых костей, пястных костей и всех фаланг. Асинхронии костного состава нет. Ассиметрии созревания костей нет. Прозрачность костной ткани не изменена. Толщина и ширина кортикального слоя II пястной кости в норме. Костный возраст соответствует примерно 17 годам 9 месяцам. *Заключение:* Костный возраст соответствует календарному.

Был установлен клинический диагноз. *Основной:* Болезнь Крона верхних и нижних отделов ЖКТ, воспалительная форма, умеренная степень активности, непрерывно-рецидивирующее течение, обострение. *Сопутствующие:* Хронический распространенный гастродуоденит, эрозивный, с геморрагическим компонентом, обострение. Дуодено-гастральный рефлюкс. Реактивный

панкреатит, транзиторная ферментемия. Дисфункция билиарного тракта на фоне деформации желчного пузыря. Феномен укрочения интервала PQ.

На основании клического диагноза было назначено поликомпонентное лечение: диета №4, Адалимумаб 40 мг (1 шприц–ручка) каждые 14 дней, Преднизолон 45 мг с последующим плановым снижением дозировки, Азатиоприм внутрь 50 мг, Салофальк внутрь 2500 мг/сут, Салофальк свечи 500 мг 1 р/сут на ночь, Ванкомицин внутрь 450 мг 4 р/сут, Метронидазол внутрь 250 мг 2 р/сут, Цефтриаксон в/в кап. 2г 1 р/сут, Креон внутрь 10тыс МЕ 3 р/сут, Нексиум внутрь 20 мг 1р/сут на ночь, Мотилиум внутрь 10 мг 3 р/сут до еды, Омепразол внутрь 20 мг 1 р/сут на ночь, Денол внутрь 120 мг 4 р/сут, Фосфалюгель внутрь 1 пак. 4 р/сут с едой и на ночь, Панангин внутрь 158 мг + 140 мг 1 р/сут.

Через 3 дня после начала терапии в крови выявлена ферментопатия (амилаза – 223,64 Ед/л), что было расценено как побочный эффект Азатиоприма и препарат был отменен, так же были отменены антибактериальные и другие панкреатотоксические препараты, однако концентрация ферментов в крови сохранилась повышенной. Клинически и по данным УЗИ органов брюшной полости признаки панкреатита отсутствовали. Вероятно, причиной ферментопатии явилось транзиторное состояние на фоне назначенной гормональной терапии. На фоне проводимой терапии состояние улучшилось. 26.10.2020 пациентка была выписана из стационара под наблюдение гастроэнтеролога по месту жительства в стабильном состоянии с рекомендациями по коррекции питания, образа жизни и продолжению лечения. С того времени ухудшение состояния не регистрировалось. В сентябре 2022 года был проведен плановый осмотр. Состояние удовлетворительное. Стул 1-2 раза в день, мягкий, без патологических примесей. Местно: анальная воронка сформирована правильно, перианальная кожа чистая, складки утолщены, отечны. Ректально: сфинктер гипертоничен, анальный канал рубцово изменен, прохождение пальца затруднено исследование умеренно болезненно, на перчатке следы каловых масс, без патологически примесей. Аноскопия: на 3, 7, 11 часах внутренние узлы не увеличены, не кровоточат, слизистая нижеампулярного отдела розовая, без признаков воспаления.

Видеоколоноскопия от 15.08.2022: Осмотр до терминального отдела подвздошной кишки включительно – слизистая очагово гиперемирована, бархатистая, складки тонкие, невысокие. Толстая кишка – слизистая незначительно гиперемирована. Тонус сохранен. Гаустры и сосудистый рисунок прослеживается на всем протяжении. В просвете умеренное количество жидкого кала. На расстоянии от 15 до 25 см – белые рубцы различных размеров со «сторожевым бугорком». В области ануса – резко утолщенные плотные складки слизистой, между складками – эрозии и изъязвления, покрытые слизью и белым фибрином. Рубцовая деформация ануса до 1,5 см в диаметре. Пальцевое исследование резко болезненно. Заключение: болезнь Крона, стадия неполной ремиссии. Выраженная рубцово-язвенная деформация анального отдела прямой кишки. Поверхностный энтерит. Фекальный кальпротектин от 22.09.2022: 183.86 мкг/г – умеренное повышение.

Эзофагогастродуоденоскопия от 30.09.2022: пищевод свободно проходим. Слизистая розовая. Вены пищевода не расширены. Кардия смыкается плотно. Зубчатая линия прослеживается. Вены желудка не расширены. Желудок обычных размеров, расправляется воздухом свободно. Натощак содержит малое количество слизи, густой желчи. Рельеф не изменен. Привратник функционирует. Дуоденогастральный рефлюкс определяется. луковица двенадцатиперстной кишки не деформирована. Слизистая умеренно гиперемирована. *Заключение:* поверхностный гастродуоденит. Дуоденогастральный рефлюкс На данный момент удалось добиться стойкой ремиссии. Пациентка ведет активный образ жизни, учится и занимается общественной деятельностью.

### Обсуждение клинического случая

Согласно зарубежным данным, распространенность болезни Крона в мире достигает 320 случаев на 100 000 человек. Данные о заболеваемости и распространенности в Российской Федерации ограничены. Однако в настоящее время по данным Государственного Научного Центра Колопроктологии заболеваемость болезнью Крона составляет 0,3 на 100 000 человек, а распространенность – 3,5 на 100 000 человек, и показатели постоянно увеличиваются [1]. Приведенная статистика указывает на то, что болезнь Крона является труднодиагностируемой патологией, ее клиническая картина не является специфической. Выставление диагноза происходит на основании вариаций сочетания данных анамнеза, клинической картины, эндоскопических и гистологических изменений [4, 5]. Несмотря на возросший интерес к изучению болезни Крона, лечение заболевания не всегда приводит к положительным результатам. Однако,

своевременная и адекватная терапия способна улучшить качество жизни и снизить вероятность возникновения осложнений. В нашей стране при болезни Крона разрешены к применению и успешно назначаются генно-инженерные биологические препараты [3]. Вопреки осторожности в плане побочных эффектов, при правильно подобранной схеме лечения, пациенты способны вести полноценный образ жизни. В том числе, при должном наблюдении за женщиной возможно сохранение ее репродуктивной функции – в случае поддержания ремиссии зачатие и роды не противопоказаны.

## Заключение

Клинический случай подтверждает сложность дифференциальной диагностики Болезни Крона. Диагноз может быть установлен через длительный промежуток времени, данной пациентке он был поставлен только через 3 года после возникновения первых симптомов заболевания. Хотя болезнь Крона считается хроническим, тяжело протекающим заболеванием с тяжелыми внесистемными поражениями, правильно подобранная терапия с назначением новых генно-инженерных препаратов препятствует развитию обострений и продлевает период ремиссии. В данном случае у пациентки с непрерывно-рецидивирующим течением болезни Крона, устойчивым к терапии классическими иммунодепрессантами, свою эффективность показал препарат гуманизированных моноклональных антител к ФНО-а – Адалимумаб.

## Литература (references)

1. Березняк Н.В. Клинические аспекты Болезни Крона: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – ЯГМУ, 2020. – С. 12. [Bereznyak N.V. *Klinicheskie aspekty Bolezni Krona* (kand. dis.). Clinical aspects of Crohn's Disease (Author's Abstract of Candidate Thesis). – YSMY, 2020. – P. 12. (in Russian)]
2. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника // Фарматека. – 2011. – N 15. – С. 44-49. [Grigor'eva G.A., Meshalkina N.U. *Farmateka*. Pharmateca. – 2011. – N 15. – P. 44-49. (in Russian)]
3. Полетова А.В., Шапина М.В., Халиф И.Л., Варданыан А.В. Эффективность послеоперационной противорецидивной терапии Адалимумабом и азатиоприном при болезни Крона // Колопроктология. – 2018. – N 2(64). – С. 73-77. [Poletova A.V., Shapina M.V., Halif I.L., Vardanyan A.V. *Koloproktologiya*. Coloproctology. – 2018. – N 2(64). – P. 73-77. (in Russian)]
4. Тertychnyj А.С., Андреев А.И., Гебоэс К. Современные подходы к морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника на материале эндоскопических биопсий // Архив патологии. – 2011. – Т.73, N 1. – С. 40-47. [Tertychnyj A.S., Andreev A.I., Geboes K. *Arhiv patologii*. Archives of Pathology. – 2011. – V.73, N 1. – P. 40-47. (in Russian)]
5. Шельгина Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник по колопроктологии. – Москва: Литтерра, 2012. – С. 460-522. [Shelygina U.A., Blagodarnyj L.A. *Spravochnik po koloproktologii*. Handbook of Coloproctology. – Moscow: Litterra, – 2012. – P. 460-522. (in Russian)]
6. Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W., Kern F. Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study // Gastroenterology. – 1976. – N 70(3). – P. 439-444.
7. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases // Gastroenterology. – 2011. – N 140. – P. 1785-1794.

## 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

Ежова Алина Сергеевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: teslyuk357@gmail.com

Поленок Екатерина Александровна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: polenok.ek@yandex.ru

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

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

Поступила 23.03.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 616-001

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.9 EDN: CKYJWK

**OSTEOPOROSIS: ASSESSMENT OF DIAGNOSTIC TECHNIQUES FOR DRUG THERAPY ADMINISTRATION****Alekseeva V.A.<sup>1</sup>, Ovsyankin A.V.<sup>2</sup>, Kuzminova E.S.<sup>2</sup>, Krikova A.V.<sup>1</sup>, Krutikova N.Yu.<sup>1</sup>, Dmitrieva E.V.<sup>1</sup>, Zaitseva V.M.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, 29, Prosp. Stroiteley, 214031, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** Analysis of the results of various methods of diagnosis of osteoporosis before the appointment of anti-osteoporotic therapy.

**Methods.** The medical records of patients receiving medical care at the Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics of the Ministry of Health of the Russian Federation (Smolensk), who underwent femoral neck densitometry, as well as an assessment of the 10-year risk of osteoporotic fractures using the FRAX technique, were analyzed. Statistical processing of the material was performed using the Microsoft Office Excel 2016 program using the "Data Analysis" add-ins and AtteStat 12.0.5. These age values are presented as the mean  $\pm$  standard error of the mean, the T-index – as the mean  $\pm$  standard deviation (SD), the data in percentages – as the mean  $\pm$  mean quadratic sample deviation of the fraction.

**Results.** The methodology of 4 diagnostic schemes of osteoporosis before the appointment of anti-osteoporotic therapy is analyzed. The largest number of people is calculated based on the results based only on the values of densitometry, the smallest – based on the results of the FRAX method according to the recommendations of the RAOP. A group of patients has been identified who are recommended anti-osteoporotic therapy, regardless of the chosen method of diagnosis of osteoporosis. In it, the average age of the patient is  $68.0 \pm 1.5$  years, the average T-index is  $-3.3 \pm 0.8$  SD, the 10-year probability of major osteoporotic fractures without an MPC value is  $20.1 \pm 9.7\%$ , hip fracture is  $5.2 \pm 5.4\%$ .

**Conclusion.** Depending on the method of diagnosis of osteoporosis, the number of patients who are recommended medication has significant differences. It was found that the use of the FRAX method in conjunction with densitometry data increases the accuracy of the prognosis of osteoporosis, which makes it possible to better identify patients who need anti-osteoporotic therapy.

*Keywords:* osteoporosis, diagnostics, anti-osteoporotic therapy, dual-energy X-ray absorptiometry, bone mineral density, FRAX, risk factors, statistical analysis

**ОСТЕОПОРОЗ: ОЦЕНКА МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ****Алексеева В.А., Овсянкин А.В., Кузьминова Е.С., Крикова А.В., Крутикова Н.Ю., Дмитриева Е.В., Зайцева В.М.**<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, пр. Строителей, 29, 214031, Смоленск, Россия*Резюме*

**Цель.** Анализ результатов различных методов диагностики остеопороза перед назначением антиостеопоротической терапии.

**Методика.** Проанализированы медицинские карты пациентов, получающих медицинскую помощь в ФГБУ «Федеральном центре травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства Здравоохранения РФ (г. Смоленск), которым была проведена денситометрия шейки бедренной кости, а также оценка 10-летнего риска остеопоротических переломов по методике FRAX. Статистическая обработка материала произведена с помощью программы Microsoft Office Excel 2016 с использованием надстроек «Анализ данных» и AtteStat 12.0.5. Данные значения возраста представлены в виде среднего  $\pm$  стандартной ошибки среднего, Т-показателя – в виде среднего  $\pm$

стандартного отклонение (SD), данные в процентах – в виде среднего значения  $\pm$  среднее квадратичное выборочное отклонение доли.

**Результаты.** Проанализирована методология 4 схем диагностики остеопороза перед назначением антиостеопоротической терапии. Наибольшее количество человек рассчитывается по результатам, основанным только на значениях денситометрии, наименьшее – по результатам метода FRAX по рекомендациям РАОП. Выделена группа пациентов, которым рекомендована антиостеопоротическая терапия вне зависимости от выбранного способа диагностики остеопороза. В ней средний возраст пациента составляет  $68,0 \pm 1,5$  лет, средний T-показатель –  $-3,3 \pm 0,8$  SD, 10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов без значения МПК –  $20,1 \pm 9,7\%$ , перелома бедра –  $5,2 \pm 5,4\%$ .

**Заключение.** В зависимости от метода диагностики остеопороза, количество пациентов, которым рекомендовано медикаментозное лечение имеет существенные различия. Установлено, что использование метода FRAX совместно с данными денситометрии повышает точность прогноза развития остеопороза, что позволяет лучше идентифицировать пациентов, нуждающихся в назначении антиостеопоротической терапии.

*Ключевые слова:* остеопороз, диагностика, антиостеопоротическая терапия, двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, минеральная плотность кости, FRAX, факторы риска, статистический анализ

## Introduction

Osteoporosis is known to be responsible for over 8.9 million cases of fractures annually worldwide. The International Osteoporosis Association (IOF) has estimates that by 2010 there were 158 million people at high risk of fractures and this figure is likely to double by 2040 [1]. In Russia, according to a national osteoporosis study in 2020, the expected number of osteoporosis patients in 2035 can be up to 16 million. The disease is a severe problem both because of progressively increasing number of cases, and grave consequences potentially accompanied by high mortality rates, as well as high financial burden.

In most people, the disease can be identified when they seek for medical care because of a bone fracture, resulted from a minor fall accident or certain external impact. Currently, risk factors of the disease are well studied and identified. They are as follows: nutrition disorders, smoking, and lack of physical exercises, as well as taking certain medications (i.g. glucocorticosteroids, antitumor, thyroid hormones, etc.), certain endocrine diseases, and female gender [2]. Moreover, the risks of fall accidents increase with individuals' age and can lead to an increase in the number of injuries, in particular, "low-energy" fractures. The primary indicator for the administration of anti-osteoporotic therapy is a T-score value below - 2.5 standard deviations (SD) in the measurement of bone mineral density (BMD) by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) of the spine or proximal femur [2]. However, rather expensive equipment and diagnostic procedure, respectively, reduce the possibility of widespread application of this efficient diagnostic technique.

Currently, there is a cheaper rather efficient technique FRAX, developed in 2008 by the WHO jointly with the Center of Metabolic Diseases (University of Sheffield, UK). The technique is a test that allows determining risks of fractures within the next 10 years. The results are calculated mathematically and take into account risk factors for each patient and studies in population cohorts of countries. Risks of fracture accidents are specific for each region of the world. This is due to differences in life expectancy and lifestyle [3]. Currently, there are 86 models for 77 countries in 34 languages. Since 2012, the FRAX model for Russia has been developed and registered and is commonly used by physicians both online and in paper versions [4]. The tool can be applicable in individuals from 40 to 90 years of age and integrates the most important clinical risk factors: age, sex, body mass index, previous patient and parental hip fracture, smoking, drinking three units of alcohol per day or more, taking glucocorticosteroids, rheumatoid arthritis and secondary osteoporosis. Calculation is possible with or without the results of femoral BMD measurement [5]. It is worth noting that FRAX does not abolish the diagnosis of osteoporosis when the BMD is below 2.5 SD of the mean values. The technique allows recognizing a group of patients with comorbid conditions who need to start proper treatment [6]. A number of studies have confirmed that FRAX-based indices can identify risks of recurrent fractures higher than individual T-criterion values at densitometry [7-9]. The simplicity and availability of this tool enables earlier diagnosis of osteoporotic changes.

Anti-osteoporotic therapy is a basis of osteoporosis treatment and prescribed if a patient is referred to a risk group. This therapy can be based on the results of densitometry alone or FRAX, or in combination.

We have analyzed medical records of patients with the corresponding diagnosis in the city of Smolensk in order to clarify the data on morbidity and arrangement of risk groups depending on diagnostic technique.

The aim of the study was to assess the results of different techniques of osteoporosis diagnosis before the administration of anti-osteoporotic therapy.

## Methodology

Medical records of patients treated at the Federal Center of Trauma, Orthopedics, and Endoprosthetics under the Ministry of Public Health of the Russian Federation (Smolensk, Russia) in 2012-2021 were studied by a continuous sampling method. The study totally involved 76 patients, including 12 (16%) male patients and 64 (84%) female ones. Eligibility criteria were as follows: patients' age (50-85 years of age); diagnosis of osteoporosis; results of femoral neck densitometry and FRAX to predict 10-year risk of osteoporotic fractures. Treatment efficacy and risk factors that are not included in the FRAX model (falls, biochemical markers, vitamin D deficiency, etc.) were not taken into consideration.

Statistical processing of the material was performed using Microsoft Office Excel 2016 program with the use of "Data Analysis" and AtteStat 12.0.5 add-ons. Age data were presented as mean±standard error of mean, T-score as mean±standard deviation (SD), percentage data as mean±sample mean square deviation of fraction. Reliability of the difference between the studied groups was assessed using the Mann-Whitney test and the Kolmagorov-Smirnov test. Statistical significance was considered at a probability >95% ( $p < 0.05$ ).

## Results of the study

The WHO and the Clinical Guidelines of the Russian Association for Osteoporosis (RAOP) run that BMD values deviating from the peak bone mass (according to the T-score) by less than 1 SD are considered to be normal. In this case, only a change of diet to calcium-rich foods can be recommended, as well as additional vitamin D supplementation. At values from -1 SD to -2.5 SD osteopenia is diagnosed, and mandatory intake of calcium and vitamin D is required. At T-score less than -2.5 SD the diagnosis is "osteoporosis" and antiestrogenic therapy is mandatory. Thus, the patients were divided into four groups (Table 1).

Table 1. Distribution of patients according to T-criterion value [10]

T-score	Absolute indicator, n	Diagnosis	Risk of fractures	Recommendations
from +2,0 before -1 (total)	0	Normal BMD	Level 1: low	Only dietary recommendations or calcium and vitamin D supplements, exercise
males	0			
females	0			
from -1,0 before -2,5 (total)	11	Osteopenia	Level 2: Moderate	Calcium and vitamin D supplements, possibly other medications
males	1			
females	10			
from -2,5 or less without prior fractures (total)	27	Osteoporosis	Level 3: high	Strong recommendations to treat with anti-osteoporotic drugs, prevention of loss of equilibrium
males	3			
females	24			
from -2,5 or less with prior fractures (total)	38	Severe osteoporosis	Level 4: very high	Same as level 3, but more intense
males	8			
females	30			

Thus, "osteopenia" was diagnosed in 11 patients (14%), including 10 females and one male patient. Anti-osteoporotic therapy was strongly recommended to 65 patients (86%), including 54 women and 11 men. It is worth noting that most of the patients observed (38 patients (50%)) had a history of fractures.

The FRAX technique analyzes risk factors that play their part in osteoporosis development. Based on this, the probability of fractures in the next 10 years can be predicted. The study has found that the number of patients who had no risk factors (including BMI = 18.5 – 24.9) was eight (11%) female, mean age



68.0±0.9 years. Thus, about 90% of patients had at least one risk factor (Table 2). Among them, 45 patients (58%) had a previous fracture history; eight patients (10%) had rheumatoid arthritis; seven patients (9%) had already taken systemic glucocorticosteroids for more than 3 months; five patients (6%) were current smokers; four patients (5%) were with a parental hip fracture; and two patients (3%) had their secondary osteoporosis.

Table 2. Identified risk factors with a questionnaire FRAX

Risk factors	Total		Men		Women	
	Absolute indicator, n=76	Relative indicator, %	Absolute indicator, n=12	Relative indicator, %	Absolute indicator, n=64	Relative indicator, %
Previous fractures	45	59,2	9	75	36	56,3
Rheumatoid arthritis	8	10,5	0	0	8	12,5
Oral glucocorticoids	7	9,2	1	8,3	6	9,4
Smoking	5	6,6	3	25	2	3,1
Family history of fractures	4	5,3	0	0	4	6,3
Secondary osteoporosis	2	2,6	2	1,7	0	0

None of the patients was found with the survey to have more than 3 units of alcohol per day (1 unit of alcohol corresponds to 30 g of spirits (vodka, cognac, whiskey), 120 g of red dry wine or 330 g of beer). International recommendations run that patients at a risk of hip fracture according to the FRAX technique without a BMD value of more than 3% or a total risk of osteoporotic fractures of more than 10% need to be administered anti-osteoporotic therapy [6]. The study identified 52 individuals (68%) meeting the criteria including 48 females and 4 male patients. However, Russian Guidelines recommend to use an age-differentiated threshold of intervention based on determining the 10-year absolute risk of major osteoporotic fractures proposed by the Russian Association on Osteoporosis (RAOP) on the basis of statistical data from Trauma Clinics in Yaroslavl and Pervouralsk in 2012 [4]. When doctors compare patients' age and an individual 10-year probability of major low-traumatic fractures obtained using the FRAX technique, they can make a conclusion that if the results are in the "green zone" the patient does not need any treatment. If they are in the "red zone", proper treatment is recommended. Therefore, in the study performed only 29 patients (38%) can be included into the risk group, among them 24 female and 5 male patients (Table 3).

Table 3. High probability of fractures according to the differential RAOP system [4]

Age	Female patients			Male patients		
	Patients at risk	Total patients	Relative indicator, %	Patients at risk	Total patients	Relative indicator, %
50-54 years	1	1	100	1	1	100
55-59 years	4	6	67	4	5	80
60-64 years	3	7	43	0	2	0
65-69 years	7	12	58	0	3	0
70-74 years	7	17	41	0	0	0
75-79 years	2	13	15	0	0	0
80-84 years	0	7	0	0	1	0
85-89 years	0	1	0	0	0	0
Totally patients:	24	64	38	5	12	42

Following 35-40 years of age a slow decline in bone mass can start. In women, this process is escalating after menopause, and by 60-70 years of age, bone density can become decreased by 30-50%. Men are characterized by less significant losses, from 15 to 30% [11]. The FRAX value has been identified to increase with age due to the accumulation of risk factors, and from 75-79 years of age it decreases, as the probability of death prevails over the probability of fractures [12].

An analysis of FRAX results in patients without BMD calculation was performed. It was found that the mean 10-year probability of possible osteoporotic fractures in the total sample was 15.1±4.1 %, in men 8.9±8.2 %, in women 16.2±4.6 % (Fig. 1). We also assessed FRAX results with BMD results. In this

case, the mean 10-year risk of fracture in the total sample was  $25.2 \pm 5.0\%$ , in men  $30.8 \pm 13.3\%$ , and in women  $24.2 \pm 5.4\%$  (Fig. 2).

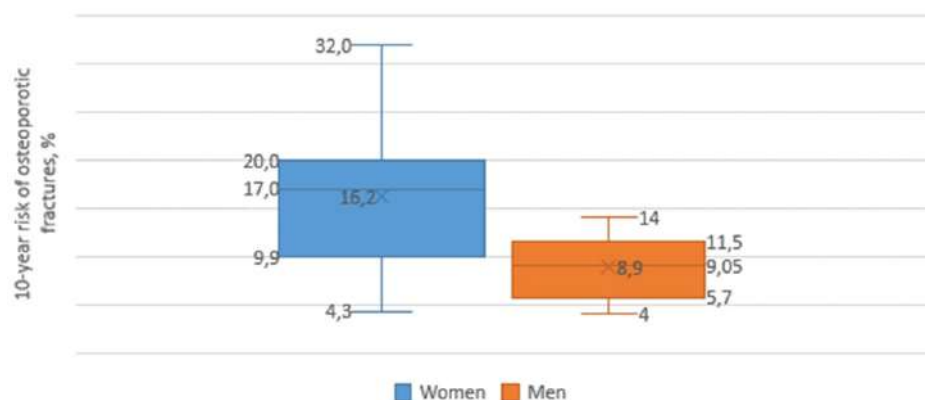


Fig. 1. Scale diagram of the 10-year risk of osteoporotic fractures in the study group according to the FRAX results without BMD

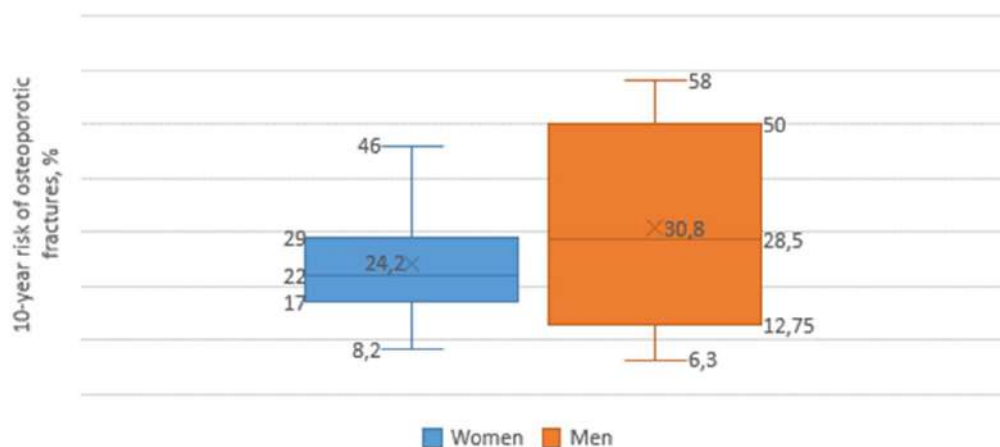


Fig. 2. Scale diagram of the 10-year risk of osteoporotic fractures in the study group according to the FRAX results with BMD

When analyzing the results with BMD values, the probability of fractures in the overall sample increases by 1.7, by 3.5 in males, and by 1.5 in females. It increases diagnostic accuracy and signals the need for earlier treatment.

The study identified a group of patients who require anti-osteoporotic therapy regardless of the chosen diagnostic technique. The group involved 17 patients (22%), including 2 male and 15 female patients. The patients' mean age was  $68.0 \pm 1.5$  years, mean T-score was  $-3.3 \pm 0.8$  SD, 10-year probability of major osteoporotic fractures without BMD value was  $20.1 \pm 9.7\%$ , and hip fracture was  $5.22 \pm 5.4\%$ . Only one patient from the selected group had no previous fracture. The fact indicates the significance of the criterion when taking patient's medical history.

## Discussion of the results

Application of four schemes to diagnose osteoporosis before administration of anti-osteoporotic therapy has been analyzed: by the results of densitometry, by the FRAX technique according to International Recommendations and RAOP recommendations as well as data from the combined application of densitometry and FRAX questionnaire. Depending on the method chosen, the number of patients who were recommended medical treatment was found to have significant differences. The greatest number is calculated on the basis of the results based on densitometry values only - 65 patients (86%), the smallest -

on the results of FRAX method according to RAOP recommendations - 30 patients (39%). The group of 17 patients (22%) who were recommended to take anti-osteoporotic therapy regardless of the chosen method of osteoporosis diagnosis was singled out. Their mean age was  $68.0 \pm 1.5$  years, mean T-score was  $-3.3 \pm 0.8$  SD, 10-year probability of major osteoporotic fractures without BMD value was  $20.1 \pm 9.7$  %, and hip fracture was  $5.22 \pm 5.4$ %.

## Conclusion

FRAX technique jointly with densitometry data improves the accuracy of osteoporosis prognosis, and can efficiently identify the patients who require anti-osteoporotic therapy.

## References

1. Odén A., McCloskey E.V., Kanis J.A. et al. Burden of high fracture probability worldwide: secular increases 2010-2040 // *Osteoporosis International*. – 2015. – V.26(9). – P. 2243-2248.
2. Belya J.E., Belova K.Y., Biryukova E.V. et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis // *Osteoporosis and osteopathies*. – 2021. – V.24(2). – P. 4-47.
3. Kanis J.A, Johnell O., De Laet C. et al. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment // *J Bone Miner Res*. – 2002. – V.17(7). – P. 1237-1244.
4. Lesnyak O., Ershova O., Belova K. et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model // *Archives of Osteoporosis*. – 2012. – 7(1-2). – P. 67-73.
5. Kanis J.A. Assessment of osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Shefeld, UK. [electronic resource]. – Access mode: [https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO\\_Technical\\_Report.pdf](https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf).
6. Lesniak O.M. A new paradigm in the diagnosis and treatment of osteoporosis: prediction of 10-year absolute risk of fracture (FRAX calculator) // *Osteoporosis and osteopathies*. – 2012. – N1. – P. 23-28.
7. Johansson H., Azizieh F., Al Ali N. et al. FRAX-vs. T-score-based intervention thresholds for osteoporosis // *Osteoporosis International*. – 2017. – V. 28(11). – P. 3099-3105.
8. Malichenko S.B., Mashchenko E.A., Ogai D.S. Application of the innovative FRAX technique in fracture risk assessment in elderly patients who were not previously examined and did not receive anti-osteoporotic therapy. Advantages and possible risks // *Medico-Social Expertise and Rehabilitation*. – 2012. – N2. – P. 33-36.
9. Zaigrova N.K., Uryasiev O.M., Shakhanov A.V. et al. Possibilities of FRAX tool in the diagnosis of osteoporosis // *Pavlov Russian Medical and Biological Bulletin*. – 2017. – 25(1). – P. 62-68.
10. Lesniak O.M., Benevolenskaya L.I. Osteoporosis. Diagnosis, prevention, treatment. Clinical recommendations of the Russian Association for Osteoporosis, Moscow, 2009, 270 p.
11. Berger C., Goltzman D., Langsetmo L. et al. Peak bone mass from longitudinal data: implications for the prevalence, pathophysiology, and diagnosis of osteoporosis // *Journal of Bone and Mineral Research*. – 2010. – V. 25(9). – P. 1948-1957.
12. Skripnikova I.A., Guryev A.V., Shalnova S.A. et al. Prevalence of the main risk factors for osteoporosis and estimation of 10-year fracture probability using FRAX® in urban population of different climatic and geographical areas of the Russian Federation // *Osteoporosis and Osteopathies*. – 2016. – N2. – P. 30-31.

## Information about authors

*Alekseeva Vasilina Alexandrovna* – postgraduate student of the Department of Pharmacy Management and Economics of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: [vasilina.alekseeva@pharminnotech.com](mailto:vasilina.alekseeva@pharminnotech.com)

*Ovsyankin Anatoly Vasilyevich* – chief Physician of the Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthesis of the Ministry of Health of the Russian Federation (Smolensk), Head of the Department of Traumatology and Orthopedics with Military Field Surgery (VPH) of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: [contacts@orthosmolensk.ru](mailto:contacts@orthosmolensk.ru)

*Kuzminova Elena Stanislavovna* – head of the consultative polyclinic traumatologist-orthopedist of the Federal State Budgetary Institution "Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthesis" of the Ministry of Health of the Russian Federation (Smolensk). E-mail: [Elena.Kuzminova@orthosmolensk.ru](mailto:Elena.Kuzminova@orthosmolensk.ru)

*Krikova Anna Vyacheslavovna* – doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacy Management and Economics, Dean of the Faculty of Pharmacy of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: anna.krikova@mail.ru

*Krutikova Nadezhda Yurievna* – doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Polyclinic Pediatrics of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: krutnad@mail.ru

*Dmitrieva Elena Vladimirovna* – senior Lecturer of the Department of Physics, Mathematics and Medical Informatics of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: vernulas@mail.ru

*Zaitseva Vera Mikhailovna* – candidate of Psychological Sciences, Associate Professor of the Department of Linguistics, Head of the International Department of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: verazaytseva@yandex.ru

### **Информация об авторах**

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

*Овсянкин Анатолий Васильевич* – главный врач ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Смоленск), заведующий кафедрой травматологии и ортопедии с военно-полевой хирургией (ВПХ) ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: contacts@orthosmolensk.ru

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

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

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

*Дмитриева Елена Владимировна* – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vernulas@mail.ru

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

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

Поступила 17.03.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК: 616.12-008.311-039

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.10 EDN: DPENOM

**ВЗАИМОСВЯЗЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

© Алиева Д.З., Абдулкадырова С.О., Асельдерова А.Ш., Муталиева А.Ш.

*Дагестанский государственный медицинский университет, Россия, 367000, Махачкала, ул. Ляхова, 1**Резюме*

**Цель.** Показать взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний щитовидной железы.

**Методика.** Было обследовано 262 пациентов с заболеванием сердечно-сосудистой системы, сочетающиеся с заболеваниями щитовидной железы. Статистический анализ проводили по программе StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка ( $>50$ ) или по Колмогорова-Смирнова ( $<50$ ). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q_1$ - $Q_3$ ).

**Результаты.** Полученные нами данные при анализе возрастной группы в зависимости от эутиреоидных заболеваний, позволяет установить существенные различия ( $p=0,012$ ) (по Хи-квадрат Пирсона). При анализе возрастной группы в зависимости от гипотиреоза, тиреотоксикоза, нам не удалось выявить значимых различий ( $p=0,495$ ,  $p=0,422$  соответственно) (по Хи-квадрат Пирсона).

**Заключение.** Результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют выдвинуть предположение, что терапия гормонами щитовидной железы способна улучшать клинический статус пациентов с ССЗ и показатели гемодинамики с минимальным риском развития осложнений, прежде всего, аритмий.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, трийодтиронин и тироксин, гипотиреоз, тиреоидные гормоны, щитовидная железа, Республика Дагестан, физические нагрузки

## RELATIONSHIP OF CARDIOVASCULAR DISEASES WITH THYROID DISEASES

Aliyeva D.Z., Abdulkadyrova S.O., Aselderova A. Sh., Mutaliev A.Sh.

*Dagestan State Medical University, 1Lyakhova str., 367000, Makhachkala, Russia**Abstract*

**Objective.** To show the relationship between cardiovascular diseases and thyroid diseases.

**Methods.** 262 patients with diseases of the cardiovascular system, combined with thyroid diseases, were examined. Statistical analysis was carried out according to the StatTech v. 2.8.8 program (Stattech LLC, Russia). Quantitative indicators were evaluated for compliance with the normal distribution by the Shapiro-Wilk criterion ( $>50$ ) or by Kolmogorov-Smirnov ( $<50$ ). Quantitative indicators having a normal distribution were described using arithmetic averages (M) and standard deviations (SD), the boundaries of the 95% confidence interval (95% CI). In the absence of a normal distribution, quantitative data were described using the median (Me) and the lower and upper quartiles ( $Q_1$ - $Q_3$ ).

**Results.** The data obtained by us when analyzing the age group depending on euthyroid diseases, allows us to establish significant differences ( $p=0.012$ ) (according to Pearson Chi-squared). When analyzing the age group depending on hypothyroidism, thyrotoxicosis, we were unable to identify significant differences ( $p=0.495$ ,  $p=0.422$ , respectively) (according to Pearson Chi-squared).

**Conclusions.** The results of experimental and clinical studies suggest that thyroid hormone therapy can improve the clinical status of patients with CVD and hemodynamic parameters with minimal risk of complications, primarily arrhythmias.

**Keywords:** cardiovascular diseases, triiodothyronine and thyroxine, hypothyroidism, thyroid hormones, thyroid gland, Republic of Dagestan, physical activity

## Введение

Физиологические эффекты тиреоидных гормонов (ТГ) в организме человека многообразны: регуляция роста и развития всех видов обменных процессов (энергетического, белкового, углеводного, жирового), влияние на психику, костно-мышечную, репродуктивную и, конечно, сердечно-сосудистую системы. В чреде распространенных эндокринных патологий с морфологическим и клиническим нарушением, обусловленных дисбалансом ТГ (трийодтиронина и тироксина) соответственно и компенсаторными изменениями уровня тиреотропного гормона гипофиза являются гипо- и гипертиреоз [4-6]. Гипотиреоз обусловлен уменьшением продукции тиреоидных гормонов щитовидной железой. Изменения сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе проявляются в виде одышки, особенно во время нагрузки, повышенной утомляемости, снижения толерантности к физическим нагрузкам, преимущественно диастолической артериальной гипертензии, брадикардии, экссудативного перикардита (часто с плевритом), сердечной недостаточности, прогрессирования атеросклероза, ИБС. Следующий синдром нарушения функциональной активности щитовидной железы – тиреотоксикоз. К сердечно-сосудистым изменениям, сопровождающим тиреотоксикоз, относятся систолическая артериальная гипертензия, суправентрикулярная аритмия, фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, увеличение массы левого желудочка и нарушение диастолического наполнения, снижение толерантности к физическим нагрузкам.

Доминирующую роль ТГ играют в сердечно-сосудистом гомеостазе. Учитывая, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются распространенными заболеваниями в мире, которые вызывают смертность, заболеваемость и госпитализацию [11], понимание роли ТГ в сердечно-сосудистой системе является обязательным и значимым [14]. Тиреоидные гормоны оказывают влияние на сердечно-сосудистую систему, как через геномные, так и через негеномные механизмы. Основные эффекты ТГ на миокард опосредуются  $T_3$ , который стимулирует все транспортеры и ионные каналы, участвующие в потоках кальция в миокарде, повышая регуляцию кальций-активируемой АТФазы<sub>2</sub> (SERCA<sub>2</sub>) и  $Na^+/K^+$  –АТФазы саркоплазматического ретикулума и подавляя фосфоламбан [14]. Изменения увеличивают поглощение и высвобождение кальция саркоплазматическим ретикулумом, стимулируя диастолическое расслабление миокарда и систолическое сокращение миокарда [1].

Рассматривая эффекты влияния избытка йода на щитовидную железу, необходимо помнить о различиях между физиологическими (100-200 мкг/сут.) и фармакологическими дозами йода (1000 мкг (1 мг) в сутки) [3, 13]. Эутиреоидные лица с существующими или ранее перенесенными заболеваниями щитовидной железы особенно предрасположены к развитию йодиндуцированного гипотиреоза. Вероятность этого возрастает в случае проживания в регионах без йодного дефицита. В отличие от этого у пожилых лиц с эутиреоидным узловым зобом, проживающих в йоддефицитных регионах, чаще наблюдается индуцированный йодом тиреотоксикоз [8, 9]. При деструктивной форме тиреотоксикоза, вызываемой самим амиодароном, обычно помогают кортикостероиды. У некоторых больных, у которых, по-видимому, имеется сочетание обеих форм тиреотоксикоза, комбинированная терапия не всегда позволяет добиться успеха и возникает необходимость в тщательно контролируемой тиреоидэктомии [7]. Иногда при упорном амиодароновом тиреотоксикозе применяли плазмаферез, но недавно была показана его неэффективность.

Целью исследования явилось показать взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний с заболеваниями щитовидной железы в Республике Дагестан.

## Методика

Статистический анализ проводили по программе StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению по критерию Шапиро-Уилка (>50) или по Колмогорова-Смирнова (<50). Количественные

показатели, имеющие нормальное распределение, описывали с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющие нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнили по t-критерию Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнили по U-критерию Манна-Уитни (табл. 1).

Таблица 1. Описательная статистика количественных переменных

Показатель	Me	Q1-Q3	n	min	max
Возраст (лет)	52,5	42,2-62,0	262	19,0	83,0

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнили по критерию Хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления  $<10$ ), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления  $>10$ ). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнили по критерию Хи-квадрат Пирсона (табл. 2).

Таблица 2. Описательная статистика категориальных переменных

Показатели	Категории	Абс.	%
Возрастная группа	18-29	9	3,4
	30-44	66	25,2
	45-59	97	37,0
	60+	90	34,4
Пол	Мужской	73	27,9
	Женский	189	72,1

## Результаты исследования

Исходя из полученных данных при анализе возрастной группы в зависимости от эутиреоидных заболеваний, нами были установлены существенные различия ( $p=0,012$ ) (по Хи-квадрат Пирсона). При анализе группы в зависимости от гипотиреоза, тиреотоксикоза не удалось выявить значимых различий ( $p=0,495$ ,  $p=0,422$  соответственно) (по Хи-квадрат Пирсона) (табл. 3).

Таблица 3. Анализ возрастной группы в зависимости от функции щитовидной железы

Показатели	Категории	Возрастная группа				p
		18-29	30-44	45-59	60+	
Гипотиреоз	Отсутствует	8(6,0)	30(22,6)	44(33,1)	51(38,3)	0,495
	Имеется	1(2,0)	15(29,4)	14(27,5)	21(41,2)	
Тиреотоксикоз	Отсутствует	8(6,0)	30(22,6)	44(33,1)	51(38,3)	0,422
	Имеется	0(0,0)	3(42,9)	3(42,9)	1(14,3)	
Эутиреоидные заболевания	Отсутствует	8(6,0)	30(22,6)	44(33,1)	51(38,3)	0,012*
	Имеется	0(0,0)	18(25,4)	36(50,7)	17(23,9)	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ )

По результатам собственных данных при сопоставлении показателя «Пол» в зависимости от гипотиреоза, эутиреоидных заболеваний, были выявлены существенные различия ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$  соответственно) по Хи-квадрат Пирсона (табл. 4).

При сравнении показателя «Пол» в зависимости от тиреотоксикоза, нам не удалось установить статистически значимых различий ( $p=0,444$ ) (по Точный критерий Фишера).

Таблица 4. Анализ показателя «Пол» в зависимости от функции щитовидной железы

Показатели	Категории	Пол		Р
		Мужской	Женский	
Гипотиреоз	Отсутствует	65(48,9)	68(51,1)	<0,001*
	Имеется	3(5,9)	48(94,1)	
Тиреотоксикоз	Отсутствует	65(48,9)	68(51,1)	0,444
	Имеется	2(28,6)	5(71,4)	
Эутиреоидные заболевания	Отсутствует	65(48,9)	68(51,1)	<0,001*
	Имеется	3(4,2)	68(95,8)	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )

При сопоставлении инсульта в зависимости от гипотиреоза, тиреотоксикоза, эутиреоидных заболеваний, нам не удалось установить статистически значимых различий ( $p=1,000$ ,  $p=1,000$ ,  $p=0,278$  соответственно) по Точный критерий Фишера (табл. 5).

Таблица 5. Анализ инсульта в зависимости от функции щитовидной железы

Показатели	Категории	Инсульт		Р
		Отсутствует	Имеется	
Гипотиреоз	Отсутствует	132(99,2)	1(0,8)	1,000
	Имеется	51(100,0)	0(0,0)	
Тиреотоксикоз	Отсутствует	132(99,2)	1(0,8)	1,000
	Имеется	7(100,0)	0(0,0)	
Эутиреоидные заболевания	Отсутствует	132(99,2)	1(0,8)	0,278
	Имеется	69(97,2)	2(2,8)	

При оценке инфаркта в зависимости от гипотиреоза, тиреотоксикоза, эутиреоидных заболеваний, не удалось установить статистически значимых различий ( $p=1,000$ ,  $p=1,000$ ,  $p=1,000$  соответственно) по Точный критерий Фишера (табл.6).

Таблица 6. Анализ инфаркта в зависимости от функции щитовидной железы

Показатели	Категории	Инфаркт		Р
		Отсутствует	Имеется	
Гипотиреоз	Отсутствует	131(98,5)	2(1,5)	1,000
	Имеется	50(98,0)	1(2,0)	
Тиреотоксикоз	Отсутствует	131(98,5)	2(1,5)	1,000
	Имеется	7(100,0)	0(0,0)	
Эутиреоидные заболевания	Отсутствует	131(98,5)	2(1,5)	1,000
	Имеется	70(98,6)	1(1,4)	

При сопоставлении ИБС в зависимости от гипотиреоза, тиреотоксикоза, эутиреоидных заболеваний, не удалось установить статистически значимых различий ( $p=1,000$ ,  $p=0,344$ ,  $p=0,382$  соответственно) по Точный критерий Фишера (табл.7).

Таблица 7. Анализ ИБС в зависимости от функции щитовидной железы

Показатели	Категории	ИБС		Р
		Отсутствует	Имеется	
Гипотиреоз	Отсутствует	126 (94,7)	7 (5,3)	1,000
	Имеется	48 (94,1)	3 (5,9)	
Тиреотоксикоз	Отсутствует	126 (94,7)	7 (5,3)	0,344
	Имеется	6 (85,7)	1 (14,3)	
Эутиреоидные заболевания	Отсутствует	126 (94,7)	7 (5,3)	0,382
	Имеется	65 (91,5)	6 (8,5)	

Одним из вариантов заместительной терапии является препарат левотироксина – L-Тироксин Берлин-Хеми. Препарат отличается высокой эффективностью и выпускается в разных дозировках (50/75/100/125/150 мкг), что позволяет пациентам выбрать необходимую. Левотироксин,



произведенный компанией «Берлин-Хеми», не содержит лактозы. Доказано, что безлактозные препараты левотироксина отличаются лучшей устойчивостью к воздействию факторов внешней среды: в препаратах, в состав которых в качестве вспомогательного вещества входит лактоза, в течение шести месяцев активность действующего вещества снижается на 30%, в безлактозных препаратах – на 15%.

Другой вариант терапии – прием комбинированного препарата Йодокомб®, также произведенного компанией «Берлин-Хеми». Он показан для лечения диффузного эутиреоидного зоба и послеоперационной профилактики узлового зоба после резекции щитовидной железы. Препарат может применяться во время беременности и в период лактации. В состав препарата Йодокомб® входит левотироксин (50/75 мкг) и калия йодид (150 мкг). Препарат удобен для применения: суточную дозу следует принимать утром за 30 минут до еды.

При сравнении мерцательной аритмии в зависимости от гипотиреоза, тиреотоксикоза, эутиреоидных заболеваний, не удалось выявить статистически значимых различий ( $p=0,448$ ,  $p=0,379$ ,  $p=1,000$  соответственно) по Точный критерий Фишера (табл. 8).

Таблица 8. Анализ мерцательной аритмии в зависимости от функции щитовидной железы

Показатели	Категории	Мерцательная аритмия		p
		Отсутствует	Имеется	
Гипотиреоз	Отсутствует	125 (94,0)	8 (6,0)	0,448
	Имеется	50 (98,0)	1 (2,0)	
Тиреотоксикоз	Отсутствует	125 (94,0)	8 (6,0)	0,379
	Имеется	6 (85,7)	1 (14,3)	
Эутиреоидные заболевания	Отсутствует	125 (94,0)	8 (6,0)	1,000
	Имеется	67 (94,4)	4 (5,6)	

При анализе сердечной недостаточности в зависимости от гипотиреоза, тиреотоксикоза, эутиреоидных заболеваний, нам не удалось установить статистически значимых различий ( $p=0,710$ ,  $p=0,052$ ,  $p=0,425$  соответственно) по Точный критерий Фишера (табл. 9).

Таблица 9. Анализ сердечной недостаточности в зависимости от функции щитовидной железы

Показатели	Категории	Сердечная недостаточность		p
		Отсутствует	Имеется	
Гипотиреоз	Отсутствует	127 (95,5)	6 (4,5)	0,710
	Имеется	48 (94,1)	3 (5,9)	
Тиреотоксикоз	Отсутствует	127 (95,5)	6 (4,5)	0,052
	Имеется	5 (71,4)	2 (28,6)	
Эутиреоидные заболевания	Отсутствует	127 (95,5)	6 (4,5)	0,425
	Имеется	70 (98,6)	1 (1,4)	

При сопоставлении реваскуляризации в зависимости от гипотиреоза, тиреотоксикоза, эутиреоидных заболеваний, не удалось выявить статистически значимых различий ( $p=1,000$ ,  $p=1,000$ ,  $p=0,544$  соответственно) по Точный критерий Фишера (табл. 10).

Таблица 10. Анализ реваскуляризации в зависимости от функции щитовидной железы

Показатели	Категории	Реваскуляризация		p
		Отсутствует	Имеется	
Гипотиреоз	Отсутствует	131 (98,5)	2 (1,5)	1,000
	Имеется	51 (100,0)	0 (0,0)	
Тиреотоксикоз	Отсутствует	131 (98,5)	2 (1,5)	1,000
	Имеется	7 (100,0)	0 (0,0)	
Эутиреоидные заболевания	Отсутствует	131 (98,5)	2 (1,5)	0,544
	Имеется	71 (100,0)	0 (0,0)	

При сравнении САД (табл. 11) в зависимости от гипотиреоза, эутиреоидных заболеваний, были установлены существенные различия ( $p=0,001$ ,  $p=0,028$  соответственно) по t-критерий

Стьюдента). При анализе САД в зависимости от тиреотоксикоза, нам не удалось установить статистически значимых различий ( $p=0,786$ ) (по t-критерий Стьюдента).

Таблица 11. Анализ САД в зависимости от функции щитовидной железы

Показатели	Категории	САД (мм рт.ст.)			p
		M±SD	95% ДИ	n	
Гипотиреоз	Отсутствует	126,7±18,3	123,5 – 129,8	133	0,001*
	Имеется	117,2±15,7	112,8 – 121,6	51	
Тиреотоксикоз	Отсутствует	126,7±18,3	123,5 – 129,8	133	0,786
	Имеется	124,7±21,0	105,3 – 144,2	7	
Эутиреоидные заболевания	Отсутствует	126,7±18,3	123,5 – 129,8	133	0,028*
	Имеется	120,5±19,9	115,8 – 125,2	71	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ )

В результате оценки ДАД (табл. 12) в зависимости от гипотиреоза, эутиреоидных заболеваний, нами были выявлены статистически значимые различия ( $p=0,034$ ,  $p=0,009$  соответственно) (по t-критерий Стьюдента). При оценке ДАД в зависимости от тиреотоксикоза, нам не удалось установить статистически значимых различий ( $p=0,326$ ) (используемый метод: t-критерий Стьюдента).

Таблица 12. Анализ ДАД в зависимости от функции щитовидной железы

Показатели	Категории	ДАД (мм рт.ст.)			p
		M±SD	95% ДИ	n	
Гипотиреоз	Отсутствует	82,0±11,3	80,1-83,9	133	0,034*
	Имеется	78,1±10,5	75,1-81,0	51	
Тиреотоксикоз	Отсутствует	82,0±11,3	80,1-83,9	133	0,326
	Имеется	77,7±9,6	68,8-86,6	7	
Эутиреоидные заболевания	Отсутствует	82,0±11,3	80,1-83,9	133	0,009*
	Имеется	77,5±12,0	74,6-80,3	71	

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p<0,05$ )

При сравнении ЧСС (табл. 13) в зависимости от гипотиреоза, тиреотоксикоза, эутиреоидных заболеваний, не удалось установить статистически значимых различий ( $p=0,677$ ,  $p=0,315$ ,  $p=0,514$  соответственно) по U-критерий Манна-Уитни, U-критерий Манна-Уитни).

Таблица 13. Анализ ЧСС в зависимости от функции щитовидной железы

Показатели	Категории	ЧСС (уд/мин)			p
		Me	Q1-Q3	n	
Гипотиреоз	Отсутствует	76,0	69,0-79,0	133	0,677
	Имеется	75,0	70,0-80,0	51	
Тиреотоксикоз	Отсутствует	76,0	69,0-79,0	133	0,315
	Имеется	78,0	71,0-93,5	7	
Эутиреоидные заболевания	Отсутствует	76,0	69,0-79,0	133	0,514
	Имеется	77,0	70,0-80,0	71	

К клиническим проявлениям гипотиреодной комы относятся гипотермия, гиповентиляция, респираторный ацидоз, гипонатриемия, гипотензия, судорожная готовность, гипогликемия. Из них наиболее постоянным симптомом является гипотермия, причем снижение температуры тела может быть значительным, иногда до 23°C.

При подозрении на гипотиреодную кому больного необходимо госпитализировать в реанимационное отделение и незамедлительно начать терапию тиреоидными препаратами и глюкокортикоидами. И в данном случае для больных с сердечно-сосудистой патологией препаратом выбора будет являться тироксин, который назначается внутривенно или при отсутствии инъекционных форм препарата через желудочный зонд в виде размельченных таблеток в дозе 250 мкг каждые 6 ч (первые сутки), в последующие дни – по 50-100 мкг.

Введение глюкокортикоидов следует проводить параллельно. Гидрокортизон вводится по 100 мг в/в однократно и далее по 50 мг в/в каждые 6 ч. Рекомендуются оксигенация или перевод

пациента на искусственную вентиляцию легких, ограничение жидкости до 1 л в сутки и при гипогликемии в/в введение 40%-ного раствора глюкозы. В целях коррекции артериального давления при развитии гипотензии не следует применять норадреналин, который в сочетании с тиреоидными препаратами может усилить коронарную недостаточность.

При правильной и своевременно начатой терапии улучшение состояния больного возможно к концу первых суток. Однако смертность при гипотиреодной коме у пожилых пациентов с сердечно-сосудистой патологией может достигать 80% [12, 13]. Поэтому больным с гипотиреозом, особенно когда речь идет о старших возрастных категориях, жизненно необходимы своевременная диагностика и адекватная заместительная терапия [7].

## Выводы

1. Эффективным препаратом для терапии пациентов с субклиническим гипотиреозом является L-Тироксин Берлин-Хеми. Терапевтический эффект препарата наблюдается через три – пять дней после начала перорального приема.
2. Терапия гормонами щитовидной железы способна улучшать клинический статус пациентов с ССЗ и показатели гемодинамики с минимальным риском развития осложнений, прежде всего, аритмий
3. Комбинированный препарат йодокомб содержит левотироксин натрия и йодид калия, который предназначен для лечения диффузного эутиреоидного зоба и профилактики рецидива зоба после резекции щитовидной железы.
4. Лечение гипотиреоза у больных с ИБС представляет собой очень серьезную, ответственную и сложную задачу, которую эндокринологам и кардиологам необходимо решать совместно, опираясь не только на собственный опыт, но и на современные исследования.

## Литература (references)

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология / Под ред. И.И. Дедова. – М.: Литтерра, 2015. – 416 с. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeev V.V. *Endokrinologiya*. Endocrinology / Edited by I.I. Dedov – M.: Litterra. – 2015. – 416 p. (in Russian)]
2. Платонова Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2015. – Т.11, №1. – С. 12-21. [Platonova N.M. Iodnyi defitsit: sovremennoe sostoyanie problem. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. Clinical and experimental thyroidology. – 2015. – V.11, N1. – P. 12-21. (in Russian)]
3. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Панфилов К.О. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009-2015 гг. // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т.64, №1. – С. 21-37. [Troshina E.A., Platonova N.M., Panfilova E.A., Panfilov K.O. Analiticheskii obzor rezul'tatov monitoringa osnovnykh epidemiologicheskikh kharakteristik iododefitsitnykh zabolevanii u naseleniya Rossiiskoi Federatsii za period 2009-2015 gg. *Problemy endokrinologii*. Problems of endocrinology. – 2018. – V.64, N1. – P. 21-37. (in Russian)]
4. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека // Кардиология. – 2019. – Т.59, №11. – С. 66-75. [Chaulin A.M., Karslyan L.S., Grigor'eva E.V., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. Kliniko-diagnosticheskaya tsennost' kardiomarkerov v biologicheskikh zhidkostyakh cheloveka. *Kardiologiya*. Cardiology. – 2019. – V.59, N.11. – P. 66-75. (in Russian)]
5. Чаулин А.М. Минеева В.А., Суворова Г.Н., Григорьева Ю.В. Методы моделирования гипотиреоза // Синтез наук как основа развития медицинских знаний: Материалы I Межвузовской научно-практической конференции с международным участием. – Самара, 2020. – С. 460-465. [Chaulin A.M. Mineeva V.A., Suvorova G.N., Grigor'eva Yu.V. Metody modelirovaniya gipotireoza. *Sintez nauk kak osnova razvitiya meditsinskikh znaniy: Materialy I Mezhvuzovskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhunarodnym uchastiem*. – Synthesis of sciences as a basis for the development of medical knowledge: Materials of the I Interuniversity Scientific and Practical Conference with international participation. – Samara, 2020. – P. 460-465. (in Russian)]

6. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н. Экспериментальные модели гипотиреоза // Морфологические ведомости. – 2021. – Т.29, №1. – С. 69-76. [Chaulin A.M., Grigor'eva Yu.V., Suvorova G.N. Eksperimental'nye modeli gipotireoza. *Morfologicheskie vedomosti*. Morphological statements. – 2021. – V.29, N1. – P. 69-76. (in Russian)]
7. Chaker L., Bianco A.C., Jonklaas J., Peeters R.P. Hypothyroidism // *Lancet*. – 2017. V.390, N10101. – P. 1550-1562.
8. Gray J.L., Singh G., Uttley L., Balasubramanian S.P. Routine thyroglobulin, neck ultrasound and physical examination in the routine follow up of patients with differentiated thyroid cancer-Where is the evidence? // *Endocrine*. – 2018. – V.62, N1. – P. 26-33.
9. Haugen B.R., Alexander E.K., Doherty G.M., et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid*. – 2016. – V. 26, N1. – P. 1-133.
10. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease // *Nature reviews cardiology*. – 2017. – V.14.– P. 39-55.
11. Pantos C.I., Malliopolou V.A., Mourouzis I.S., Karamanoli E.P., Paizis I.A., Steimberg N., Varonos D.D., Cokkinos D.V. Long-term thyroxine administration protects the heart in a pattern similar to ischemic preconditioning // *Thyroid*. – 2002. – V.12, N4. – P. 325-329.
12. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015 // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – V.70. – P. 1-25.
13. Uppal A., White M.G., Nagar S., et al. Benign and malignant thyroid incidentalomas are rare in routine clinical practice: A Review of 97,908 Imaging Studies // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. – 2015. – V.24, N9. – P. 1327-1331.
14. Vargas-Uricoechea H., Sierra-Torres C.H. Thyroid hormones and the heart. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. – 2014. – V.18, N1. – P. 15-26.

### Информация об авторах

*Алиева Диана Зубайриевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России». E-mail: [diana.alieva.67@mail.ru](mailto:diana.alieva.67@mail.ru)

*Абдулкадырова Субайбат Омаровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России». E-mail: [dgma@list.ru](mailto:dgma@list.ru)

*Асельдерова Аида Шамсутдиновна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России».

*Муталиева Айшат Шамильевна* – ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России». E-mail: [aishat333@mail.ru](mailto:aishat333@mail.ru)

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

Поступила 17.05.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 612.664.36

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.11 EDN: ESRHRS

**РОЛЬ ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫХ БЕЛКОВ ГРУДНОГО МОЛОКА В ПРОГРАММИРОВАНИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ**© Шилина Н.М.<sup>1</sup>, Шпаковская К.С.<sup>2</sup>, Легонькова Т.И.<sup>2</sup>, Штыкова О.Н.<sup>2</sup>,  
Дубровина Ю.А.<sup>2</sup>, Аршанская О.Д.<sup>2</sup>, Нетунаева Е.А.<sup>1</sup>, Пырьева Е.А.<sup>1</sup><sup>1</sup>Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Россия, 109240  
Москва, Устьинский проезд, 2/14<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

**Цель.** Оценка влияния гормонов грудного молока на рост и развитие младенцев и их вклад в программирование пищевого поведения детей.

**Методика.** Обследовано 103 пары мать-дитя. В сыворотке грудного молока (ГМ) матери троекратно определялся уровень гормонов лептина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1) (в 10-14 дней, 1 месяц и 3 месяца) с помощью наборов для иммуноферментного анализа (ИФА) фирм «Mediagnost» Германия и «DBC Diagnostics Biochem Canada Inc.» Канада, соответственно. Пищевое поведение ребенка оценивалось с помощью опросника BEBQ (Development and factor structure of the Baby Eating Behaviour Questionnaire in the Gemini birth cohort, Clare H. Llewellyn et al., London, 2011).

**Результаты.** Нами была изучена взаимосвязь концентраций гормонов грудного молока – лептина и ИПФР-1 с факторами пищевого поведения детей, находящихся на грудном вскармливании их физическим развитием. Установлено, что высокая скорость роста у грудных детей на первом месяце жизни сочетается с более низкими показателями при рождении и дисбалансом гормонального состава ГМ у матерей. Высокий уровень лептина и сниженный уровень ИПФР-1 приводит с одной стороны, к снижению поступления энергии, а, с другой стороны, к торможению расхода энергии на рост, что способствует ее запасанию в жировой ткани, о чем свидетельствует увеличение толщины кожных складок в возрасте 12 месяцев у детей с высокой скоростью роста.

**Заключение.** Таким образом, можно предположить, что гормоны ГМ лептин и ИПФР-1 отвечают за степень насыщения грудного ребенка, оказывая влияние на пищевое поведение. Дальнейшее изучение факторов, влияющих на гормональный состав ГМ, открывает перспективы влияния на модель развития организма ребенка в раннем возрасте, профилактируя, таким образом, развитие в будущем неинфекционных заболеваний.

**Ключевые слова:** дети, грудное молоко, лептин, инсулиноподобный фактор-роста-1, пищевое поведение

**ROLE OF HORMONE-ACTIVE BREAST MILK PROTEINS IN THE PROGRAMMING OF EATING BEHAVIOR**Shilina N.M.<sup>1</sup>, Shpakovskaya K.S.<sup>2</sup>, Legonkova T.I.<sup>2</sup>, Shtykova O.N.<sup>2</sup>, Dubrovina Yu.A.<sup>2</sup>,  
Arshanskaya O.D.<sup>2</sup>, Netunaeva E.A.<sup>1</sup>, Pyrieva E.A.<sup>1</sup><sup>1</sup>Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 2/14, Ustinsky Proezd, 109240, Moscow, Russia<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** To evaluate the effect of breast milk hormones on the growth and development of infants and their contribution to the programming of children's eating behavior.

**Methods.** 103 mother-infant pairs were examined. In the mother's breast milk (BM) serum, the level of hormones leptin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) was determined three times (at 10-14 days, 1 month and 3 months) using an enzyme immunoassay kits from Mediagnost Germany and DBC Diagnostics Biochem Canada. Inc. Canada, respectively. The child's eating behavior was assessed using a questionnaire BEBQ (Development and factor structure of the Baby Eating Behaviour Questionnaire in the Gemini birth cohort, Clare H. Llewellyn et al., London, 2011).

**Results.** We studied the relationship between the concentrations of breast milk hormones – leptin and IGF-1 factors of eating behavior of breastfed infants. It was found that the high growth rate in infants in the first month of life is combined with lower indicators of growth at birth and an imbalance in the hormonal composition of BM in mothers: a significantly higher level of BMleptin and a reduced level of IGF-1 were revealed, which leads to a decrease in sensitivity to food and, on the one hand, to a decrease in energy intake, and, on the other hand, to an inhibition of energy consumption for growth, which leads to its storage in adipose tissue, as evidenced by an increase in thickness of skin folds in children with high growth rate.

**Conclusions.** Thus, it can be assumed that the BM hormones leptin and IGF-1 are responsible for the degree of saturation of an infant, influencing eating behavior. Further study of the factors affecting the hormonal composition of BM opens up prospects for influencing the developmental model of the child's body at an early age, thus preventing the development of non-communicable diseases in the future.

*Keywords:* children, breast milk, leptin, insulin-like growth factor-1, eating behavior

## Введение

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) до 30% смертей в мире происходит по причине неинфекционных заболеваний (ожирение, сахарный диабет 2 типа, гипертония, инфаркт, инсульт, онкологические заболевания), затраты на лечение которых составляют до 2,8% от общих расходов на здравоохранение [30]. По данным ВОЗ с 2014 года избыточная масса тела и ожирение возросли в 1/3 европейских стран, затронув одного из пяти подростков [32]. В Российской Федерации высокая масса тела [масса тела для возраста (WAZ>2)] встречается у 7,6% детей, что также сопоставимо с мировой тенденцией роста избыточной массы тела [1]. При этом, более 60% детей, имеющих избыточную массу тела в препубертатном возрасте, сохраняют ее и во взрослом состоянии. Это гарантирует в будущем увеличения нагрузки на систему здравоохранения, поскольку детское ожирение тесно ассоциировано с увеличением риска и более ранним развитием сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, ортопедическими проблемами и др. Поэтому поиск путей профилактики детского ожирения представляет собой одну из актуальных задач детской нутрициологии, педиатрии и здравоохранения в целом.

В последнее десятилетие среди педиатров прочно укоренилось представление о ранних истоках здоровья и болезни (концепция DOHAD – developmental origins of health and disease) [19], согласно которому события, происходящие в критические периоды развития организма, оставляют метаболический след на всю оставшуюся жизнь. Наибольшее количество критических периодов развития приходится на первую 1000 дней жизни. Ранний постнатальный период чрезвычайно важен для правильного становления и функционирования систем и органов, незрелых у новорожденного. При этом главенствующая роль принадлежит грудному вскармливанию (ГВ). В ряде работ показано, что ГВ оказывает защитный эффект в отношении развития ожирения [13]. Это связывают с более низким содержанием белка в ГМ по сравнению со смесями, что приводит к замедлению скорости роста детей на ГВ по сравнению с детьми на искусственном вскармливании. Однако, в отечественных и зарубежных исследованиях указывалось на случаи ускоренного набора веса и развития ожирения у детей, находящихся на исключительно ГВ [12, 15, 17]. Ускоренный рост на первом году жизни является доказанным фактором риска развития ожирения [7]. У таких детей уже в возрасте 17 лет выявлены метаболические нарушения [8].

Феномен ускоренного роста на исключительно ГВ подвергся тщательному изучению, однако, однозначного вывода о его причинах сделать не удалось. Между тем, раскрытие этих причин позволило бы расшифровать механизмы регуляции роста в раннем возрасте, открывающих перспективы для его оптимизации. Отечественными педиатрами была продемонстрирована связь скорости роста с уровнем гормонов – регуляторов энергетического гомеостаза в ГМ, таких, как лептин, инсулиноподобный фактор роста-1 (ИПФР-1) и др. [15].

Лептин – полипептидный гормон, состоящий в среднем из 167 аминокислот, в основном синтезируется и секретируется адипоцитами белой жировой ткани как продукт экспрессии гена ожирения (Ob) [23]. Лептин сигнализирует о количестве жира, хранящегося в организме; таким образом, концентрация лептина в плазме крови положительно коррелирует с массой жировой ткани у взрослых. Лептин модулирует энергетический гомеостаз, уменьшая количество потребления пищи [28]. Сообщается, что при рождении концентрация лептина в пуповинной крови положительно коррелирует с индексом жировой массы новорожденных [6]. Помимо жировой ткани, лептин также вырабатывается и в других тканях, таких как желудок, плацента и молочная железа [5]. Также предполагается, что лептин плазмы крови матери проникает в ГМ путем диффузионного или рецептор-опосредованного транспорта [16, 31]. Лептин присутствует в

ГМ в относительно высоких и вариабельных количествах, которые снижаются на протяжении лактации. Было установлено, что лептиноказывает широкий спектр регуляторных действий в организме не только на центральном, но и на периферическом уровнях, включая эффекты метаболического программирования, обуславливающие правильное функционирование жировой ткани [20, 26]. Однако, точная роль лептина ГМ в развитии младенцев, особенно в регуляции роста и состава тела в раннем периоде, до сих пор неясны [10, 11]. Напротив, концентрация лептина в обезжиренном ГМ показала или отрицательную связь [4, 9] или отсутствие связи с составом тела младенцев [14, 27].

ИПФР-1 является основным медиатором гормона роста, играет ключевую роль в эмбриональном и постнатальном росте и обладает адипогенной активностью [21]. Данные об уровне ИПФР-1 в человеческом молоке были представлены во многих более ранних исследованиях [3, 22, 25]. Milson et al., Blum и Baumrucker et al. предположили, что высокие ранние уровни белков системы ИПФР грудного молока способствуют созреванию кишечника младенцев. Также авторы считают, что ИПФР-1 грудного молока может прямо или косвенно влиять на регуляторные функции и рост тканей новорожденного. В исследовании KonI.Ya. et al., 2014 [15] также наблюдали положительную корреляцию между уровнем ИПФР-1 в грудном молоке и скоростью роста младенцев. Результаты исследований на животных показали, что ИПФР-1 в неизменном виде передается из материнского молока в кровь потомства через его желудочно-кишечный тракт. Можно предположить, что ИПФР-1 грудного молока может стимулировать быстрый рост детей раннего возраста [2].

Ведущие мировые исследователи в области детской нутрициологии признают необходимость изучения феномена ускоренного роста на ГВ и раскрытие механизмов, регулирующих рост в младенчестве, с участием гормонально-активных белков грудного молока. Подчеркивается необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на выявление маркеров ускоренного роста на ГВ, необходимость изучения корреляции уровня таких гормонов в грудном молоке и пищевого поведения младенцев (сон, аппетит, чувство голода и др.), разработки методов коррекции ускоренного роста (психологических, диетических) и алгоритма вскармливания таких детей на исключительно ГВ.

Цель исследования – оценить влияние гормонов грудного молока (лептина, ИПФР-1) на рост и развитие младенцев и их вклад в программирование пищевого поведения детей.

## Методика

В исследовании приняли участие 103 здоровые женщины из г. Смоленск в возрасте (Me [Min;Max]) 33 лет [23, 40] с ИМТ ( $M \pm SD$ )  $19,8 \pm 2,8$  кг/м<sup>2</sup> и их дети, находящиеся на грудном вскармливании. Родители младенцев дали информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения/исключения кормящих женщин представлены ниже (табл. 1).

Таблица 1. Критерии включения/исключения женщин, принимающих участие в исследовании гормонов грудного молока

Критерии включения	Критерии исключения
одноплодная беременность («singleton»)	многоплодная беременность
женщины, имеющие доношенных детей в возрасте 38-40 недель	женщины, имеющие новорожденных детей с гестационным возрастом менее 38 недель и более 40 недель соответственно
вскармливание детей исключительно ГМ	докорм детей молочной смесью
объем пробы ГМ для проведения биохимического анализа 50 мл	операции на груди матери и пирсинг, а также мастит в послеродовом периоде
отсутствие хронической соматической патологии	наличие хронической соматической патологии
отсутствие приема лекарственных препаратов в связи с заболеванием	прием лекарственных препаратов в связи с заболеванием

Анкетирование матерей включало данные анамнеза, в том числе течения беременности и родов, антропометрии. Обследование детей педиатром проводилось по общепринятым стандартам и унифицированной методике, включающей оценку физического, нервно-психического развития, состояния органов и систем, заболеваемость по обращаемости.

Антропометрические исследования включали измерение длины, массы тела, (данные при рождении, в периоды в 1, 3 и 12 месяцев жизни) с последующей оценкой соответствия стандартной



популяции по z-score «длина тела по возрасту» (ДТВ), «масса тела по возрасту» (МТВ), «индекс массы тела по возрасту» (ИМТВ) и «масса тела по длине тела» (МТД) согласно стандартов ВОЗ (ANTHRO, 2005) [32], а также оценкой скорости роста младенцев. Измерение массы тела у всех обследованных новорожденных проводилось с использованием сертифицированных весов с точностью  $\pm 1$ г, а длины тела – специальным стационарным измерителем в положении лежа на спине с точностью  $\pm 1$ см. Определение содержания жировой ткани проводили в возрасте 12 месяцев с помощью измерения кожно-жировых складок с использованием электронного цифрового калипера (КЭЦ-100-1-И-Д).

Дети были разделены на 2 группы по z-score МТД (WLZ) (ANTHRO): 1 группа – дети с более низкой (дельта МТД  $\leq 0,67$ ) и 2 группа – дети с более высокой скоростью роста за 1 месяц жизни (дельта МТД  $> 0,67$ ) [24].

В выделенных группах была проведена оценка пищевого поведения младенцев путем анкетирования их матерей с помощью опросника BEBQ (BabyEatingBehaviourQuestionnaire) [18] в сопоставлении с уровнем гормонов в ГМ матерей.

Анкеты по оценке пищевого поведения младенцев содержали 18 вопросов, рассматривающих 5 аспектов пищевого поведения младенцев и 1 общий аспект (табл. 2). Ответы на вопросы оценивались по 5-балльной шкале, где 5 баллов – «точно согласна»; 4 балла – «скорее согласна»; 3 балла – «иногда»; 2 балла – «скорее нет»; 1 балл – «точно не согласна». Кроме того, у матерей была возможность отметить, что это был нетипичный для ребенка день с нестандартным поведением.

Таблица 2. Вопросы по оценке пищевого поведения младенцев на грудном вскармливании и основные факторы, характеризующие их пищевое поведение

Название фактора	Вопросы анкеты
1. Удовольствие от еды	- «Мой ребенок любит молоко» - «Время кормления доставляет радость ребенку» - «Мой ребенок выглядит довольным во время кормления» - «Мой ребенок беспокоится во время кормления»
2. Чувствительность к еде	- «Мой ребенок был бы рад есть все время» - «Даже сразу после кормления мой ребенок будет рад есть еще» - «Мой ребенок может есть каждые 30 минут» - «Мой ребенок всегда требует кормления» - «Если позволить, мой ребенок выпьет слишком много молока» - «Мой ребенок часто хочет больше молока, чем я даю»
3. Медлительность в еде	- «Мой ребенок ест очень медленно» - «Мой ребенок быстро заканчивает есть» - «Кормление моего ребенка занимает больше 30 минут» - «Мой ребенок сосет все медленнее и медленнее во время кормления»
4. Чувство сытости	- «Мой ребенок легко наедается» - «Мой ребенок наедается раньше, чем выпьет все молоко, которое я хотела бы ему дать» - «Моему ребенку трудно справиться с целым кормлением».
5. Оценка аппетита	«У моего ребенка хороший аппетит»

Пробы грудного молока собирали на 10-14 день, в 1 и 3 месяца лактации путем сцеживания средней порции молока во время утреннего кормления и сразу замораживали при  $-20^{\circ}\text{C}$ , затем, не размораживая, транспортировали в специальных контейнерах в лабораторию ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» для исследования уровня гормонально-активных белков. Исследования проводили в сыворотке грудного молока, полученной путем его центрифугирования в течение 15 минут при 1200g на центрифуге ThermoFisherScientificSL 16R при  $4^{\circ}\text{C}$ . Отобранную сыворотку ГМ алиquotировали и замораживали до момента исследования при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Уровни гормонов ГМ (лептина и ИППР-1) определяли с помощью наборов для ИФА фирм «Mediagnost» (Германия) и «DBCDiagnosticsBiochemCanada».Inc.» (Канада), соответственно.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программ SPSS 23 (США). Проверка нормальности распределения количественных признаков производилась с применением критерия асимметрии и эксцесса. В случае нормального распределения данных различия в показателях групп младенцев с разной скоростью роста оценивали по критерию Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Большинство количественных признаков имели нормальное распределение, в связи с чем они представлены в виде среднего (М) и ошибки



среднего ( $m$ ). Корреляционный анализ проводился методом Пирсона; вычислялся коэффициент корреляции  $r$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Дети 2-х групп – с нормальной и низкой (дельта  $z\text{-score}_{\text{МТД}} \leq 0,67$ ) и высокой (дельта  $z\text{-score}_{\text{МТД}} > 0,67$ ) скоростью роста за 1 месяц жизни характеризовались следующими средними показателями дельта  $z\text{-score}_{\text{МТД}}$ :  $-0,17 \pm 0,13$  и  $1,18 \pm 0,05$ ,  $p=0,000$ . В таблице 3 приведены данные детей двух групп при рождении.

Таблица 3. Антропометрические показатели детей с разной скоростью роста при рождении

Антропометрические показатели детей при рождении	Группа со скоростью роста дельта $z\text{-score}_{\text{МТД}} \leq 0,67$	Группа со скоростью роста дельта $z\text{-score}_{\text{МТД}} > 0,67$	Р
$z\text{-score}_{\text{МТД}}$	$-0,51 \pm 0,18$	$-1,36 \pm 0,23$	0,005
$z\text{-score}_{\text{МТВ}}$	$0,73 \pm 0,12$	$0,41 \pm 0,12$	0,053
$z\text{-score}_{\text{ДТВ}}$	$1,21 \pm 0,13$	$1,44 \pm 0,14$	0,233
$z\text{-score}_{\text{ИМТВ}}$	$0,01 \pm 0,15$	$-0,65 \pm 0,18$	0,006

Как видно из таблицы 3, дети, показавшие разную скорость роста за первый месяц жизни, при рождении достоверно отличались по показателям  $z\text{-score}_{\text{МТД}}$  и  $z\text{-score}_{\text{ИМТВ}}$ . В группе с более высокой скоростью роста эти показатели были существенно ниже, чем в группе с низкой скоростью роста, по-видимому, за счет более низкого показателя  $z\text{-score}_{\text{МТВ}}$  и более высокого показателя  $z\text{-score}_{\text{ДТВ}}$ . В выделенных группах были сопоставлены параметры пищевого поведения детей (по опроснику ВЕВQ) и уровни гормонов в грудном молоке матери (табл. 4 и табл.5).

Таблица 4. Факторы пищевого поведения в группах младенцев в возрасте 10-14 дней с разной скоростью роста по дельта  $z\text{-score}_{\text{МТД}}$  за 1 месяц жизни

Факторы пищевого поведения	Группа со скоростью роста дельта $z\text{-score}_{\text{МТД}} \leq 0,67$	Группа со скоростью роста дельта $z\text{-score}_{\text{МТД}} > 0,67$	Р
Удовольствие от еды	$4,20 \pm 0,06$	$4,18 \pm 0,08$	0,795
Чувствительность к еде	$2,55 \pm 0,07$	$2,33 \pm 0,06$	0,018
Медлительность в еде	$2,44 \pm 0,06$	$2,45 \pm 0,08$	0,907
Чувство сытости	$2,52 \pm 0,06$	$2,50 \pm 0,57$	0,100
У моего ребенка хороший аппетит	$3,78 \pm 0,14$	$3,82 \pm 0,12$	0,860

Младенцы первого месяца жизни с более низкой скоростью роста, определенной по показателю дельта  $z\text{-score}_{\text{МТД}} \leq 0,67$ , характеризовались достоверно большей чувствительностью к еде по сравнению с младенцами с более высокой скоростью роста. Другие исследованные аспекты пищевого поведения детей в данных группах достоверно не отличались.

Определение уровня гормонов ГМ проведено в динамике на 10-14 день, в 1 и в 3 месяца лактации. Поскольку 1 точкой определения гормонального состава ГМ был срок лактации 10-14 дней, то эти результаты были привязаны не к антропометрическим параметрам детей при рождении, а к изменению каждого рассчитанного  $z\text{-score}$  за 1 месяц жизни. В таблице 5 приведены данные по уровню гормонально-активных белков в грудном молоке матерей младенцев этих двух групп.

Таблица 5. Уровень лептина и ИПФР-1в грудном молоке матерей детей с разной скоростью роста на 10-14 день, в 1 и 3 месяца лактации,  $M \pm m$ , нг/мл

Сроки лактации	Уровень лептина ГМ в группе с дельта $z\text{-score}_{\text{МТД}} \leq 0,67$	Уровень лептина ГМ в группе с дельта $z\text{-score}_{\text{МТД}} > 0,67$	Р	Уровень ИПФР-1 ГМ в группе с дельта $z\text{-score}_{\text{МТД}} \leq 0,67$	Уровень ИПФР-1 ГМ в группе с дельта $z\text{-score}_{\text{МТД}} > 0,67$	Р
10-14 дней	$1,93 \pm 0,36$	$2,9 \pm 0,32$	0,042	$5,95 \pm 1,5$	$4,14 \pm 1,04$	0,323
1 месяц	$1,96 \pm 0,36$	$2,42 \pm 0,33$	0,347	$6,19 \pm 1,8$	$3,39 \pm 1,04$	0,181
3 месяца	$2,98 \pm 0,39$	$3,18 \pm 0,36$	0,721	$5,32 \pm 1,29$	$3,56 \pm 1,03$	0,290

Отмечено, что грудном молоке матерей младенцев с меньшей чувствительностью к еде, но с большей скоростью роста был достоверно повышен уровень лептина по сравнению с молоком, потребляемым младенцами с более высокой чувствительностью к еде. По всей видимости, лептин грудного молока на данном этапе постнатального развития уже был способен демонстрировать свое анорексигенное действие, понижая чувствительность к еде младенцев. На срок лактации 3 месяца уровень лептина в ГМ матерей обеих групп младенцев несколько повышался, оставался более высоким в группе с большей скоростью роста, но отличия не достигали степени достоверности.

В грудном молоке матерей детей с более высокой чувствительностью к еде наблюдался более высокий уровень ИПФР-1 (табл. 5). Более высокие значения этого показателя в ГМ были выявлены и в 1, и в 3 месяца лактации по сравнению с группой с меньшей чувствительностью к еде, хотя отличия не достигали степени достоверности.

Это возможно вносило свой вклад в стимулирование роста тела младенцев в длину, что нашло отражение в достоверно более высоком показателе дельта z-score ДТВ, в группе с дельта z-score МТД <0,67, чем в группе с дельта z-score МТД >0,67. Т.е., дети в первой группе в меньшей степени демонстрировали отклонение длины тела от стандартной для данного возраста. При этом были выявлены более высокие значения z-score ДТВ в возрасте 1 и 3 месяца по сравнению со второй группой, также как и достоверно более высокие значения дельта z-score ДТВ за 1 и 3 месяца жизни (табл.6).

Таблица 6. Z-score ДТВ и МТВ детей в 1 и 3 месяца жизни и их изменение в 12 месяцев, M±m

z-score ДТВ	Группа с дельта z-score МТД ≤ 0,67	Группа с дельта z-score МТД > 0,67	Р
z-score ДТВ в 1 мес.	0,69±0,15	0,57±0,14	0,202
z-score ДТВ в 3 мес.	0,65±0,18	0,38±0,13	0,570
z-score ДТВ в 12мес.	0,59±0,12	0,60±0,09	0,953
дельта z-score ДТВ за 1 мес.	-0,52±0,08	-0,88±0,05	0,000
дельта z-score ДТВ за 3 мес.	-0,55±0,1	-1,06±0,06	0,000
дельта z-score ДТВ за 12 мес.	-0,62±0,10	-0,86±0,10	0,084
z-score МТВ в 1 мес.	0,17±0,14	0,39±0,11	0,151
z-score МТВ в 3 мес.	0,51±0,11	0,62±0,10	0,114
дельта z-score МТВ в 1 мес.	-0,56±0,05	-0,01±0,05	0,000
дельта z-score МТВ в 3 мес.	-0,22±0,07	0,23±0,07	0,000

Как видно из таблицы 6, достоверных отличий в показателях z-score ДТВ и МТВ у детей в возрасте 1 и 3 месяца не наблюдалось. В обеих группах в возрасте 1 месяц произошло снижение z-score ДТВ относительно данных при рождении, более существенное во второй группе по сравнению с первой, что коррелировало с более низким уровнем ИПФР-1 в ГМ молоке матерей детей этой группы. Выявлена достоверная положительная корреляция между дельта z-score ДТВ за 1 месяц и уровнем ИПФР-1 в ГМ в 1 месяц лактации ( $r=0,274$ ,  $n=102$ ,  $p=0,005$ ).

Также в возрасте 1 месяц наблюдалось снижение z-score МТВ, более выраженное у детей с низкой скоростью роста. У детей с высокой скоростью роста этот показатель почти не изменился и нарастал к возрасту 3 месяца. У детей первой группы также наблюдалось увеличение z-score МТВ к 3 месяцам жизни, но этот показатель отставал от его уровня у детей с высокой скоростью роста.

Отставание в росте детей второй группы может вносить свой вклад в более высокие показатели гармоничности развития, такие как z-score МТД и z-score ИМТВ, а также достоверно более высокие дельта z-score МТД ( $p=0,000$ ) и дельта z-score ИМТВ ( $p=0,000$ ), наблюдающиеся в группе с более высокой скоростью роста (дельта z-score МТД >0,67) (табл.7). Основной причиной высокой скорости роста у детей из группы с дельта z-score МТД > 0,67 можно считать пониженный уровень ИПФР-1 в ГМ и связанную с этим низкую стимулирующую активность ГМ в отношении роста тела младенцев этой группы в длину.

Анализируя изменения показателя z-score МТД за 12 месяцев жизни, можно констатировать, что дети с высокой скоростью роста демонстрируют неуклонный тренд на увеличение показателей гармоничности развития и догоняющий рост, в отличие от детей с низкой скоростью роста (табл.8). По таким показателям, как z-score МТВ, z-score МТД и z-score ИМТВ, дети с высокой скоростью роста превосходили детей с более низкой скоростью роста. По сумме кожных складок (КС) также наблюдалось небольшое превышение в группе с высокой скоростью роста.

Таблица 7. Показатели гармоничности развития детей с разной скоростью роста в возрасте 1 и 3 месяца,  $M \pm m$ 

Антропометрические показатели детей	Группа с дельтаz-score МТД < 0,67	Группа с дельтаz-score МТД ≥ 0,67	Р
z-scoreМТД в 1 мес.	-0,67±0,23	-0,21±0,22	0,151
z-scoreМТД в 3 мес.	0,15±0,18	0,54±1,16	0,114
дельта z-scoreМТД за 1мес.	-0,17±0,13	1,18±0,05	0,000
дельта z-scoreМТД за 3мес.	0,66±0,15	1,9±0,12	0,000
z-scoreИМТВ в 1мес.	-0,27±0,19	0,12±0,17	0,124
z-scoreИМТВ в 3 мес.	0,22±0,16	0,57±0,15	0,113
дельта z-scoreИМТВ за 1мес.	-0,28± 0,09	0,80± 0,05	0,000
дельта z-scoreИМТВ за 3мес.	0,20±0,13	1,23±0,10	0,000

Только по показателю ДТВ отличия между группами практически исчезли. В то же время, достоверные отличия, в 2-4 раза, наблюдались по показателям дельта z-score МТД ( $p=0,000$ ), дельта z-score МТВ и дельта z-score ИМТВ.

Таблица 8. Антропометрические показатели детей с разной скоростью роста в возрасте 12 мес,  $M \pm m$ 

Антропометрические показатели детей	Группа с дельтаz-score МТД < 0,67	Группа с дельтаz-score МТД ≥ 0,67	Р
z-scoreМТД 12 мес.	0,48±0,10	0,66±0,10	0,187
z-scoreМТВ 12 мес.	0,61±0,07	0,75±0,07	0,170
z-scoreДТВ 12 мес.	0,59±0,12	0,60±0,09	0,953
z-scoreИМТВ 12 мес.	0,40±0,11	0,57± 0,10	0,232
дельта МТД за 12 мес	0,99±0,14	2,06±0,19	0,000
дельта МТВ за 12 мес	-0,12±0,09	0,35±0,09	0,001
дельта ДТВ за 12 мес	-0,62±0,10	-0,86±0,10	0,084
дельта ИМТВ за 12 мес	0,38±0,12	1,25±0,14	0,000

Следовательно, высокая скорость роста на первом месяце жизни сочетается у младенцев с более низкими показателями при рождении и дисбалансом гормонального состава ГМ у матерей: выявлены достоверно более высокие уровень лептина и сниженный уровень ИПФР-1. Наблюдающееся торможение роста тела младенцев в длину под влиянием сниженного уровня ИПФР-1 и повышенного лептина, приводит к снижению чувствительности к еде, и, по-видимому, к снижению поступления энергии с одной стороны, а, с другой стороны, пониженный уровень ИПФР-1 в ГМ в меньшей степени стимулирует рост тела младенцев этой группы в длину и тормозит расход энергии на рост, что приводит к ее запасанию в жировой ткани, о чем может свидетельствовать наметившееся увеличение толщины кожных складок у детей с высокой скоростью роста.

## Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволяет предположить, что гормоны ГМ лептин и ИПФР-1 отвечают за степень насыщения грудного ребенка, оказывая влияние на его пищевое поведение и рост. Дальнейшее изучение факторов, влияющих на гормональный состав ГМ, открывает перспективы влияния на модель развития организма ребенка в раннем возрасте, профилактируя, таким образом, развитие в будущем неинфекционных заболеваний.

## Литература (references)

1. Мартинчик А.Н., Лайкам К.Э., Козырева Н.А. и др. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей // Вопросы питания. – 2022. – Т.91, №3 (541). – С.64-72.[Martinchik A.N., Laikam K.E., Kozyreva N.A. i dr. *Voprosy pitaniya*. Issues of nutrition. – 2022. – V.91, N3 (541). – P. 64-72. (in Russians)]
2. Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors // *Pediatric Clinics of North America*– 2013. –V.60N1.–P.49-74.
3. Blum J.W., Baumrucker C.R. Colostral and milk insulin-like growth factors and related substances: mammary gland and neonatal (intestinal and systemic) targets // *Domestic Animal Endocrinology*. – 2002. – V. 23, N1. –P. 101-107.

4. Brunner S., Schmid D., Zang K. et al. Breast milk leptin and adiponectin in relation to infant body composition up to 2 years // *International Journal of Pediatric Obesity*. – 2014. – V.10. – P. 67-73.
5. Casabiell X., Piñeiro V., Tomé M.A. et al. Presence of leptin in colostrum and/or breast milk from lactating mothers: A potential role in the regulation of neonatal food intake // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*– 1997. –V. 82. –P.4270-4273.
6. Chaoimh C.N., Murray D.M., Kenny L.C. et al. Cord blood leptin and gains in body weight and fat mass during infancy // *European Journal of Endocrinology* – 2016. – V. 175. – P.403-410.
7. Druet C, Stettler N, Sharp S, et al. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis// *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. –2012. – V. 26. – P. 19-26.
8. Ekelund U. et al. Association of weight gain in infancy and early childhood with metabolic risk in young adults// *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*– 2007. – V. 92, N1. –P.98-103.
9. Fields D.A., George B., Williams M. et al. Associations between human breast milk hormones and adipocytokines and infant growth and body composition in the first 6 months of life // *Pediatric Obesity*– 2017. – V. 12, N1. – P.78-85.
10. Fields D.A., Schneider, C.R., Pavela, G.A. Narrative review of the associations between six bioactive components in breast milk and infant adiposity // *International Journal of Obesity*. – 2016. – V. 24. – P. 1213-1221.
11. Gridneva Z., Kugananthan S., Rea A. et al. Human Milk Adiponectin and Leptin and Infant Body Composition over the First 12 months of Lactation // *Nutrients*. – 2018. – V.10. – P. 1125.
12. Grunewald M, Hellmuth C, Demmelmair H, Koletzko B. Excessive weight gain during full breast-feeding // *EVISA` Journals Database* – 2014. – V. 64, N3. – P. 271-275.
13. Ip S, et al. A summary of the agency for healthcare research and quality’s evidence report on breastfeeding in developed countries // *Journal – Academy of Breastfeeding Medicine* – 2009. – V.4, N1. – P. 17-30.
14. Khodabakhshi A., Ghayour-Mobarhan M., Rooki H., Vakili R., Hashemy S.I., Mirhafez S.R., Shakeri M.T., Kashanifar R., Pourbafarani R., Mirzaei H., et al. Comparative measurement of ghrelin, leptin, adiponectin, EGF and IGF-1 in breast milk of mothers with overweight/obese and normal-weight infants // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2015. –V.69. – P. 614-618.
15. Kon I.Ya., Shilina N.M., Gmoshinskaya M.V., Ivanushkina T.A. The study of breast milk IGF-1, leptin, ghrelin and adiponectin levels as possible reasons of high weight gain in breast-fed infants // *EVISA` Journals Database*– 2014. – V.65. – P. 317-332.
16. Kugananthan, S., Gridneva, Z., Lai, C.T. et al. Associations between Maternal Body Composition and Appetite Hormones and Macronutrients in Human Milk // *Nutrients*. – 2017. – V. 9.– P. 252.
17. Larsson M.W., Larnkjar A., Molgaard C., Michaelsen K.F. Very high weight gain in exclusively breastfed infants: what are the causes and consequences? // *In Proceed. Of The 3rd International Conference on Nutrition and Growth Vienna, Austria*. – 2016. – P.298.
18. Llewellyn C.H. et al. Development and factor structure of the Baby Eating Behaviour Questionnaire in the Gemini birth cohort, London. – 2011.
19. Lucas I. Programming by Early Nutrition in Man // *Ciba Foundation Symposium*. – 2005. – V. 156. – P. 38-50.
20. Martinez-Sanchez N. There and back again: leptin actions in white adipose tissue // *International Journal of Molecular Sciences*– 2020. – V. 21, N17. – P. 78-81.
21. Melnik B.C, John S.M, Schmitz G. Milk is not just food but most likely a genetic transfection system activating mTORC1 signalling for postnatal growth // *Nutrition Journal* – 2013. – V. 25, N12. – P.103.
22. Milson S.R, Blum W.F, Gunn A.J. Temporal changes in insulin-like growth factors I and II and in insulin-like growth factor binding proteins 1, 2, and 3, in human milk // *Hormone Research in Paediatrics*– 2008. – V. 69, N5. – P. 307-311.
23. Myers M.G., Cowley M.A., Münzberg H. Mechanisms of Leptin Action and Leptin Resistance. *Annual Review of Physiology*. – 2008. – V. 70. – P. 537-556.
24. Ong K.K, Ahmed M.L, Emmett P.M, Preece M.A, Dunger D.B Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study // *British Medical Journal*. – 2000. – V. 320. – P. 967-971.
25. Ozgurtas T, Aydin I, Turan O, et al. Vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, insulin-like growth factor-I and platelet-derived growth factor levels in human milk of mothers with term and preterm neonates // *Cytokine*. – 2010. – V. 50, N2. – P. 192-194.
26. Picó C., Palou M., Pomar C. A., Rodríguez A.M., Palou A. Leptin as a key regulator of the adipose organ // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2022. – V. 23. – P. 13-30.
27. Schueler J., Alexander B., Hart A.M., Austin K., Larson-Meyer D.E. Presence and dynamics of leptin, GLP-1, and PYY in human breast milk at early postpartum // *Pediatric Obesity*. – 2013. – V. 21. – P. 1451-1458.
28. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D., Jr., Seeley R.J., Baskin D.G. Central nervous system control of food intake // *Nature*. – 2000. – V.404, N661. – P. 14.
29. Smith-Kirwin S.M., O’Connor D.M., De Johnstn J. et al. Leptin expression in human mammary epithelial cells and breast milk // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1998. – V. 83. – P. 1810-1813.

30. Vajro P., Lenta S., Socha P. et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2012. – V.54, N5. – P. 700-713.
31. Weyermann M., Beermann C., Brenner H., Rothenbacher D. Adiponectin and leptin in maternal serum, cord blood, and breast milk // Clinical Chemistry. – 2006. – V. 52. – P. 2095-2102.
32. <https://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2020/who-report-on-health-behaviours-of-1115-year-olds-in-europe-reveals-more-adolescents-are-reporting-mental-health-concerns>.
33. [http://www.krascmp.ru/wp-content/uploads/2018/10/who\\_anthro\\_manual\\_ru.pdf](http://www.krascmp.ru/wp-content/uploads/2018/10/who_anthro_manual_ru.pdf).

### Информация об авторах

*Шилина Наталия Михайловна* – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». E-mail: n\_shilina@ion.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

*Леگونькова Татьяна Ивановна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: legonkova@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: doctoros@mail.ru

*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

*Аршанская Оксана Дмитриевна* – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oksana-kod2010@mail.ru

*Нетунаева Екатерина Анатольевна* – научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». E-mail: katemet@gmail.com

*Пырьева Екатерина Анатольевна* – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией возрастной нутрициологии, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». E-mail: epyrjeva@mail.ru

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

Поступила 21.02.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 616-053.4

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.12 EDN: FMRVXW

**ХАРАКТЕРИСТИКА КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ И ГЕМОГРАММЫ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ РАЗНЫХ ТИПОВ КОНСТИТУЦИИ**

© Султанов И.С., Бобошко И.Е., Жданова Л.А.

*Ивановская государственная медицинская академия, Россия, 153012, Иваново, просп. Шереметевский, 8**Резюме*

**Цель.** Дать характеристику кардиореспираторной системы и показателей гемограммы детей 4-6 лет с хроническим аденоидитом разных типов психосоматической конституции.

**Методика.** Все дети были поделены на интровертов, центровертов и экстравертов путем анкетирования родителей по шкале направленности психической активности. Далее изучались показатели кардиореспираторной системы и особенности гемограммы детей 4-6 лет с хроническим аденоидитом разных типов конституции.

**Результаты.** У детей крайних типов психоконституции имеет место различия в функционировании кардиореспираторной системы. Для интровертов характерна брадиаритмия, со снижением давления и жизненной емкости легких, удлинением PQ интервала, брадипноэ, в гемограмме преобладали лимфоцитоз, эозинофилия и нетропения. Для экстравертов, наоборот, тахикардия, с повышением давления и ЖЭЛ, укорочением интервала PQ, тахипноэ. Центроверты имели средние значения показателей кардиореспираторной системы. Кроме того, для детей интровертов в анализе крови характерен лимфоцитоз с нетропенией и эозинофилией, установлены наибольшие показатели общего белка, калия, кортизола и мочевины у экстравертов; минимальный уровень общего белка, глюкозы, кортизола и максимальная активность щелочной фосфатазы и инсулина у интровертов.

**Заключение.** Выявленные функциональные нарушения также должны учитываться при составлении плана лечения данных детей. Учитывая полученные данные, в случае развития хронического аденоидита можно снизить риск осложнений, частоту обострений и предотвратить оперативное лечение.

*Ключевые слова:* хронический аденоидит, конституция, дети со сниженной резистентностью, кардиореспираторная система, интроверты, экстраверты

**CHARACTERISTICS OF THE CARDIORESPIRATORY SYSTEM AND HEMOGRAMS OF CHILDREN WITH CHRONIC ADENOIDITIS OF DIFFERENT TYPES OF CONSTITUTION**

Sultanov I.S., Boboshko I.E., Zhdanova L.A.

*Ivanovo State Medical Academy, prosp. Sheremetevskij, 8, 153012, Ivanovo, Russia**Abstract*

**Objective.** To characterize the cardiorespiratory system and hemogram indicators of 4-6 years old children with chronic adenoiditis of different types of psychosomatic constitution.

**Methods.** All children were divided into introverts, centroverts and extroverts by questioning their parents on a scale of mental activity orientation. Further, the indicators of the cardiorespiratory system and the features of the hemogram of 4-6 years old children with chronic adenoiditis of different types of constitution were studied.

**Results.** In children of extreme types of psychoconstitution, there are differences in the functioning of the cardiorespiratory system. Introverts are characterized by bradyarrhythmia, with a decrease in pressure and vital capacity of the lungs, lengthening of the PQ interval, bradypnea, and lymphocytosis, eosinophilia and netropenia predominated in the hemogram. For extroverts, on the contrary, tachycardia, with increased pressure and VC, shortening of the PQ interval, tachypnea. Centroverts had average values of indicators of the cardiorespiratory system. In addition, for children of introverts in the blood test, lymphocytosis with netropenia and eosinophilia is characteristic, the highest indicators of total protein,

potassium, cortisol and urea were found in extroverts; the minimum level of total protein, glucose, cortisol and the maximum activity of alkaline phosphatase and insulin in introverts.

**Conclusion.** Identified functional disorders should also be taken into account when drawing up a treatment plan for these children. Given the data obtained, in the case of the development of chronic adenoiditis, it is possible to reduce the risk of complications, the frequency of exacerbations and prevent surgical treatment.

*Keywords:* chronic adenoiditis, constitution, children with reduced resistance, cardiorespiratory system, introverts, extroverts

## Введение

Современные подходы к решению проблемы сохранности и укрепления здоровья детей основываются на признании многофакторности процессов, влияющих на формирование заболеваний. У детей, так же как и у взрослых, основными группами факторов, определяющих специфику и возможность возникновения заболевания, принято считать, во-первых, свойства патогенных факторов биологической и социальной среды и, во-вторых, особенности индивидуальных конституциональных свойств [1]. Конституция человека является важнейшим фактором, определяющим реактивность организма, играющим существенную роль в развитии заболеваний. Конституциональные различия человека является отражением особенностей генетической программы и функционирования основных регуляторных систем [3, 8].

В настоящее время хронический аденоидит (ХА) продолжает занимать одно из первых мест среди воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у детей [11]. В структуре всех ЛОР-заболеваний патология глоточной миндалины составляет 51%. Наиболее часто данная патология встречается в возрасте от 3 до 7 лет [2, 11]. Хроническая патология носоглотки встречается у большинства детей, часто болеющих острыми респираторными вирусными инфекциями, составляющими от 20 до 65% заболеваний в детской популяции. ХА характеризуется сравнительной стойкостью, а в выраженных случаях – малой обратимостью патологического процесса. Связь хронического аденоидита с поражением отдельных органов и систем крайне разнообразна, а число сопряженных заболеваний насчитывает несколько десятков [2, 7].

Функциональное состояние - это один из критериев «физиологической стоимости» системной деятельности организма. Без его оценки невозможно оценить состояние здоровья, обеспечить оптимальные условия жизнедеятельности, оценить эффективность комплексов оздоровления и профилактики [1]. Исследование функциональных систем весьма важно, поскольку их системная деятельность не только отражает состояние регуляторной функции высшей нервной системы, но и показывает степень её напряженности для обеспечения адекватного реагирования на средовые воздействия. Судить об этом можно по степени отклонений функциональных параметров отдельных органов или интегрированных функциональных систем [4, 10]. Для оценки функционального состояния организма наиболее часто используется оценка состояния сердечно - сосудистой и дыхательной систем. Эти две основные системы организма имеют значительную функциональную связь между собой и их нередко объединяют в понятие кардиореспираторная система [1, 6].

Цель исследования – дать характеристику кардиореспираторной системы и показателей гемограммы детей 4-6 лет с хроническим аденоидитом разных типов психосоматической конституции.

## Методика

Исследование проводилось на базе детского оториноларингологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Владимирской области «Областной детской клинической больницы». В исследование включены дети 4-6 лет с диагнозом ХА, потребовавший, в том числе и оперативного лечения. Диагноз ХА устанавливался при помощи рентгенографии носоглотки в боковой проекции, эндоскопии носоглотки. Сопряженный с ним экссудативный отит подтверждался данными тимпанометрии. Проводилось изучение состояния кардиореспираторной системы и показателей гемограммы 165 детей с ХА, разделенных по типам психосоматической конституции при помощи шкалы оценки направленности психической активности на интровертов (55 детей), центровертов (50 детей) и экстравертов (60 детей). Деление детей на типы осуществлялось при помощи анкетирования родителей по шкале направленности психической активности, представляющая собой анкету из 6 вопросов. Родителям предлагалось

указать, каким образом ребенок ведет себя в различных ситуациях (игровая деятельность, телесные контакты, направленность интересов, эмоциональная экспрессия, социальная адаптация, агрессия). Далее оценивались показатели дыхательной и сердечно-сосудистой системы у данных детей (ЧСС, артериальное давление, ЭКГ, ритм, ЧД, ЖЭЛ, сатурация), а также изучались показатели общего и биохимического анализа крови. Критериями включения в исследование был верифицированный диагноз ХА у детей 4-6 лет, без обострения и катаральных явлений. Отбор пациентов в группу исследования носил случайный характер. Статистическая обработка материалов проводилась с использованием прикладных статистических пакетов «Statistica 6», «SPSS 10.1». Для автоматизации вычислений использовался табличный процессор Excel. Выборки были представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значения показателя. Статистическую значимость различий в сравниваемых независимых выборках определили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Для оценки статистической значимости использовалась величина  $p < 0,05$ , при которой различия признавались статистически значимыми.

## Результаты исследования

Нами проведен анализ показателей частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхания, данных ЭКГ, пульсоксиметрии и спирометрии. Поскольку достоверных различий анализируемых показателей по половому признаку получено не было, анализ проводился с учетом возраста и конституциональной принадлежности. Варианты нарушений сердечно-сосудистой системы наиболее объективно регистрируются при ЭКГ-исследовании. Так как дети-центроверты имели срединные показатели, проводилась оценка показателей детей крайних типов психосоматической конституции. Показатели функционирования сердечно-сосудистой системы представлены в табл. 1.

Таблица 1. Средние показатели функционирования сердечно-сосудистой системы детей 4-6 лет с ХА разных типов психоконституции.

Признак	Дети 4-6 лет (n=105)	
	Интроверты (n=45)	Экстраверты (n=60)
ЧСС в мин.	91,02±2,3*	109,01±2,1
RQ	0,16±0,01*	0,08±0,007
Ритм	правильный	44,4*
	брадикардия	55,6*
	тахикардия	-
Аритмия %	синусовая аритмия	66,7*
	брадиаритмия	33,3*
	тахииаритмия	-
САД мм рт.ст	99,01±2,9*	110,02±2,1
ДАД мм рт. ст	56,05±1,7*	71,01±2,0

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , относительно детей интро- и экстравертов

Полученные данные иллюстрируют четкие различия особенностей сердечно-сосудистой системы детей дошкольного возраста разных типов психосоматической конституции. Так, для интровертов характерна брадикардия и брадиаритмия с удлинением RQ интервала, гипотонии. У экстравертов напротив в большинстве случаев регистрировалась тахикардия с укорочением RQ интервала, гипертония или цифры артериального давления были в пределах верхней границы.

Оценка дыхательной системы проводилась по частоте дыхания, измерении сатурации, данных спирометрии. Полученные данные у детей центровертов имели средние значения, что укладывалось в возрастную норму, поэтому учитывались данные детей крайних типов психоконституции.

Полученные данные также имели свои особенности. Дети-интроверты чаще имели сниженные показатели частоты дыхания, ЖЭЛ, показатели сатурации были в пределах нижней границы нормы. У детей-экстравертов отмечались тахипноэ с нормальным или повышенным ЖЭЛ. Сатурация обычно была в пределах нормы. Такие изменения характерны для хронического аденоидита, сопровождающегося хронической гипоксией.



Таблица 2. Средние показатели функционирования дыхательной системы детей 4-6 лет с ХА разных типов психоконституции ( $M \pm m$ )

Признак	Дети 4-6 лет (n=105)	
	Интроверты (n=45)	Экстраверты (n=60)
ЧД в мин.	18,96±0,71*	21,07±1,01
ЖЭЛ	0,91±0,01*	1,2±0,11
Сатурация	96,05±2,01	97,05±2,03

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , относительно детей интро- и экстравертов

В анализах крови у детей оценивались изменения как в общем анализе, так и в биохимических показателях. При оценке данных установлены также характерные изменения.

Таблица 3. Показатели крови у детей 4-6 лет с ХА разных типов психоконституции

Показатели гемограммы	Дети 4 лет (n=105)	
	Интроверты (n=245)	Экстраверты (n=60)
Общее число эритроцитов (млн./мкл)	4,15±0,18	4,65±0,20
Гемоглобин крови, мг%	14,5±0,23	14,3±0,39
Общее число лейкоцитов ( $10^9$ г/л)	6,0±0,49	6,34±0,41
Общее число тромбоцитов в крови	1,1±0,01*	1,9±0,02
Число нейтрофилов, отн.%	25,7±3,4*	48,7±2,1
Число эозинофилов, отн.%	5,0±0,34*	1,3±0,48
Число моноцитов, отн.%	5,7±1,21	5,5±0,48
Число лимфоцитов, отн.%	65,7±1,93*	39,7±4,5
Общий белок, Г/л	60,0±0,51*	69,0±1,59
Калий, ммоль/л	4,1±0,11*	5,4±0,29
Натрий, ммоль/л	141,1±0,71	139,0±2,55
Кортизол, ммоль/л (норма- 75-300)	74,1±1,5*	269,5±1,9
Мочевина, ммоль/л	3,7±0,5*	7,5±0,5
Глюкоза, ммоль/л	3,0±0,5*	5,2±0,2
Щелочная фосфатаза, Ед/л	1200±4,5*	185±7,0
Инсулин, мкМЕ/мл (норма 3-20)	18,5±0,5*	6,4±0,3

Примечание: \* –  $p < 0,05$ , относительно детей интро- и экстравертов

У детей-интровертов в общем анализе крови чаще всего наблюдалась нейтропения с лимфоцитозом и эозинофилией. В биохимическом анализе крови у них установлены минимальный уровень общего белка, глюкозы, кортизола и максимальная активность щелочной фосфатазы и инсулина у интровертов. Для экстравертов были характерны наибольшие показатели общего белка, калия, кортизола и мочевины.

Надо упомянуть, что у детей с хроническим аденоидитом и сопутствующей гипертрофией небных миндалин осложненной экссудативным отитом показатели кардиореспираторной системы имели наихудшие значения. Среди таких детей преобладали интроверты. Для них были характерны более низкие показатели частоты дыхания и сердечных сокращений, сатурация была в пределах нижней границы, более низкие показатели артериального давления и изменения значений в анализах крови. Для наглядности выявленные функциональные показатели у детей с хроническим аденоидитом приведены в табл. 4.

## Обсуждение результатов исследования

В последние годы, в педиатрии наблюдается закономерный переход от традиционной ориентации на соматическую сферу здоровья ребенка, к системному подходу, требующему от врача учета всего комплекса биологических и социальных, в том числе и психогенных факторов, влияющих на состояние здоровья детей [5]. Использование системного подхода позволило соединить достоинства соматического и психологического подходов в медицине [9]. Совокупность полученных данных показала реальность деления детей на группы по признаку направленности

психической активности и позволила описать особенности функционирования кардиореспираторной системы и показателей гемограммы.

Таблица 4. Функциональные нарушения показателей работы основных гомеостатических систем

Показатели	Интроверты	Экстраверты
ЧСС	брадикардия	тахикардия
Артериальное давление систолическое, мм рт. ст.	снижено	повышено
Артериальное давление диастолическое, мм рт. ст.	снижено	повышено
RQ интервал ЭКГ, мм	удлинен	укорочен
Частота дыханий (покой)	брадипное	тахипное
Жизненная емкость легких, % к должной величине	снижен	нормальный и высокий
Сатурация		
Показатели гемограммы	лимфоцитоз и нейтропения, эозинофилия, минимальный уровень общего белка, глюкозы, кортизола и максимальная активность щелочной фосфатазы и инсулина у интровертов	наибольшие показатели общего белка, калия, кортизола и мочевины

Так, специфика реагирования вытекает из многих особенностей функционирования их гомеостатических систем, существенно отличающихся у детей интро и экстравертов. Для детей интровертов была характерна гипотония с частотой сердечных сокращений 91-96/мин, брадипное с частотой дыхания 18-20. Для детей экстравертов наоборот, была характерна гипертония с частотой сердечных сокращений 99-109 в минуту, тахипное с нормальной или высокой ЖЭЛ. Полученные данные подтверждаются работами, выполненными ранее И.Е. Бобошко (2015). Данные особенности объясняются состоянием исходного вегетативного статуса детей. Хроническая аденоидит чаще ассоциируется с парасимпатическим типом вегетативной дисфункции, описываемой в терминах спектрального анализа ритма сердца, нарушением терморегуляции и регуляции артериального давления. Комплекс рефлексов вегетативной регуляции внутренних органов, имеющих рецепторы в ЛОР органах, в значительной мере формирует профиль патологии ребенка [10].

Ранее были проанализированы показатели гемограммы детей разных типов психоконституции [1]. Наш анализ гемограммы детей с хроническим аденоидитом имел особенности: для интровертов характерен лимфоцитоз с нейтропенией и эозинофилией, снижением общего белка, глюкозы, кортизола и повышением щелочной фосфатазы и инсулина. Дети экстраверты имели другие особенности гемограммы, для них характерен повышение общего белка, калия, кортизола и мочевины. Проведенный анализ показал ухудшение показателей кардиореспираторной системы и гемограммы детей с хроническим аденоидитом разных типов психоконституции, выявил их особенности. Указанные особенности конституции могут в значительной мере влиять на состояние здоровья, определяя спектр его ответных реакций на действие факторов среды. Метод разделения детей на типы психосоматической конституций по типу направленности психической активности можно считать вполне приемлемым и выделенные особенности каждого типа должны обязательно учитываться в оценке состояния здоровья ребенка и разработке вопросов вторичной профилактики [1, 8, 9].

## Заключение

Выделены существенные конституциональные различия рисков факторов возникновения хронического аденоидита у дошкольников, а также функционирование основных гомеостатических систем. Прогнозирование возникновения хронического аденоидита может быть оптимизировано с учетом конституциональной принадлежности ребенка. Адекватная конституциональная диагностика, являясь относительно несложным методическим приемом, позволяет выделять группы риска формирования хронического аденоидита у детей и путем индивидуализации профилактических мероприятий, имеющих различия для интро- и экстравертов предотвращать тяжелые формы и оперативные вмешательства.

## Литература (references)

1. Бобошко И.Е., Жданова Л.А., Шелкопляс Е.В. Конституциональные особенности детей школьного возраста. Системный анализ и дифференцированные программы формирования их здоровья / Под ред. С.Г. Мальтиной. – Иваново: ИПК «ПресСто», 2015. – 192 с. [Boboshko I.E., Zhdanova L.A., Shelkopljias E.V. *Konstitucional'nye osobennosti detej shkol'nogo vozrasta. Sistemnyj analiz i differencirovannye programmy formirovanija ih zdorov'ja / Pod red. S.G. Mal'тиноj. System analysis and differentiated programs for the formation of their health.* – Ivanovo: IPK "PresSto", 2015. – 192 p. (in Russian)]
2. Богомильский М.Р. Аденоиды // Вестник оториноларингологии. – 2013. – Т.78, №3. – С. 61-64. [Bogomil'skij M.R. *Vestnik otorinolaringologii.* Bulletin of Otorhinolaryngology. – 2013. – V.78, N3. – P. 61-64. (in Russian)]
3. Воробьева А.В. Типы конституции у детей // Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. – 12.09.18. URL:<http://vnmt.ru/Bulletin/E2018-5/1-3.pdf> [Vorob'eva A.V. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij, jelektronnyj zhurnal.* Journal of New Medical Technologies, eEdition. 12.09.18. URL:<http://vnmt.ru/Bulletin/E2018-5/1-3.pdf> (in Russian)]
4. Гилялов М.Н., Исмагилов Ш.М. Функциональные нарушения вегетативной нервной системы при патологии носа и околоносовых пазух // Вестник оториноларингологии. – 2015. – Т.80, №4. – С. 18-21. [Giljalov M.N., Ismagilov Sh.M. *Vestnik otorinolaringologii.* Bulletin of Otorhinolaryngology. – 2015. – V.80, N4. – P. 18-21. (in Russian)]
5. Дубровина С.В., Климонтова Т.А., Чепурко Ю.В. Стратегия поведения в конфликтной ситуации при различной направленности личности (по параметру экстраверсия-интроверсия) // Азимут научных исследований: педагогика и психология. – 2016. – Т.5, №4. – С. 335-337. [Dubrovina S.V., Klimontova T.A., Chepurko Ju.V. *Azimet nauchnyh issledovanij: pedagogika i psihologija.* Azimut of scientific research: pedagogy and psychology. – 2016. – V.5, N4. – P. 335-337. (in Russian)]
6. Жданова Л.А., Молькова Л.К., Копышева Е.Н. и др. Острые респираторные заболевания у детей школьного возраста: особенности течения и рецидивирования в зависимости от конституционального типа // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2016. – Т.21, №4. – С. 20-25. [Zhdanova L.A., Mol'kova L.K., Kopysheva E.N. i dr. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii.* Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. – 2016. – V.21, N4, – P. 20-25. (in Russian)]
7. Кирий Г.И. Некоторые механизмы влияния конституциональных факторов на формирование группы часто болеющих детей // Вестник оториноларингологии. – 2012. – Т.59, № 4. – С. 54–59. [Kirij G.I. *Vestnik otorinolaringologii.* Bulletin of Otorhinolaryngology. – 2012. – V.59, N4. – P. 54-59. (in Russian)]
8. Николаев В.Г., Винник Ю.Ю., Медведева Н.Н. Конституциональный подход в изучении здоровья человека при патологических состояниях // Вестник Московского университета. – 2013. – Т.23, №4. – С. 109-114. [Nikolaev V.G., Vinnik Ju.Ju., Medvedeva N.N. *Vestnik Moskovskogo universiteta.* Bulletin of Moscow University. – 2015. – V.23, N4. – P. 109-114. (in Russian)]
9. Сенько В.И., Околокулак Е.С. Значимость анатомической конституции человека в прогнозировании развития заболеваний // Проблемы здоровья и экологии. – 2008. – Т.18, №4. – С. 99-103. [Sen'ko V.I., Okolokulak E.S. *Problemy zdorov'ja i jekologii.* Problems of health and ecology. – 2008. – V.18, N4. – P. 99-103. (in Russian)]
10. Терво С.О. Особенности вегетативной регуляции у детей дошкольного возраста с хроническим аденоидитом // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т.28, №5. – С. 66-69. [Tervo S.O. *Permskij medicinskij zhurnal.* Perm Medical Journal. – 2011. – V.28, N5, – P. 66-69. (in Russian)]
11. Терскова Н.В. Хронический аденоидит // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – Т.8, №4. – С. 85-92. [Terskova N.V. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie.* Siberian Medical Review. – 2015. – V.8, N4. – P. 85-92. (in Russian)]

## Информация об авторах

Султанов Исабала Султанович – аспирант кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: isa\_sultanov\_96@mail.ru

Бобошко Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: i.boboshko@mail.ru

Жданова Людмила Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: zdala@list.ru

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

Поступила 07.06.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 616.36-002-053.35

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.13 EDN: EBCGPR

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА У РЕБЕНКА 8 ЛЕТ****© Легонькова Т.И.<sup>1</sup>, Штыкова О.Н.<sup>1</sup>, Сарманова Л.В.<sup>2</sup>, Сологубова Л.В.<sup>2</sup>,  
Марченкова Ю.В.<sup>1</sup>, Шарыгина И.Ю.<sup>1</sup>, Плотников М.А.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Детская клиническая больница, Россия, 214000, Смоленск, ул. Октябрьской революции, 16*Резюме*

**Цель.** Изучить особенности течения и клинические проявления аутоиммунного гепатита, выявить факторы, способствующие развитию данного заболевания.

**Методика.** Под наблюдением находился пациент Н. 8-ми лет, с хроническим аутоиммунным гепатитом. Проводилось физикальное, клинико-лабораторное, инструментальное обследование и лечение согласно стандартам оказания медицинской помощи по профилю заболевания.

**Результаты.** Представлен клинический случай пациента Н., 8 лет. Пациент находился на стационарном лечении в педиатрическом отделении №2 ОГБУЗ ДКБ г. Смоленска с клиническим диагнозом: хронический аутоиммунный гепатит 1 тип, медикаментозная ремиссия. Сопутствующие заболевания: каломазание, энкопарез.

**Заключение.** В настоящее время своевременная диагностика аутоиммунного гепатита играет большую роль в поиске этиологии и эффективности лечения заболевания, что помогает достичь желаемых результатов.

**Ключевые слова:** хронический аутоиммунный гепатит, дети, генетическая предрасположенность

## CLINICAL CASE OF AUTOIMMUNE HEPATITIS IN AN 8-YEAR OLD CHILD

Legonkova T.I.<sup>1</sup>, Shtykova O.N.<sup>1</sup>, Sarmanova L.V.<sup>2</sup>, Sologubova L.V.<sup>2</sup>, Marchenkova Yu.V.<sup>1</sup>,  
Sharygina I.Yu.<sup>1</sup>, Plotnikov M.A.<sup>1</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, st. Krupskoy St., 28<sup>2</sup>Children's Clinical Hospital, Russia, 214000, Smolensk, st. October Revolution, 16*Abstract*

**Objective.** To study the features of the course and clinical manifestations of autoimmune hepatitis, to identify factors contributing to the development of this disease.

**Methods.** Patient N. aged 8 has chronic autoimmune hepatitis. We conducted physical, clinical, laboratory, instrumental examination and treatment in accordance with the standards of medical care for the profile of the disease.

**Results.** A clinical case of patient N., 8 years old, is presented. The patient was hospitalized in the pediatric department N2 of the Smolensk Regional Clinical Hospital with a clinical diagnosis of chronic autoimmune hepatitis type 1, drug remission. Concomitant diseases are calomasia, encoparesis.

**Conclusion.** Currently, timely diagnosis of autoimmune hepatitis plays an important role in finding the etiology and effectiveness of the treatment of the disease, which helps to achieve the desired results.

**Keywords:** chronic autoimmune hepatitis, children, genetic predisposition

**Введение**

Аутоиммунный гепатит (АИГ) – это прогрессирующее воспалительное заболевание печени, которое характеризуется повышением уровней аминотрансфераз и IgG в сыворотке крови, наличием аутоантител и гистологической картиной гепатита при отсутствии известной этиологии

[1]. В литературе чаще описываются клинические случаи хронического аутоиммунного гепатита у взрослых и единичные клинические случаи у детей. В 40% случаев встречается отягощенная наследственность по аутоиммунным заболеваниям [1, 2] и, около у 20% пациентов с АИГ имеют сопутствующие аутоиммунные заболевания, включая тиреоидит, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, целиакию, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунную гемолитическую анемию и тромбоцитопению, витилиго, псориаз, нефротический синдром, гипопаратиреоз, болезнь Аддисона и др. [3, 6]. У детей и подростков АИГ имеет более агрессивное течение, чем у взрослых. При ранней постановке диагноза аутоиммунного гепатита пациент удовлетворительно отвечает на иммуносупрессивную терапию, в то время как при отсутствии лечения заболевание быстро переходит в цирроз и печеночную недостаточность. По сообщениям ряда авторов на момент постановки диагноза от 36 до 78% детей уже имеют цирроз печени, что свидетельствует о поздней диагностике АИГ [8, 10].

В качестве основного фактора патогенеза аутоиммунного гепатита рассматривается генетическая предрасположенность – иммунореактивность к аутоантигенам. Для АИГ характерна тесная связь с рядом антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС, HLA у человека), участвующих в иммунорегуляторных процессах (HLA DR3, HLA DR4 и др.). Также в развитии заболевания играет роль сочетание нескольких факторов, которые встречаются у больных: влияние вирусов гепатита А, В, С, D, G, вируса Эпштейна-Барр, вируса простого герпеса, вируса кори, влияние лекарственных средств, факторов окружающей среды и др. Однако не исключается возможность возникновения АИГ вследствие первично обусловленного нарушения иммунного ответа, когда появление «запрещенных клонов» (аутореактивных клеток) происходит и без воздействия триггерных факторов. Это взаимодействие индуцирует Т-клеточные иммунные реакции против антигенов гепатоцитов, что ведет к развитию прогрессирующих воспалительных и фибротических изменений в ткани печени [6, 9].

Аутоиммунный гепатит рассматривается как относительно редкая болезнь среди детей: его распространенность в Европе и США составляет 3-17 случаев на 100 000 населения, а ежегодная заболеваемость – 0,1-1,9 случаев на 100 000. В России в структуре хронических гепатитов у детей доля АИГ составляет 2%. Представительницы женского пола составляют 75% больных [7]. В настоящее время выделяют АИГ 1-го и 2-го типов. Аутоиммунный гепатит 1-го типа характеризуется наличием в сыворотке антиядерных (antinuclearantibodies, ANA) и/или антигладкомышечных антител (smoothmuscleantibody, SMA) в титре  $\geq 1:80$  у взрослых и  $\geq 1:20$  у детей. На долю этого типа, представляющего собой классический вариант болезни, приходится более 90% всех случаев АИГ. Аутоиммунный гепатит 1-го типа встречается в любом возрасте.

При АИГ 2-го типа в сыворотке определяются антитела к микросомам клеток печени и эпителиальных клеток клубочкового аппарата почек типа 1 (anti-LKM 1). Аутоиммунный гепатит 2-го типа составляет около 3-4% всех случаев АИГ, большую часть больных – это дети от 2 до 14 лет. Заболевание может протекать тяжело, вплоть до развития фульминантного гепатита и быстрым прогрессированием до стадии цирроза. АИГ 2-го типа более резистентен к иммуносупрессивной терапии, отмена препаратов обычно ведет к рецидиву. Выделение АИГ 3-го типа большинством специалистов не поддерживается, так как его серологический маркер антитела к растворимому печеночному антигену (анти-SLA) встречается как при АИГ 1-го типа, так и при АИГ 2-го типа [6].

Цель исследования – изучить особенности течения и клинические проявления аутоиммунного гепатита, выявить факторы, способствующие развитию данного заболевания.

### Описание клинического случая

Под наблюдением в ОГБУЗ ДКБ стационаре №2 г. Смоленска находился мальчик Н., 8 лет. Анамнез жизни: ребенок родился от 5-й беременности, протекавшей с токсикозом и проявлениями герпетической инфекции. Роды 2, срочные, с родостимуляцией. Масса тела при рождении – 3200 гр, длина тела – 52 см. Искусственное вскармливание с 2 месяцев. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, обструктивный бронхит, с 8 месяцев ребенок отнесен к группе часто болеющих детей. Аллергоанамнез отягощен, у ребенка выявлен поллиноз. Наследственность отягощена (у матери – аутоиммунный тиреоидит, у отца – бронхиальная астма, у бабушки по матери сахарный диабет и аутоиммунный тиреоидит, у бабушки по отцу сахарный диабет, у прадедушки по матери туберкулез легких).

Анамнез заболевания: ребенок болен в течение 4 лет, когда впервые при обследовании в Центре иммунологии и аллергологии по поводу поллиноза в биохимическом анализе крови выявлены

признаки синдрома цитолиза: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 324 ЕД/л, аспартатаминотрансминаза (АСТ) – 175 ЕД/л, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) – 37 ЕД/л. Маркеры вирусных гепатитов А, В, цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) отрицательны. При проведении УЗИ органов брюшной полости (ОБП) отмечалась гепатоспленомегалия. В лечении ребенок получал урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) 13 мг/кг без эффекта. В связи с чем мальчик был направлен на консультацию и лечение в отделение гастроэнтерологии Российской детской клинической больницы г. Москвы с диагнозом: хронический аутоиммунный гепатит. По данным проведенной фиброэластометрии фиброз отсутствовал (F0 по METAVIR). В качестве дифференциальной диагностики были исключены: болезнь Вильсона, альфа-1-антитрипсиновая недостаточность, первичный склерозирующий холангит, хронические вирусные гепатиты В, С, ВЭБ, ЦМВ, целиакия.

В дальнейшем ребенок наблюдался в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) Здоровья детей, где установлена отрицательная динамика по данным биохимического анализа крови: АЛТ – 163,4 ЕД/л, АСТ – 86,3 ЕД/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – 570 ЕД/л, альфа-1-антитрипсин – 72,6 мг/л. По данным фиброэластометрии также выявлена отрицательная динамика: умеренный фиброз (F2 по METAVIR). Для уточнения диагноза проведена диагностическая биопсия печени. Заключение: в препаратах присутствуют признаки хронического перипортального гепатита. Индекс склероза по Десмет – 3 балла (выраженный). Ребенку была назначена иммуносупрессивная терапия. Через год (в сентябре 2020 г.) при повторной госпитализации в НМИЦ Здоровья детей выявлено обострение аутоиммунного гепатита. По лабораторным данным отмечалось повышение АЛТ до 155 ЕД/л, АСТ до 74,4 ЕД/л, IgG 20,29 г/л, что соответствовало обострению аутоиммунного гепатита. Проведена коррекция иммуносупрессивной терапии: азатиоприн 25 мг 1 раз в день, УДХК 250 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут. По данным фиброэластометрии на фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика (F0 по METAVIR). При повторной госпитализации в НМИЦ Здоровья детей через 6 месяцев отмечена клиничко-лабораторная ремиссия на фоне терапии. Лабораторно признаков цитолиза и холестаза не отмечалось, белково-синтетическая функция печени не нарушена, по данным фиброэластометрии печени показатели эластичности соответствовали F0 по METAVIR. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии на иммуносупрессивной терапии.

В связи с появлением жалоб на плохую прибавку в весе и запоры мальчик госпитализирован в НМИЦ Здоровья детей в марте 2022 г. По данным УЗИ ОБП заключение – УЗИ признаки умеренной гепатомегалии, умеренных диффузных паренхиматозных изменений печени, перипортальной реакции в печени, холестаза. Фиброэластография печени: результаты могут соответствовать отсутствию фиброза печени (F0 по шкале METAVIR). По сравнению с исследованием с предыдущей госпитализацией – без существенной динамики. Даны рекомендации при выписке: азатиоприн 25 мг/сут, УДХК в суспензии 250 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут. Через 5 месяцев ребенок госпитализирован в ОГБУЗ ДКБ стационар №2 г. Смоленска с жалобами на сниженный аппетит, плохие прибавки массы и роста, каломазание, неусидчивость и гиперактивность.

При объективном осмотре: температура – 36,6, ЧДД – 24 в мин., ЧСС – 97 в мин., артериальное давление – 105/65 мм. рт. ст. Вес 23 кг (SDS – 1,37), рост 122 см (SDS – 1,80), ИМТ – 15,5 (SDS – 0,38), что соответствует выраженному дефициту массы тела. Состояние ребенка средней степени тяжести за счет основного заболевания. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно. Аппетит снижен.

По результатам проведенного обследования в клиническом анализе крови и биохимическом анализе крови показатели в пределах референсных значений. При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлены диффузные изменения паренхимы печени, периваскулярный фиброз. Костный возраст по данным рентгенографии кистей соответствует примерно 6,5 годам (отстает от календарного на 1 год 8 месяцев).

В стационаре проведено поликомпонентное лечение с применением комбинированных схем иммуносупрессивной терапии: азатиоприн 25 мг/сутки длительно непрерывно под контролем лейкоцитов крови, метилпреднизолон 4 мг/сут, с гепатопротекторной целью ребенок получал урсодезоксихолевую кислоту 250 мг/сут.

### **Обсуждение клинического случая**

В литературе чаще описываются клинические случаи аутоиммунного гепатита у взрослых [3] и единичные клинические случаи у детей [1]. Представленный нами клинический случай демонстрирует особенности течения АИГ у ребенка младшего школьного возраста, дает возможность проанализировать факторы риска возникновения заболевания, что важно в связи с

немногочисленными публикациями по данной проблеме. Среди факторов риска у детей на первом месте стоит генотип HLA, DR3. При поздней диагностике и позднем начале лечения наблюдается прогрессирующее течение с формированием фиброза [6, 8]. Другими факторами риска аутоиммунного гепатита является влияние вирусов гепатита А, В, С, D, G, вируса Эпштейн-Барр, вируса простого герпеса, вируса кори, влияние лекарственных средств, факторов окружающей среды и др. При анализе обзора литературы по данной теме наше внимание привлекло исследование, проведенное в Университетской детской клинической больнице ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова», где наблюдались 25 детей с аутоиммунным гепатитом [4]. По клиническому течению АИГ у большинства детей характеризовался внезапным началом и появлением симптомов, сходных с симптомами острого гепатита. Такие признаки, как астенизация, диспепсические проявления, повышение температуры тела, иктеричность склер и кожи гипербилирубинемия, повышенная трансаминазная активность присутствовали у большинства больных. У 9 пациентов отмечалось подострое течение. За несколько месяцев до госпитализации у 6 детей появлялся суставной синдром, мелкоточечная сыпь, носовые кровотечения. У 3 детей обращали на себя внимание частые вирусные заболевания, аллергии, запоры.

В биохимическом анализе крови у всех детей были выявлены: гипербилирубинемия, цитолитическая активность, диспротеинемия. У всех больных были найдены антитела в диагностических титрах.

При ультразвуковом обследовании органов брюшной полости у всех пациентов отмечалось увеличение размеров печени от 1,5 до 5 см, диффузное уплотнение паренхимы печени разной степени выраженности. Увеличение размеров селезенки от 1 до 5 см обнаружено у 17 больных. По данным пункционной биопсии печени, проведенной 18 детям, выявлены признаки хронического гепатита разной степени активности. Морфологические признаки цирроза печени имелись у 16 больных: у 7 пациентов активность гепатита была высокой, у 4 умеренной, у 5 минимальной. У большинства детей признаки цирроза печени были обнаружены уже на первом или втором году заболевания.

У всех детей были выявлены печеночно-ассоциированные аутоантитела на фоне отсутствия маркеров вирусных гепатитов, что подтверждало диагноз. У одной девочки диагностирован фиброз стадии F1 по шкале METAVIR. У 18 пациентов был обнаружен цирроз печени, что говорит о прогрессирующем течении в относительно короткие сроки заболевания. В результате проведенного исследования было выявлено, что у троих детей АИГ протекал на фоне аутоиммунного полигландулярного синдрома (генетически подтвержденного). Патогенетическая и заместительная терапия всем детям проводилась в соответствии с возрастными дозировками с переходом на поддерживающие дозы после улучшения клинико-лабораторных показателей, которое обычно наступало через 1.5 месяца после начала терапии. Всем больным назначали преднизолон. Азатиоприн получали 19 детей (трое больных не принимали этот препарат из-за индивидуальной непереносимости) [4].

## **Заключение**

Представленный нами клинический случай демонстрирует особенности течения аутоиммунного гепатита у ребенка 8 лет, дает возможность проанализировать факторы риска формирования данного заболевания, и оценить результат от проведенного обследования и лечения.

Факторами риска у данного пациента явились отягощенная наследственность по аутоиммунным и аллергическим заболеваниям, которые имеют выраженную корреляцию. Следует подчеркнуть, что факторами риска неблагоприятного течения являются поздняя диагностика и несвоевременное начало лечения, а также генотип HLA, DR3.

Целью лечения является достижение полной ремиссии не только на биохимическом, но и на морфологическом уровне. В связи с тем, что аутоиммунный гепатит изучается активно, накоплен материал по генетической предрасположенности, клиническим особенностям и течению данной патологии. Но необходимо обратить особое внимание на своевременную диагностику и раннее начало лечения, что требует детальной информированности врачей, в частности первичного звена здравоохранения.



## Литература (references)

1. Баранов А.А., Каганов Б.С., Гундобина О.С. и др. Клиническая картина и течение аутоиммунного гепатита 1-го и 2-го типов у детей // Педиатрия. – 2003. – №82. – С. 42-49. [Baranov A.A., Kaganov B.S., Gundobina O.S. et al. *Pediatrics*. Pediatrics. – 2003. – N82. – P. 42-49. (in Russians)]
2. Ивашкин К.В., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Аутоиммунный гепатит: современное состояние вопроса // Российские медицинские вести. – 2012. – Т.17, №2. – С. 4-16. [Ivashkin K.V., Shirokova E.N., Ivashkin V.T. *Rossiyskiye meditsinskiye vesti*. Russian medical news. – 2012. – V.17, N2. – P. 4-16. (in Russians)]
3. Лопаткина Т.Н. Аутоиммунный гепатит и его варианты формы: классификация, диагностика, клинические проявления и новые возможности лечения: пособие. – М. – 2011. – 34 с. [Lopatkina T.N. *Autoimmunnyy gepatit I yego variativnyye formy: klassifikatsiya, diagnostika, klinicheskiye proyavleniya i novyye vozmozhnosti lecheniya: posobiye*. Autoimmune hepatitis and its variant forms: classification, diagnosis, clinical manifestations and new treatment options: a manual. – Moscow. – 2011. – 34 p. (in Russians)]
4. Тюрин Е.Н., Горелов А.В., Сичинава И.В., Грамматопуло М.И. и др. Аутоиммунный гепатит у детей как проявление аутоиммунного полигландулярного синдрома // Научно-практический медицинский рецензируемый журнал – Доктор. Ру. – 2017. – №4. – С.49-53. [Tyurina E.N., Gorelov A.V., Sichinava I.V., Grammatopulo M.I. et al. *Nauchno-prakticheskij medicinskij recenziruemyj zhurnal – Doktor. Ru*. Scientific and practical medical peer-reviewed journal – Doctor. Ru. – 2017. – N. 4. – P.49-53. (in Russians)]
5. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аутоиммунным гепатитом. – 2016. URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/АИГ%20дети%20СПР.v1.pdf> [Federal'nyye klinicheskiye rekonendatsii po okazaniyu medetsinskoj pomoshchi detyam s autoimmunnym gepatitom. Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with autoimmune hepatitis. – 2016. URL: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/АИГ%20дети%20СПР.v1.pdf> (in Russians)]
6. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Аутоиммунный гепатит // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2016. – №1. – С. 33-40. [Zvyagintseva T.D., Chernobai A.I. *Shidnoevropejs'kyi zhurnal vnutrishn'oyi ta simeyinoyi meditsini*. Eastern European journal of internal and family medicine. – 2016. – N1. – P. 33-40. (in Belarusian)]
7. Gregorio G.V., Portmann B., Reid F. et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. *Hepatology*. – 2013. – N25. – P. 541-547.
8. Mieli-Vergani G., Vergani D. Autoimmune hepatitis // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. – 2011. – N8. – P. 320-329.
9. Roberts E.A. Autoimmune hepatitis from the paediatric perspective // *Liver International*. – 2011. – N31. – P. 1424-1431.
10. Saadah O.I., Smith A.L., Hardikar W. Outcome of autoimmune hepatitis in children // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2019. – N16. – P. 1297-1302.

## Информация об авторах

*Легонькова Татьяна Ивановна* – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [legonkova@yandex.ru](mailto:legonkova@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: [doctoros@mail.ru](mailto:doctoros@mail.ru)

*Сарманова Лариса Васильевна* – заведующая педиатрическим отделением ОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Смоленска. E-mail: [LVSarvanova@yandex.ru](mailto:LVSarvanova@yandex.ru)

*Сологубова Любовь Витальевна* – врач-гастроэнтеролог, врач ультразвуковой диагностики ОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Смоленска. E-mail: [lv.sologubova@gmail.com](mailto:lv.sologubova@gmail.com)

*Марченкова Юлия Викторовна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [juls2016@mail.ru](mailto:juls2016@mail.ru)

*Шарыгина Инна Юрьевна* – врач-ординатор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [innafed2@gmail.com](mailto:innafed2@gmail.com)

*Плотников Михаил Александрович* – врач-ординатор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [m1xaipl15@gmail.com](mailto:m1xaipl15@gmail.com)

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

Поступила 18.01.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 618-7(575.3)

3.1.4 Акушерство и гинекология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.14 EDN: FTNXJU

**ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ РОЖДЕНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ И ИХ ВЫЖИВАЕМОСТЬ****© Вохидов А.<sup>1</sup>, Абиджанова Н.Н.<sup>2</sup>, Кабилова Б.Х.<sup>2</sup>, Мамаджанова Г.С.<sup>2</sup>,  
Зарипова М.Ч.<sup>2</sup>, Шарипова Н.А.<sup>2</sup>, Сафархолова М.М.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>ГУ МК «Истиклол», Республика Таджикистан, Душанбе пр. Н. Карабаева, 54/1<sup>2</sup>ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино, Республика Таджикистан, Душанбе пр. Рудаки, 139*Резюме*

**Цель.** Изучить динамику рождаемости и качества маловесного потомства, весовые категории, детей от сверхранних преждевременных родов с ЭНМТ и ОНМТ.

**Методика.** В процессе исследования проведён анализ статистических показателей, данных учетных форм 25; 32. Анализ были подвергнуты данные за 2016-2020 гг. охвативший период после вступления в силу новых нормативных документов, регламентирующих критерии плода.

**Результаты.** Средняя численность недоношенных детей в Республике Таджикистан на протяжении последних пяти лет имеет четкую стойкую динамику показателя, колебания которого не превышают 0,6% (между 2017 г. – 5,7% и 2020 г. – 5,1%). Популяционный анализ за пять лет демонстрирует некоторую тенденцию к уменьшению на 2442 числа родившихся детей. Число родившихся недоношенными на протяжении 5 лет остается стабильным 13898 младенцев (5,5%).

**Заключение.** При тенденции уменьшения на 2442 (1,17%) общего числа родившихся детей, число ПР на протяжении 5 лет имеет явную динамику к снижению (5,5%) в 2016 г. и (5,1%) в 2020 г. Среди детей с ОНМТ и ЭНМТ, за пять лет отмечено снижение числа мертворожденных потерь: в 2017 г. – 48,2% (937 детей); в 2020 г. 41,2% (740 детей). В структуре перинатальных потерь отмечается устойчивое снижение доли мертворожденных плодов. Соотношение доли родившихся живыми детей с ЭНМТ и ОНМТ в 2016 г. составило 1:3, в 2020 г. – 1:2 раза.

*Ключевые слова:* недоношенность, рождаемость

## LONGITUDINAL STUDY OF THE DYNAMICS OF FERTILITY AND THE QUALITY OF LOW BIRTH WEIGHT OFFSPRING

Vokhidov A.<sup>1</sup>, Abidzhanova N.N.<sup>2</sup>, Kabilova B.Kh.<sup>2</sup>, Mamadzhanova G.S.<sup>2</sup>, Zaripova M.Ch.<sup>2</sup>, Sharipova N.A.<sup>2</sup>, Safarholova M.M.<sup>1</sup><sup>1</sup>SI MC "Istiklol", 54/1, Karabaev ave., Dushanbe, N. Republic of Tajikistan<sup>2</sup>Tajik State Medical University named after Abuali ibni Sino, 139, Rudaki ave., Dushanbe, Republic of Tajikistan*Abstract*

**Objective.** To study the dynamics of fertility and the quality of low birth weight offspring, weight categories of children from very early preterm births with ELBW and VLBW.

**Methods.** In the course of the research, the analysis of statistical indicators, data of 25 accounting forms was carried out; 32. Data for 2016-2020 were analyzed, covering the period after the entry into force of new regulations governing the criteria for the fetus.

**Results.** The average number of premature babies in the Republic of Tajikistan over the past five years has a clear stable dynamics of the indicator, the fluctuations of which do not exceed 0.6% (between 5.7 and 5.1%). The five-year analysis shows a slight downward trend in the number of children born by 2442. The number of premature births for 5 years remains stable at 13898 babies (5.5%).

**Conclusions.** With a tendency to decrease by 2442 the total number of children born, the number of PRs over 5 years remains stable (5.5%) in 2016 and (5.1%) in 2020. Among children with VLBW and ELBW, over five years there is a decrease in the total number of antenatal losses: in 2017 - 48.2% (937 children); in 2020 41.2% (740 children). In the structure of stillbirth, there is a steady decrease in the proportion of prenatally dead fetuses. The ratio of live births with EBMT and VLBW in 2016 was 1: 3, in 2020 - 1: 2 times.

*Keywords:* premature babies, birth rate

## **Введение**

По данным ВОЗ, «ежегодно в мировом масштабе, один ребенок из десяти или около 15 миллионов детей, рождаются преждевременно», данная информация была озвучена в докладе посвященное «Рожденные слишком рано». Распространенность преждевременные роды ПР (Первое встречающееся в тексте сокращение должно быть расшифровано) во всем мире колеблется от 5 до 18% и последние годы не имеет динамики к снижению [1, 6]. По сведениям ВОЗ, из числа родившихся недоношенными, более 1 млн. умирают вскоре после рождения; среди выживших высока вероятность заболевания, которая в последствии может привести к возникновению пожизненной физической и неврологической инвалидности [2, 3, 7]. По этой причине преждевременные роды (ПР) продолжают оставаться одной из сложных и наиболее актуальных проблем акушерства и перинатологии. Современные лечебно-диагностические технологии, применяемые в странах с высоким уровнем жизни не способствовали снижению частоты распространённости ПР. Распределение частоты случаев ПР по гестационным срокам показало, что до 5% случаев ПР происходит до 28 недель, около 15% – в течении 28-32 недели, не более 20% – при сроке 32-33 недели, более 2/3 60-70% – соответственно при сроках до 37 недели [5, 9]. Само по себе преждевременные роды относятся к понятию «большой акушерский синдром», который вовлекает в себя ряд факторов таких как отцовский, материнский, плодный и эпигенетический». Процесс дальнейшего формирования здоровья новорожденного в значительной степени зависит от исходного состояния плода, срока и способа родоразрешения.

В РФ с 1993 г. начали вести учет рождения детей ЭНМТ, однако в процессе учета показателей демографических, медико-социальных сведений, эта категория детей не учитывалась. Данный факт послужило основанием для России на основе приказа Минздрав соцразвития № 1687н от 27.12.11 г. законодательно признать, начать учет и регистрацию рождения потомства с ЭНМТ [1].

Республика Таджикистан, как и другие страны, основываясь на рекомендации ВОЗ основываясь установление новых гестационных критериев, основываясь на (Приказ МЗ РТ №202 от 28.04.2008 г.) перешли на регистрации детей с массой тела при рождении от 500 гр. и сроком гестации от 22 нед. До этого срока, при рождении ребенка, или прерывание беременности в сроки 22-27 нед, продукт зачатия или родов трактовались как «поздний аборт». Последние годы отмечается рост числа маловесного потомства, что связано с выхаживанием данного контингента пациентов, использованием комплексного подхода – специального оборудования, обученного персонала имеющего специальный опыт работы. Однако, на всех последующих этапах роста и развития, потребуется организация высоко специализированной медико-социальной помощи как матери так и ребенку. Необходимо отметить тот факт, что именно эта категория детей, определяет высокие показатели смертности, заболеваемости и формирование инвалидизирующей патологии среди детского населения. Доля «вклада» детей с экстремально низкой массой тела в младенческую смертность составляет 13,8% [3].

Развитие технологий выхаживания глубоконедоношенных детей привело к снижению смертности и увеличению выживаемости детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Возникающие и имеющиеся медицинские, социальные, семейные, а также экономические проблемы, обусловившие рождение, последующее выхаживание и реабилитацию таких детей, определяют актуальность изучения причин и возможностей предотвращения их гибели и инвалидности.

Цель исследования – изучить динамику рождаемости и качества маловесного потомства, весовые категории, детей от сверхранних преждевременных родов с ЭНМТ и ОНМТ.

## **Методика**

В процессе исследования проведён анализ статистических показателей, данных учетных форм 25 «Отчет по структуре и причинам смертности детей 1 года жизни» утвержденная приказом МЗ РТ № 655 от 12 ноября 2014 г. Форма 32 «Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» утвержденная приказом Агентство по статистике при Президенте Республики Таджикистан №54 от 11 ноября 2013 г. Анализу были подвергнуты данные за 2016-2020 гг. охвативший период после вступления в силу новых нормативных документов, регламентирующих критерии живорожденности и мертворожденности. Статистический анализ

материала выполнен с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft, USA), произведен расчет Q-критерий Кохрена. Показатели представлены в виде абсолютных значений и их долей (%). Множественные сравнения между группами по качественным показателям проводились. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Уровень «запаса прочности», у каждого младенца свой не зависимо даже от того, что они могут находиться в определенных относительно равных условиях, указанные критерии могут определяться биологическими и генетическими факторами, в значительной степени от некоторых особенностей течения перинатального периода включая множество других внешних факторов. В Республике Таджикистан до 2008 г. в процессе формулировки диагноза недоношенности, как правило, использовали классификацию по сроку беременности: I степень – 35-37 нед., II степень – 32-34 нед., III степень – 29-31 нед., IV степень – менее 28 нед. (Хазанов А.И., 1987). После внедрения рекомендации ВОЗ, начиная с 2008 г. стали применять дефиниции недоношенного ребёнка: недоношенным считается родившийся на сроке гестации от 22 до 37 недель (WHO: Recommended definitions, 1977). Основанием для группирования такой категории детей, явилось масса тела: новорожденные низкой массой тела, «low birth weight» до 2500 грамм; новорожденные очень низкой массой тела, «very low birth weight» до 1500 грамм; новорожденные экстремально низкой массой тела, «extremely low birth weight» до 1000 грамм (WHO: Low birthweight, 2004).

Одним из наиболее сложных периодов в акушерстве и неонатологии начался с этапа перехода к регистрации новорожденных с массой тела до 1000 гр. Наиболее проблемной является категория детей от сверхранних преждевременных родов где масса тела колеблется от 500 до 749 гр., среди таких детей выживаемость в 4-5 раз ниже, по сравнению с детьми у которых масса тела в пределах 750-999 гр. [4]. Такой контингент пациентов с полной уверенностью можно отнести к категории у которых имеет место «зона предела жизнеспособности», среди них процесс выживание проблематичен, а заболеваемость среди них весьма значительна [5].

Каждый из факторов риска не является абсолютным при прогнозировании преждевременных родов, однако, должен учитываться при наблюдении за беременной. Определение группы риска по невынашиванию беременности должно проводиться в периоде прегравидарной подготовки, учитываться при выборе оптимального метода родоразрешения и маршрутизации беременных в стационары третьего уровня для оказания медицинской помощи.

Пятилетний анализ демонстрирует некоторую тенденцию к уменьшению общего числа родившихся детей на 2442 случаев 1,17% (в 2016 г. – 249345 тогда как в 2020 г. – 246903 ребенка). Однако, число родившихся недоношенными среди всех родившихся на протяжении 5 лет (табл. 1) остается стабильным и составляет 13898 младенцев (5,5%) в 2016 г. и 12838 (5,1%) в 2020 г., где показатель (Т/гр.-7,6%).

Таблица 1. Процент родившихся недоношенных с учетом категории массы тела

Годы	2016		2017		2018		2019		2020	
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
% родившихся преждевременных родов	5,5		5,74		5,3		5,0		5,1	
% родившихся ЭНМТ	0,31	5,6	0,39	6,9	0,27	5,1	0,28	5,5	0,28	5,4
% родившихся с ОНМТ	0,54	9,8	0,43	7,5	0,37	6,8	0,37	7,3	0,44	8,5
% родившихся с НМТ	4,8	87,8	5,1	89,9	4,8	90,6	4,5	7,3	4,6	88,8

Примечание: 1 – колонка, процент из общего числа всех живорожденных; 2 – колонка, процент из числа родившихся недоношенными

В то же время для РФ доля детей, родившихся с массой тела менее 1500 гр., от общего числа всех родов составляет 2,2%, что в 4 раза выше чем в Таджикистане. Средняя численность недоношенных детей в Республике Таджикистан на протяжении последних пяти лет не имел существенного колебания, которое не превышает 0,6% (между 5,7 2017 и 5,1% 2020 г.). Из общего числа всех родов (табл. 1) в 2016 г. 4,8% были маловесными, тогда как среди всех недоношенных их число составило 87,8%. В течении пяти лет анализируемые показатели составили (-4,6% 2016 и -88,8% 2020 г. соответственно).

Не только и не столько гестационный возраст оказывает существенное влияние на жизнеспособность глубоконедоношенного новорожденного, сколько на данный показатель воздействует постнатальный возраст: наиболее максимальное число случаев летальности регистрируется в раннем неонатальном периоде, особенно в первые 72 ч жизни.

Основные факторы приводившие к летальному исходу в данном промежутке времени, связаны с тяжелыми респираторными расстройствами, обширными за частую несовместимыми с жизнью внутрижелудочковыми кровоизлияниями в мозгу ребенка. Не вызывает сомнения тот факт, что именно от уровня подготовленности персонала, технических возможностей учреждения по оказанию своевременной высоко квалифицированной реанимационной помощи и проведения интенсивной терапии в первые минуты и часы жизни ребенка определяется вероятность его спасения.

В 2017 г. показатель числа детей от преждевременных родов составило (5,74%), что выше значения 2020 г. (5,1%), что свидетельствует о неблагоприятной тенденции репродуктивного здоровья женщин, характеризующий о нарушении процесса воплощения эволюционной программы развития человека. По той причине, что, длительное негативное изменение условий внутриутробного развития плода способствует возникновению отклонений генетической программы развития, вызывающие морфологические функциональные повреждения плода, что приводит к снижению потенциала последующей жизни [6].

По данным исследователей в РФ общее число преждевременных родов 2012 г. от общего числа родов, колебалась от 3,7 до 3,9%, тенденции к снижению не наблюдалось. По нашим данным, частота преждевременных родов в 2016 г. – 0,31% с тенденцией к снижению до 0,28% в 2020 г.

В 2016 г. во всех родовспомогательных учреждениях Республики Таджикистан родилось (живыми и мертвыми) 2156 детей с ЭНМТ и ОНМТ из них – 1294 (60,0%) живыми, 862 (40,0%) – мертвыми (отношение 1,50). В течении пяти лет динамика показателей выглядела следующим образом, родилось – 1793 младенца, что меньше на 363 детей показатель (Т/пр.-16,8%) чем в 2020 г., из них – 58,7% живых, 41,2% мертвых.

Если в 2020 г. доля детей с ЭНМТ от общего числа всех детей родившихся преждевременно (таб.1) составило 0,28%, то таковых среди детей с ОНМТ, было в 1,5 раза больше. Среди всех недоношенных в 2016 г. процент детей с ЭНМТ составило - (5,6) тогда как с ОНМТ было в 1,7 раза больше (9,8%), на протяжении последующих 5 лет, мониторинг динамики показателей, что число детей с ЭНМТ снизилось (Т/пр. – 9,6%), такая же динамика выявлена и среди детей с ОНМТ, число детей с данной весовой категорией снизилось на 1,3%. В большинстве случаев именно от «запаса прочности», организма глубоконезрелого ребенка, зависит его ответная реакция на медицинские манипуляции, однако необходимо помнить и том, что в большинстве случаев масса сопутствующих состояний и внешних причин, также могут повысить смертность среди данного контингента детей. Число детей с ЭНМТ (табл. 2) среди всех недоношенных в течении пяти лет практически не имело существенной динамики в 2016 г. 5,6% – 2020 г. 5,4%. По данным литературы от общего числа родов, частота родов в сроки 22-27 нед составляет 0,52% [6].

Таблица 2. Показатели количество живорожденных, мертворожденных и умерших новорожденных с массой тела до 1000 г. (ЭНМТ)

Показатели	Годы					P
	2016	2017	2018	2019	2020	
Родилось всего детей с ЭНМТ	790	926	691	702	694	-
Мертворожденными	468	593	355	384	358	<0,001
Живорожденными	322	333	336	318	336	
% родившихся живыми	40,7	35,9	48,6	45,3	48,4	<0,001
Умерло до 7 суток	224	250	256	240	277	-
% умерших в РНП от числа живорожденных	76,6, p3	94,6	89,8	92,6	93,8, p4	p3-p4
Умерло старше 7 суток	21	15	15	16	16	-
% живых детей от общего числа родившихся в конкретном году	0,13	0,15	0,14	0,13	0,14	-

Примечание: p- статистическая значимость различия показателей между годами 2016-2020 (по Q-критерию Кохрена)

Постоянным остается и число как ранних, так и сверхранних преждевременных родов (22-28 нед.). Процент новорожденных с массой тела менее 999 г в зависимости от региона колеблется от 0,25 до 0,5%.

Проведенный пятилетний мониторинг числа родов при сверхранных сроках, показал некоторую динамику, так показатель числа родившихся с ЭНМТ имело тенденцию к снижению с 790 случаев в 2016 до 694 в 2020 г., где (Т/пр. – 12,1%). Среди беременных, (табл. 2) поступивших в стационар и родивших впоследствии в 22-27 недель + 6 дней, в 2016 г. антенатальная гибель плода на до госпитальном этапе была диагностирована у 59,3%.

Даже в тех случаях, когда дети, находясь в относительно равных условиях, каждый из них имеет свои особенности которые predeterminedены множеством биологических и генетических факторов, от которых в большинстве случаев зависит течения перинатального периода.

В течении последующих пяти лет каждый второй ребенок (51,6%) родился мертвым. Однако, установлено, что на протяжении последующих пяти лет, число плодов умерших антенатально имел тенденцию к снижению (Т/пр. – 23,5%). Тогда как число живорожденных имел положительный баланс (Т/пр. + 12,0%), показатель процента родившихся живыми, также был в плюсе (Т/пр. + 15,9%). Необходимо отметить тот факт, что число умерших детей первые 168 часов жизни от общего числа живорожденных за пять лет возрос на 53 случая (Т/пр. + 19,1%).

Негативная динамика определена при анализе смертности детей с ЭНМТ в раннем неонатальном периоде (РНП), так в 2016 г. в течении первых 168 часов жизни умерли 76,6% младенцев, с истечением пяти лет данный показатель возрос на 17,2% и составил 93,8% от общего числа живорожденных, где показатель (Т/пр.+ 18,3%). Процент умерших детей в РНП от числа живорожденных в 2016 (76,6), тогда как в 2020 установлено рост на 17,2%, Установлено, снижение числа умерших детей в неонатальном периоде с 21 случая в 2016 до 16 (2020), где показатель составил (Т/пр. – 23,8%).

По причине столь высокой смертности детей в РНП число детей, оставшихся живыми и переживших ранний неонатальный период не превысило 5%. Доля детей с ЭНМТ среди живых от общего числа родившихся живыми колебалась от 3,3% в 2019 г. до 4,4% в 2020 г. Число детей, родившихся с ЭНМТ в разы меньше чем детей с ОНМТ. Соотношение родившихся живыми детей с ЭНМТ и ОНМТ в 2016 г. составило 1:3, в 2018 данный показатель снизился до 1:1,6, в 2020 г. – 1:2 раза.

Существенным различием течение беременности и самих преждевременных родов от срочных родов, является соматический и акушерско-гинекологического анамнез, который в большинстве случаев бывает крайне отягощен. Свидетельством к сказанному является тот факт, что показатели заболеваемости и смертности глубоководноношенных новорожденных в значительной степени зависят от преэклампсии и экстрагенитальной патологии у матери, хориоамнионита и способа родоразрешения.

Таблица 3 Показатели новорожденных и мертворожденных с массой тела до 1500 гр. (ОНМТ)

Показатели	Годы					p
	2016	2017	2018	2019	2020	
Родилось всего детей с ОНМТ	1366	1016	918	922	1099	-
Мертворожденными	393	344	368	319	382	<0,001
Живорожденными	973	672	550	603	717	
% родившихся живыми	71,2	66,1	59,9	65,4	65,2	<0,001
Умерло до 7 суток	378	378	394	344	404	
% умерших в РНП от числа живорожденных	24,5	33,0	38,6	32,5	31,8	-
% живых детей от общего числа родившихся в конкретном году	0,39, p5	0,29	0,23	0,25	0,29, p6	p5-p6

Примечание: p- статистическая значимость различия показателей между годами 2016-2020 (по Q-критерию Кохрена)

Чем больше гестационный возраст, сверхранных преждевременных родов, тем показатель выживаемости выше. Число детей, (табл.3) родившихся с ОНМТ в 2016 г было в 1,7 раза больше, чем детей с ЭНМТ, различия статистически достоверно. За пять лет, (табл.3) среди детей, родившихся живыми с очень низкой массой тела (1000-1500 гр.), отмечено уменьшение как абсолютного, так и относительного показателя. Число детей, родившихся с ОНМТ в 2020 г по сравнению с 2016 г. уменьшилось на 267 (6,0%), где показатель темпа прироста составил (Т/пр. – 19,5%), за этот же период число детей родившихся с ЭНМТ снизилось на 96 (13,8%) детей, где показатель (Т/пр. – 12,1%), в тоже время относительный показатель напротив был выше на 7,8%. Число живорожденных детей с ОНМТ в 2020 г. по сравнению с 2016 г. уменьшилось на 256 (26,3%) случаев, показатель темпа прироста составил (Т/пр. – 26,3%).

Необходимо отметить тот факт, что частота случаев антенатальной гибели младенцев на прямую зависит от массы тела и гестационного возраста, установлено, что показатель частоты случаев антенатальной гибели плода с ЭНМТ (Т/пр. – 23,5%) выше в 8,7 раза, по сравнению с показателем (Т/пр. – 2,7%) среди детей с ОНМТ. Доля детей с ОНМТ среди общего числа родившихся живыми колебалась от 0,37% в 2018 г. до 0,44% в 2020 г.

За истекшее пятилетие в группе детей с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела, отмечено снижение общего числа антенатальных потерь: в 2016 г. показатель составил 39,4% (861 ребенок); в 2017 г. – 48,2% (937 детей); в 2018 г. – 44,9% (723 ребенка); в 2019 г. – 43,2% (703 ребенка); в 2020 г. при абсолютном числе мертворожденных 740 детей, показатель (Т/пр. – 14,0%), и относительный показатель имел тенденцию к снижению – 41,2%. В 2016 г. число умерших среди детей с ОНМТ в раннем неонатальном периоде составило 378 случаев, тогда как в 2020 г. число случаев возросло на 26 (Т/пр.+6,4%). Процент умерших детей в РНП из числа живорожденных в 2016 г – 76,6% в 2020 – увеличилось на 17,2% (Т/пр. + 18,3%). Однако, число умерших детей с увеличением возраста снизилось, так если в 2016 г в неонатальном периоде умерло 21 ребенок, то в 2020 – 16 детей (Т/пр. – 23,8%).

Таким образом, доля детей с ЭНМТ родившихся живыми по сравнению с детьми с ОНМТ к общему числу родившихся живыми за последние пять лет снизилось более чем в 10 раз. В развитых странах, где на протяжении более 30 лет используются критерии ВОЗ «живорождения» показатели выживаемости имеют четкую динамику повышения, так среди детей с массой тела до 500,0 г выживают до 15%, от 500,0 г до 749,0 г более 50%, от 750,0 г до 1000,0 г – около 90% [3-5].

## Выводы

1. При тенденции уменьшения на 2442 ( 1,17%) общего числа родившихся детей, число ПР на протяжении 5 лет имеет явную динамику к снижению (5,5%) в 2016 г. и (5,1%) в 2020 г. Среди детей с ОНМТ и ЭНМТ, за пять лет отмечено снижение числа мертворожденных потерь: в 2017 г. – 48,2% (937 детей); в 2020 г. 41,2% (740 детей).
2. В структуре перинатальных потерь отмечается устойчивое снижение доли мертворожденных плодов. Соотношение доли родившихся живыми детей с ЭНМТ и ОНМТ в 2016 г. составило 1:3, в 2020 г. – 1:2 раза.

## Литературы (references)

1. Алимova И.Л., Каландия М.Р., Стунжас О.С., Горбатюк И.Б. Анализ динамики рождаемости, преждевременных родов и перинатальных исходов за 2012–2015 гг. в Смоленской области // Вестник Смоленской государственной медицинской академии –2016. –Т.15, № 4. –С. 51-57. [Alimova I.L., Kalandia M.R., Stunzhas O.S., Gorbatyuk I.B. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2016. – V15, N4. – P. 51-57. (in Russian)]
2. Байбарина Е.Н., Сорокина З.Х. Исходы беременности в сроки 22–27 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации//Вопросы современной педиатрии 2011. – Т.10, N1 С.17–20. [Baybarina Ye..N., Sorokina Z..Kh. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. Questions of modern pediatrics. – 2011. – V.10, N1 – P. 17-20. (in Russian)]
3. Башмакова Н.В., Литвинова А.М., Мальгина Г.Б., Давыденко Н. Б., Павличенко М.В. Организационные принципы выхаживания и катамнез детей, родившихся в сроках экстремально ранних преждевременных родов, в перинатальном центре// Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение – 2015. №1. С.12–16 [Akusherstvo i ginekologiya. *Novosti. Mneniya. Obucheniye*. Obstetrics and gynecology. News. Opinions. Education. – 2015. – N1. С.12-16. (in Russian)]
4. Боронина И.В. Неретина А.Ф., Попова И.Н.. Динамика выживаемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в Воронежской области с 2008 по 2012 г. //Российский Вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – №1. – С. 27-31 [Boronina I.V., Neretina A.F., Popova I.N. *Rossiyskiy Vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2015. – N1. – P. 27-31. (in Russian)]
5. Курочка М.П., Гайда О.В., Волокитина Е.И. Факторы риска развития сверхранных преждевременных родов: собственный опыт// Российский Вестник Акушера–Гинеколога –2018. – №2.–С.65–70 [Kurochka M.P., Gaida O.V., Volokitina E.I. *Rossiyskiy Vestnik Akushera–Ginekologa*. Russian Bulletin of Obstetrician–Gynecologist. –2018. – N2. – P.65-70(in Russian)]



6. Костинан. Н., Ветеркова З. А., Решетникова О. В., Ибрагимова Н. В. и др. Факторы риска рождения и структура заболеваемости детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела// Оренбургский медицинский вестник, –2019. –Т18, № 2 –С.15–21[Costinan. N., Veterkova Z. A., Reshetnikova O. V., Ibragimova N. V., et al. *Orenburgskiy meditsinskiy vestnik*. Orenburg medical bulletin –2019. –V18, N2. – P. 15-21(in Russian)]
7. Малышкина А.И., Песикин О.Н., Назаров С.Б. и др. Экстремально ранние преждевременные роды. исходы для детей в условиях поэтапного оказания медицинской помощи// Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение – 2015. – №1. – С. 17-21 [Malyshkina A.I., Pesikin O.N., Nazarov S.B. i dr. *Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniye*. Obstetrics and gynecology. News. Opinions. Education. – 2015. – N1. – P. 17-21(in Russian)]
8. Перцева В.А., Петрова А.С., Захарова Н.И., Тамазян Г.В., и др. Оценка перинатальных факторов риска у недоношенных с экстремально низкой и очень низкой массой тела // Российский вестник перинатологии и педиатрии, –2011. –№3. –С.20–24 [V.A. Pertseva, A.S. Petrova, N.I. Zakharova, G.V. Tamazyan, *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2011. – N3. –P. 20-24 (in Russian)]
9. Симаходский А.С., Горелик Ю.В., Горелик К.Д., Иванов С.Л., Лукашова Ю.В. Смертность детей, родившихся на ранних сроках гестации, – непреодолимый барьер или резерв снижения младенческой смертности?//Вопросы современной педиатрии. –2020. –Т19, №5. –С340–345. [Simakhodskiy A.S., Gorelik YU.V., Gorelik K.D., Ivanov S.L., Lukashova YU.V. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. Questions of modern pediatrics. – 2020. – V.19, N5. – P.340-345 (in Russian)]
10. Шкляев А.Е., Семёнова М.В., Лялина А.С., Максимов И.Е. Оценка факторов риска сверхранных преждевременных родов// Вестник Авиценны. –2019. – Т.21, №1 –С.26-32. [Shklyaev AE, Semyonova MV, Lyalina AS, Maksimov IE. *Vestnik Avicenny*. Avicenna Bulletin. –2019. – V.21, N1 –P. 26-32 (in Russian)]

### Информация об авторах

*Вохидов Абдусалом* – заслуженный работник Республики Таджикистан, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ГУ МК «Истиклол» E-mail: avokhidov@hotmail.com

*Абиджанова Нигора Насизовна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры Лучевой диагностики и терапии, ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет» им. Абуали ибни Сино E-mail: nigora.abidjanova@osiaf.tj

*Кабилова Барно Хомиджановна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии №2 ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет» им. Абуали ибни Сино E-mail: kobilova\_b@mail.ru

*Мамаджанова Гульнора Сидикжановна* – доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии №2 ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет» им. Абуали ибни Сино.

*Зарипова Мавчуда Чангиевана.* – аспирант кафедры педиатрии №1 ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет» им. Абуали ибни Сино.

*Шарипова Наргиз Рустамовна.* – аспирант кафедры педиатрии №1 ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет» им. Абуали ибни Сино.

*Сафархолова Махина* – врач неонатолог родильного отделения ГУ МК «Истиклол».

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

Поступила 17.05.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 617.551-009.7

3.1.9 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.15 EDN: GAZRXH

**СОЧЕТАННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕННАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ КАК ДАЛЕКАЯ ОТ РЕШЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА**

© Цкаев А.Ю., Саркисян М.К., Копьёв М.В.

*ГБУЗ Калужской области Калужская областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. К. Н. Шевченко, Россия, 248650, Калуга, ул. Октябрьская, 3**Резюме*

**Цель.** Рассмотрение особенностей клинической картины, диагностики и лечения больных с сочетанными осложнениями язвенной болезни на примере собственного клинического наблюдения.

**Методика.** В статье описано лечение пациента, доставленного в приёмное отделение хирургического стационара с клинической картиной перфорации полого органа. Интраоперационно обнаружена хроническая гигантская язва луковицы двенадцатиперстной кишки, осложненная перфорацией, пенетрацией в гепатодуоденальную связку, головку поджелудочной железы с формированием холедохо-дуоденального свища, кровотечением в просвет ЖКТ и развитием местного неограниченного серозно-фибринозного перитонита. Пациенту выполнена резекция желудка по Бильрот-2 (в модификации Гофмейстера-Финстерера), дренирование холедоха по Керу, санация и дренирование брюшной полости.

**Результаты.** Сочетание различных осложнений язвенной болезни оказывает существенное влияние на течение заболевания и прогноз у данной категории больных. Несмотря на своевременное обращение за медицинской помощью и оперативное лечение, отсутствие интраабдоминальных осложнений в послеоперационном периоде, тяжелая сопутствующая патология, пожилой возраст пациента и, как следствие, снижение компенсаторных возможностей организма обусловили неблагоприятный исход заболевания.

**Заключение.** Несмотря на успехи медикаментозного лечения пациентов с язвенной болезнью, число больных с её осложнённой формой (в том числе с сочетанными осложнениями) растёт. При этом доминирует количество случаев, в которых наблюдается сочетание трёх и более осложнений. Лечение данной категории больных является сложной задачей и требует не только высокого уровня оперирующего хирурга, но и тщательной работы квалифицированной мультидисциплинарной бригады в послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, перфорация, пенетрация, кровотечение, стеноз, резекция желудка

**COMBINED COMPLICATIONS OF PEPTIC ULCER DISEASES AS A SURGICAL PROBLEM FAR FROM BEING RESOLVED**

Tskaev A.Yu., Sarkisjan M.K., Kop'jov M.V.

*Kaluga Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Oktjabr'skaja St., 248650, Kaluga, Russia**Abstract*

**Objective.** Consideration of the features of the clinical picture, diagnosis and treatment of patients with concomitant complications of peptic ulcer disease on the example of their own clinical observation.

**Methods.** The article describes the treatment of a patient delivered to the emergency department of a surgical hospital with a clinical picture of a hollow organ perforation. Intraoperatively, a chronic giant ulcer of the duodenal bulb was detected, complicated by perforation, penetration into the hepatoduodenal ligament, the head of the pancreas with the formation of a choledochoduodenal fistula, bleeding into the lumen of the gastrointestinal tract and the development of local non-delimited serous fibrinous peritonitis. The patient underwent gastric resection according to Billrot-2 (in the modification of the Chamberlain-Finsterer), drainage of the choledochus according to Ker, sanitation and drainage of the abdominal cavity.

**Results.** The combination of various complications of peptic ulcer disease has a significant impact on the course of the disease and prognosis in this category of patients. Despite timely medical treatment and

surgical treatment, the absence of intra-abdominal complications in the postoperative period, severe concomitant pathology, the elderly age of the patient and, as a consequence, a decrease in the compensatory capabilities of the body caused an unfavorable outcome of the disease.

**Conclusion.** Despite the success of drug treatment of patients with peptic ulcer disease, the number of patients with its complicated form (including with combined complications) is growing. At the same time, the number of cases in which a combination of three or more complications is observed dominates. The treatment of this category of patients is a complex task and requires not only a high level of the operating surgeon, but also the careful work of a qualified multidisciplinary team in the postoperative period.

*Keywords:* peptic ulcer disease, perforation, penetration, bleeding, stenosis, gastric resection

## Введение

Практически полное исчезновение из плановой хирургии пациентов с язвенной болезнью – результат успешного консервативного лечения данных больных. На современном этапе развития медицины хирургия язвенной болезни – это хирургия её осложнённых форм. Чётко сформированные тактические подходы к лечению больных с изолированными осложнениями, развитие эндоскопического гемостаза, превалирование органосохраняющих, в том числе лапароскопических вмешательств, создают ложное впечатление о «простоте» лечения этих пациентов. Другой стороной медали является рост числа случаев сочетанных осложнений язвенной болезни, отсутствие единых и проработанных путей решения данной проблемы.

Целью публикации является рассмотрение особенностей клинической картины, диагностики и лечения пациентов с сочетанными осложнениями язвенной болезни на примере собственного клинического наблюдения.

## Методика

В статье описано лечение пациента, доставленного в приёмное отделение хирургического стационара с клинической картиной перфорации полого органа. Интраоперационно обнаружена хроническая гигантская язва луковицы двенадцатиперстной кишки, осложненная перфорацией, пенетрацией в гепатодуоденальную связку, головку поджелудочной железы с формированием холедохо-дуоденального свища, кровотечением в просвет ЖКТ и развитием местного неограниченного серозно-фибринозного перитонита. Пациенту выполнена резекция желудка по Бильрот-2 (в модификации Гофмейстера-Финстерера), дренирование холедоха по Керу, санация и дренирование брюшной полости.

## Описание клинического случая

Пациент И., 74 года, доставлен в приёмное отделение хирургического стационара в декабре 2022 года бригадой СМП через 2 часа от начала заболевания с жалобами на интенсивные острые боли во всех отделах живота, усиливающиеся при движениях и дыхании, тошноту, однократную рвоту съеденной пищей, выраженную общую слабость, головокружение. Со слов больного вышеописанные симптомы появились внезапно, около двух часов назад, среди полного благополучия. Самостоятельно лекарственные препараты не принимал, вызвал бригаду СМП.

Кроме того, из анамнеза известно, что пациент находился на диспансерном учёте у онколога по поводу периферического рака верхней доли правого лёгкого T4N3M1c (МТС в кости, костный мозг), проходил 6 курсов ПХТ в начале года. Ввиду выраженного болевого синдрома (9 баллов по ВАШ), обусловленного онкопатологией, регулярно принимал НПВС (кеторол, ибупрофен), системные ГКС (дексаметазон). Сопутствующая патология представлена ИБС, артериальной гипертензией 2 ст. риск 3, а так же доброкачественной гиперплазией предстательной железы, которая стала причиной острой задержки мочи и формирования троакарной эпицистостомы за 20 дней до обращения.

При осмотре состояние пациента расценено как тяжелое. Кожные покровы бледные, прохладные на ощупь. Артериальное давление на цифрах 90/60 мм. рт. ст., частота сердечных сокращений

95/мин, частота дыхательных движений 19/мин. Живот плоский, не участвует в акте дыхания, при пальпации напряжён и резко болезненный во всех отделах. Определяются положительные симптомы раздражения брюшины, печёночная тупость отсутствует. Перистальтика вялая.

Пациенту в условиях противошоковой палаты начата предоперационная подготовка, проведено дообследование. В общем анализе крови лейкоцитоз  $22,6 \times 10^9/\text{л}$ ; нормохромная анемия средней степени: эритроциты  $2,91 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин 85 г/л, гематокрит 25%. В общем анализе мочи без отклонений от нормальных значений. В биохимическом анализе крови обращала на себя внимание гипопроотеинемия 52 г/л, повышение уровня С-реактивного белка до 66,8 мг/л.

По данным обзорной рентгенографии органов брюшной полости выявлен свободный газ под обоими куполами диафрагмы.

На основании жалоб, данных анамнеза, результатов физикального осмотра, данных лабораторных и инструментальных методов исследования состояние пациента расценено как перфорация полого органа. Больной через 30 минут от момента поступления доставлен в экстренную операционную для выполнения хирургического вмешательства.

По выполнении лапаротомии в брюшной полости до 400 мл серозно-фибринозного выпота с примесью желчи. В области луковицы двенадцатиперстной кишки и гепато-дуоденальной связки определяется плотный инфильтрат с наложениями фибрина, из области которого в свободную брюшную полость поступает желудочное содержимое. После разделения инфильтрата визуализирована гигантская хроническая перфоративная язва луковицы двенадцатиперстной кишки, охватывающая её переднюю, верхнюю и заднюю стенки, с диаметром перфорации до 3 см, пенетрирующая в гепато-дуоденальную связку и головку поджелудочной железы с формированием холедохо-дуоденального свища (в его супрадуоденальном отделе) 0,5 см в диаметре. Кроме того, выявлено активное кровотечение из края язвенного дефекта в просвет двенадцатиперстной кишки.

Учитывая интраоперационную картину пациенту выполнена резекция 2/3 желудка по Бильрот-2 в модификации Гофмейстера-Финстерера, дренирование холедоха по Керу, санация и дренирование брюшной полости (рис.).

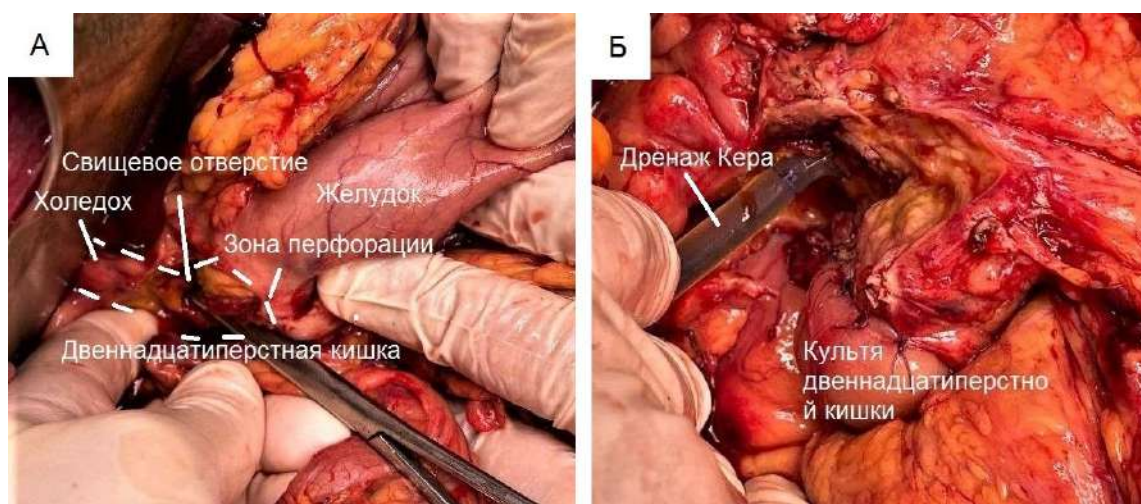


Рис. Интраоперационные фотографии. А – вид зоны оперативного вмешательства после разделения инфильтрата. Б – вид зоны оперативного вмешательства после выполнения резекции желудка, дренирования холедоха по Керу

Послеоперационный период в крайне тяжелом состоянии в ОРИТ. Развитие выраженной дыхательной недостаточности при самостоятельном дыхании потребовало проведения продлённой ВИВЛ с формированием трахеостомы на третьи сутки. Выполненная ВЭГДС на пятые сутки послеоперационного периода не выявила признаков несостоятельности культи желудка и зоны анастомоза. По данным чресфистульной холангиографии затёков контрастного вещества в свободную брюшную полость так же не было обнаружено. Послеоперационный период осложнился развитием двусторонней полисегментарной пневмонии с формированием

двустороннего гидроторакса, развитием периканкрозной деструктивной пневмонии, подтверждённых СКТ органов грудной клетки.

Несмотря на проводимое комплексное лечение состояние пациента оставалось тяжёлым, нарастали явления полиорганной недостаточности. На 22 день после операции больной скончался. Выполненное патологоанатомическое исследование подтвердило отсутствие у пациента послеоперационных интраабдоминальных осложнений, развитие параканкрозной деструктивной пневмонии, двусторонней полисегментарной пневмонии. Кроме того, выявлены признаки прогрессирования рака лёгкого в виде прорастания в костальную плевру и позвоночник, развития канцероматоза плевральной полости.

### Обсуждение клинического случая

В настоящее время, благодаря открытию Н. Pylori как этиологического фактора язвенной болезни, развитию фармакотерапии, хирургия язвенной болезни в подавляющем большинстве случаев является уделом экстренной хирургии. При этом число больных с ургентными осложнениями данного заболевания в настоящее время не уменьшается, а наоборот, имеет тенденцию к росту [4, 14]. Длительные попытки консервативной терапии язвенной болезни привели к увеличению числа осложнённых форм язвенной болезни в 2,5 раза и росту послеоперационной летальности в 3 раза [5, 7]. Статистика выполненных в БСМП г. Калуги резекций желудка по поводу осложнённой язвенной болезни подтверждает литературные данные: в 2020 г. было выполнено 1 оперативное вмешательство, в 2021-3, а в 2022 г. уже 17.

Под сочетанными понимается одновременное развитие у пациента двух и более осложнений в различных комбинациях – перфорации, пенетрации, кровотечения, стеноза, малигнизации. Подходы к диагностике и лечению больных с изолированными осложнениями хорошо известны и отработаны, однако их сочетание оказывает существенное влияние на течение заболевания, объем и характер хирургического вмешательства, послеоперационный период. Считается, что множественные осложнения язвенной болезни являются относительно редкой ситуацией, достигая по литературным данным не более 8-10% от общего числа случаев [5, 11, 12]. На фоне роста количества пациентов с осложнённым течением язвенной болезни, число больных с сочетанными осложнениями так же увеличивается [14]. Лечение этой категории больных является непростой задачей и, несмотря на современные достижения в хирургии, анестезиологии, фармакологии, сочетается с высокой частотой послеоперационных осложнений (до 30%) и летальностью, достигающей по данным разных авторов 15-30% [6, 7, 9, 12].

Наиболее частой локализацией поражения при сочетании нескольких осложнений является луковица двенадцатиперстной кишки и пилорический отдел желудка, при этом длительность язвенного анамнеза и состояние секреторной функции желудка не оказывают существенного влияния на течение заболевания [3]. Язвы данной локализации характеризуются длительным рецидивирующим течением, резистентностью к консервативному лечению, склонностью к развитию осложнений. Для множественных осложнений язвенной болезни характерны выраженные топографоанатомические изменения в зоне поражения, что серьёзно осложняет ход хирургического вмешательства, повышает риск интра- и послеоперационных осложнений, требует высокого уровня квалификации оперирующего хирурга [13].

Характерно, что количество больных с сочетанием трёх и более осложнений достигает 80% и более, при этом наиболее часто встречается сочетание стеноза, пенетрации и кровотечения (39,4%), а так же обоснованное подозрение на малигнизацию с пенетрацией и кровотечением (11,8%) [2]. Наиболее редко встречающимися вариантами являются: перфорация язвы с кровотечением в свободную брюшную полость (2,4 %), перфорация язвы с кровотечением в просвет ЖКТ и в свободную брюшную полость (3,2 %), перфорация язвы с кровотечением из другой язвы (5,6% [2]). Важно помнить, что более чем у половины пациентов при сочетании перфорации язвы с кровотечением источником последнего является другая язва, при этом кровотечение в свободную брюшную полость отмечается менее чем в 10 % случаев [2]. Клиническая картина в данном случае зависит от последовательности развития осложнений: в том случае, если кровотечение сопровождается прободением, болевой синдром менее выражен, момент перфорации стёрт, что может приводить к гиподиагностике и несвоевременному лечению [2].

Наиболее важным вопросом, который стоит перед хирургом, столкнувшимся с язвенной болезнью с сочетанными осложнениями, является принятие решения об объёме оперативного вмешательства. Все хирургические вмешательства, выполняемые в настоящее время у больных по поводу язвенной болезни, можно условно разделить на резекционные, органосохраняющие и

паллиативные. Ключевой особенностью сочетанных осложнений язвенной болезни является то, что одновременное наличие острых и хронических осложнений, как процессов имеющих различные патоморфологические основы, приводит к формированию ситуации, требующей нестандартного, нередко противоречивого решения.

Среди факторов, которые необходимо учитывать при определении объёма операции можно выделить такие, как: возраст, срок с момента начала заболевания, распространённость и характер перитонита, характер и выраженность изменения тканей в зоне язвенного поражения, тяжесть общего состояния больного, степень кровопотери (при наличии кровотечения), выраженность водно-электролитных расстройств, наличие и характер сопутствующей патологии. Как уже было сказано выше, сочетание нескольких осложнений у одного пациента существенно влияет на течение заболевания: предшествующие нарушения водно-электролитного обмена у пациента с язвенным стенозом выходного отдела желудка существенно усугубляют и «ускоряют» течение синдрома энтеральной недостаточности при перитоните. Наличие на момент поступления и во время оперативного вмешательства у пациента выраженной гипотензии, обусловленной язвенным кровотечением, является значимым фактором риска развития несостоятельности швов анастомозов в послеоперационном периоде.

На сегодняшний день, по мнению большинства хирургов, при желудочно-кишечном кровотечении из язвы желудка, как доминирующем осложнении, методом выбора является резекция желудка [16]. При дуоденальных язвах передней стенки рекомендовано иссечение язвы с ваготомией. В случае, если язва локализуется на задней стенке (что нередко сопровождается пенетрацией в головку поджелудочной железы), оперативное вмешательство оказывается сопряжено с серьёзными техническими трудностями, что вынуждает прибегать к паллиативным вмешательствам. Частота таких случаев по данным различных авторов достигает 60 % [8,10], при этом в данной группе больных наблюдается наиболее высокий процент неблагоприятных исходов (21,8 – 41%). Гастро-/дуоденотомия с прошиванием кровоточащей язвы считается допустимой лишь у пациентов с высоким риском летального исхода. При этом оперативное вмешательство рекомендовано дополнять пилоропластикой, поскольку снижение длительности пребывания пищи в антральном отделе желудка приводит к уменьшению продукции гастрина и соляной кислоты, являющихся факторами длительного, непрерывного течения язвенной болезни и, как следствие, снижает риск рецидива кровотечения и развития новых осложнений [1].

В случае наличия пенетрации или стеноза, как одного из осложнений язвенной болезни, рекомендовано выполнение резекционных вмешательств, характер которых в основном определяется исходя из интраоперационной картины. Органосохраняющие вмешательства являются методом выбора у больных, ведущим осложнением у которых является перфорация язвы [15].

По данным А. С. Толстокорова и соавт., основанным на результатах хирургического лечения 50 больных, дифференцированный, индивидуальный подход при выборе объёма и характера оперативного вмешательства у пациентов с сочетанными осложнениями язвенной болезни, обеспечивает результаты лечения, сопоставимые с таковыми у пациентов с изолированными осложнениями [15].

## **Заключение**

Представленное клиническое наблюдение наглядно подтверждает приводимые тезисы о более тяжелом течении заболевания при сочетанных осложнениях язвенной болезни, о значительном усложнении оперативного вмешательства и тяжелом послеоперационном течении. Длительное течение заболевания у полиморбного больного на фоне постоянного приёма НПВС, которые с одной стороны способствуют реализации агрессивного влияния желудочного содержимого, а с другой уменьшают болевой синдром, привело к формированию целого комплекса осложнений. Кроме того, немаловажное значение в патогенезе заболевания сыграла проведенная ПХТ и приём системных ГКС. Несмотря на своевременное обращение за медицинской помощью и оперативное лечение, отсутствие интраабдоминальных осложнений в послеоперационном периоде, тяжелая сопутствующая патология, пожилой возраст пациента и, как следствие, снижение компенсаторных возможностей организма обусловили неблагоприятный исход заболевания.

## Литература (references)

1. Авакимян В.А., Багдасар'ян А.С. Патогенез и лечение язвенной болезни. – Краснодар, 2004. – 254 с. [Avakimjan V.A., Bagdasar'jan A.S. *Patogenez i lechenie jazvennoj bolezni*. Pathogenesis and treatment of peptic ulcer disease. – Krasnodar, 2004. – 254 p. (in Russian)]
2. Авакимян В.А., Карипиди Г.К., Авакимян С.В., Дидигов М.Т., Бабенко Е.С. Тактика хирурга при сочетанных осложнениях язвенной болезни // Кубанский научный медицинский вестник. – Краснодар. 2016. – С. 160 [Avakimjan V.A., Karipidi G.K., Avakimjan S.V., Didigov M.T., Babenko E.S. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. Kuban Scientific Medical Bulletin. – Krasnodar. – 2016. – P. 160. (in Russian)]
3. Василенко В.Х., Гребенев А.Л. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. – М.: Медицина, 1981. – 340 с. [Vasilenko V.H., Grebenev A.L. *Bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki*. Diseases of the stomach and duodenum. – Moscow: Medicine. 1981. – 340 p. (in Russian)]
4. Вачев А.Н., Коротцев В.К., Антропов И.В. Выбор объема операции при сочетании перфорации язвы двенадцатиперстной кишки с другим осложнением язвенной болезни // Хирургия. – 2013. - №11. – С. 29-31. [Vachev A.N., Koryttsev V.K., Antropov I.V. *Khirurgiya*. Surgion. – 2013. - N11. - P. 29-31. (in Russian)]
5. Вербицкий В.Г., Багненко С.В., Курыгин А.А. Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение). – СПб.: Политехника, 2004. – 242 с. [Verbickij V.G., Bagnenko S.V., Kurygin A.A. *Zheludochno-kishechnye krvotochenija jazvennoj jetiologii (patogenez, diagnostika, lechenie)*. – Saint-Peterburg: Polytechnic, 2004. – 242 p. (in Russian)]
6. Горбашко А.И. Патогенетическое обоснование активной тактики хирурга при острых желудочно-кишечных кровотечениях язвенной этиологии // Вестник хирургии. – 1980. – Т.126, №12. – С. 28-34. [Gorbashko A.I. *Vestnik hirurgii*. Bulletin of Surgery. – 1980. – V.126, N12. – P. 28-34. (in Russian)]
7. Гринберг А.А., Ермолов А.С., Муселиус С.Г. Неотложная абдоминальная хирургия (справочное пособие для врачей). – М.: Триада. – 2010. – 496 с. [Grinberg A.A., Ermolov A.S., Muselius S.G. *Neotlozhnaja abdominal'naja hirurgija (spravochnoe posobie dlja vrachej)*. – Moscow: Triad. – 2010. – 296 p. (in Russian)]
8. Ермолов. А.С. Гастродуоденальные кровотечения при критических состояниях // Хирургия. – 2004. - №8. – С. 41-45. [Ermolov. A.S. *Hirurgija*. Surgion. – 2004. – N8. – P. 41-45. (in Russian)]
9. Жанталинова Н.А. Выбор хирургической тактики при гигантских язвах желудка и ДПК // Хирургия. – 2005. - №12. – С. 30-32. [Zhantalinova N.A. *Hirurgiya*. Surgion. – 2005. - N12. – P. 30-32. (in Russian)]
10. Жерлов Г.К. Выбор хирургической тактики при гастродуоденальных язвенных кровотечениях // Вестник хирургии. – 2001. - №2. – С. 18-21. [Zherlov G.K. *Vestnik hirurgii*. Bulletin of Surgery. – 2001. – N2. – P. 18-21. (in Russian)]
11. Лобанков В. М. Хирургия язвенной болезни на рубеже XXI века // Хирургия. – 2005. – №1. – С. 58–64. [Lobankov V. M. *Hirurgiya*. Surgion. – 2005. – N1. – P. 58-64. (in Russian)]
12. Мидленко В.И. Барбашин С.И., Смольнина А.В., Герасимов Н.А. Оптимизация лечения осложнённых форм язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с сопутствующей патологией гастропанкреатодуоденальной зоны // Фундаментальные исследования. – 2013. – №9. – С. 89–93. [Midlenko V.I. Barbashin S.I., Smol'nina A.V., Gerasimov N.A. *Fundamental'nye issledovaniya*. Fundamental research. – 2013. – N9. – P. 89-93. (in Russian)]
13. Никитин Н.А., Коршунова Т.П., Онучин М.А. Хирургическое лечение сочетанных осложнений язвенной болезни при пилородуоденальной локализации язв // Медицинский альманах. – 2010. - №1(10). – С. 121-125. [Nikitin N.A., Korshunova T.P., Onuchin M.A. *Meditsinskiy al'manakh*. Medical almanac. – 2010. - N1(10). – P. 121-125. (in Russian)].
14. Романчишен А.Ф. Хирургическое лечение больных с Сочетанными осложнениями гастродуоденальных язв // Вестник хирургии. – 1999. - №3. – С. 3-4. [Romanchishen A.F. *Vestnik hirurgii*. Bulletin of Surgery. – 1999. – N3. – P. 3-4. (in Russian)]
15. Толстокоров А.С., Стрелков А.А., Федотов И.В., Тимохин Р.В. Неотложная хирургия сочетанных осложнений гастродуоденальных язв // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. - № 1. – С. 19. [Tolstokorov A.S., Strelkov A.A., Fedotov I.V., Timohin R.V. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. Saratov scientific and medical Journal. – 2008. – N1. – P. 19. (in Russian)]
16. Шапкин Ю.Г. Активная тактика в лечении кровоточащей язвы // Хирургия. – 2004. - №9. - С. 27-29. [Shapkin Yu.G. *Hirurgiya*. Surgion. – 2004. – N9. – P. 27-29. (in Russian)]

## Информация об авторах

Цкаев Алан Юрьевич – кандидат медицинских наук, заслуженный врач РФ, главный врач ГБУЗ КО Калужская областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. К. Н. Шевченко. E-mail: atskaev@mail.ru

Саркисян Михаил Каренович – заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ КО Калужской областной клинической больницы скорой медицинской помощи им. К. Н. Шевченко. E-mail: sarkis.mk@mail.ru

*Копьёв Макар Викторович* – врач-хирург хирургического отделения №2 ГБУЗ КО Калужской областной клинической больницы скорой медицинской помощи им. К. Н. Шевченко. E-mail: el.gato2010@yandex.ru

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

Поступила 26.02.2023

Принята к печати 15.06.2023



УДК 616-001.17-085.262-036.84-053.2

3.1.11 Детская хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.16 EDN: GREFJU

**КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗАЖИВШЕЙ ОЖОГОВОЙ РАНЫ ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭМОЛЕНТА У ДЕТЕЙ**

© Глуткин А.В.

*Гродненский государственный медицинский университет, 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, 80**Резюме***Цель.** Провести клиническую оценку зажившей ожоговой раны после использования эмолента у детей.**Методика.** Проведено проспективное клиническое исследование. Обследовано 100 детей после перенесенной термической травмы площадью ожогов от 0,5-35%, I-II (1 степень по МКБ 10) степени, которые использовали после заживления ран для ежедневной обработки кожи эмолент и детский крем. Клинический результат оценивали до обработки кремом и в конце курса использования по следующим критериям: сухость кожи, гиперемия, нарушение сна, наличие зуда и эксфолиаций. Контрольные точки (оценка состояния послеожоговой раны): выписка, через 1 месяц. При каждом осмотре определялась сумма баллов и сравнивалась с предыдущим осмотром. Пациенты, которые использовали эмолент GLUDERM, также заполняли анкету, состоящую из 3 разделов, где оценивался косметический эффект, клиническую эффективность, безопасность. Оценка эффективности косметических средств, как врачом, так и пациентом также проводилась на основании международной шкалы удовлетворенности Global Aesthetic Scale.**Результаты.** После заживления ожогов наблюдается сухость и пигментация кожи. Эмолент снижает проявления сухости кожи, уменьшает зуд и беспокойство ребенка, нормализует сон, однако выраженного действия на гиперемию кожи не оказывает. Эмолент обладает клинической эффективностью, что подтверждается снижением негативных изменений в области раны по отношению к группе контроля.**Заключение.** Эмолент обладает клинической эффективностью, доказанным профилем безопасности и может быть рекомендован для базового ухода за послеожоговыми ранами в течение 1-го месяца после их эпителизации.*Ключевые слова:* дети, эмолент, зажившая рана, термический ожог, кожа.**CLINICAL ASSESSMENT OF THE CONDITION OF A HEALED BURN WOUND AFTER USING EMOLLIENT IN CHILDREN  
Glutkin A.V.***Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus**Abstract***Objective.** To conduct a clinical assessment of a healed burn wound after using emollient in children.**Methods.** A prospective clinical study was conducted. 100 children were examined after thermal trauma with a burn area of 0.5-25%, I-II (1 degree according to ICD 10) degrees, who used emollient and baby cream after wound healing for daily skin treatment. The clinical result was evaluated before the cream treatment and at the end of the course of use according to the following criteria: dry skin, hyperemia, sleep disturbance, itching and excoriation. Control points (assessment of the condition of the post-burn wound): statement, in 1 month. At each examination, the amount of points was determined and compared with the previous examination. Patients who used GLUDERM emollient also filled out a questionnaire consisting of 3 sections, where the cosmetic effect, clinical efficacy, and safety were evaluated. The evaluation of the effectiveness of cosmetics, both by the doctor and patients, was also carried out on the basis of the international satisfaction scale Global Aesthetic Scale.**Results.** After the burns heal, there is dryness and pigmentation of the skin. Emolent reduces the manifestations of dry skin, reduces itching and anxiety of the child, normalizes sleep, but does not have a pronounced effect on skin hyperemia. The emolent has clinical efficacy, which is confirmed by a decrease in negative changes in the wound area in relation to the control group.

**Conclusions.** The emolent has clinical efficacy, proven safety profile and can be recommended for basic care of post-burn wounds within 1 month after their epithelization.

*Keywords:* children, emollient, healed wound, thermal burn, skin

## Введение

Повреждение кожного барьера, сухость кожи и зуд неразрывно связаны и являются следствием многих заболеваний у детей [7]. Термический ожог является одним из распространенных механизмов травмы у детей, как правило, большая часть из них – дети до пяти лет с ожогами горячей жидкостью, полученными в бытовых условиях [2]. Учитывая огромные достижения, в общем, и местном лечении ожоговых пациентов, этап медицинской реабилитации на амбулаторном этапе представляет собой сложный многогранный процесс даже при поверхностной травме. Несмотря на полное внешнее восстановление кожных покровов после ожогов, сохраняется нарушение их барьерной функции на протяжении первых недель после травмы, обусловлено клинически сухостью, зудом, покраснением, шелушениями, трещинами и грубой текстурой [8], а при неадекватной терапии возможное появление спонтанных рубцов. Существует огромный арсенал средств, применяемых для профилактики развития патологических рубцов у детей, однако их использование чаще возможно не ранее двух недель от момента регенерации кожи, что делает ее в двухнедельный период уязвимой. [10, 11]. Поэтому на сегодняшний день остается актуальный вопрос о необходимости использования косметических средств для наружной обработки пораженных областей в течение первых недель после выписки, которые позволяют защищать и восстанавливать кожу. Известно, что для борьбы с сухостью кожи и зудом используются местные терапевтические стратегии, главным образом в виде смягчающих и увлажняющих средств, одними из таких являются эмоленты [9, 12]. Однако среди широкого их ассортимента, представляет интерес поиск косметических средств, которые могут быть адаптированы для обработки кожи после заживления ожога у детей.

Цель исследования – провести клиническую оценку зажившей ожоговой раны после использования эмолента у детей.

## Методика

В проспективном клиническом исследовании, проведенном в отделении детской хирургии Гродненской областной детской клинической больницы и кафедры детской хирургии Гродненского государственного медицинского университета в период с 2018 по 2022 г., приняли участие 100 пациентов с термическими ожогами кожи I-II (1 степень согласно МКБ-10) степени, общей площадью поражения от 0,5% до 25%. Все пациенты обрабатывали кожу после выписки из стационара косметическими средствами, в зависимости от использованных наружных средств, были разделены на 2 группы: 1-я группа (контроль, n=50), в которой для наружной обработки кожи после эпителизации ожога использовали детский крем; 2-я группа пациентов (n=50) – дети, у которых использовали эмомент GLUDERM. Все группы пациентов были сопоставимы по возрасту и фототипу кожи.

Состав детского крема: вода, ПЭГ-20 глицерилстеарат, стеариловый спирт, цетиловый спирт, цетеарет-20, глицерин, гликольстеарат, вазелиновое масло, масло подсолнечника, этилгексилизононаноат, ланолин, масло семян жожоба, масло косточек абрикоса, изопропилмирилат, масло зародышей пшеницы, токоферилацетат, БГТ, метилпарабен, экстракт календулы, экстракт ромашки, парфюмерная композиция, пропилпарабен, 2-бром-2-нитропропан-1,3-диол, бутилфенилметилпропиональ, бензилсалицилат, гераниол, гексилциннамаль, линалол.

Состав эмолента GLUDERM: вода, цетиловый спирт, стеариловый спирт, глицерилстеарат, цетеарет-20, цетеарет-12, цетеариловый спирт, цетилпальмитат, глицерин, изопропилпальмитат, триглицерид каприловой кислоты, феноксиэтанол, этилгексилглицерин, масло кокоса, мочевины, пропиленгликоль, экстракт овса, экстракт виноградных косточек, аллантоин, парфюмерная вода, масло виноградных косточек, пантенол, токоферол, ниацинамид, гиалуроновая кислота, молочная кислота. Данное средство зарегистрировано в Евразийском экономическом союзе (свидетельство о государственной регистрации ВУ.70.71.01.001.R.000667.08.21 от 17.08.21).

При выписке (первая контрольная точка) из стационара родители ребенка заполняли анкету о состоянии кожных покровов и затем через 4 недели (вторая контрольная точка) приходили на контрольный осмотр и повторно заполняли анкеты. Родителям было рекомендовано обрабатывать

зажившую кожу кремом по мере ее высыхания. Клинический результат оценивали до обработки кремом и в конце курса использования крема по наличию следующих признаков: сухость кожи, гиперемия, нарушение сна, наличие зуда и эксфолиаций. Данные протоколировались в индивидуальной анкете. Отдельно оценивалась сухость кожи по балльной шкале: 0 – кожа без признаков сухости; 1 – умеренно сухая; 2 – значительно сухая; 3 – сухая кожа с признаками трещин. При каждом осмотре определялась сумма баллов и сравнивалась с предыдущим осмотром.

Пациенты, которые использовали средство наружного применения GLUDERM, дополнительно заполняли анкету, состоящую из 3 разделов. В 1-м разделе (косметический) отвечали на следующие вопросы: легкость нанесения крема, впитывание в кожу, консистенция крема, его запах, комфортность нанесения, распределение по коже, переносимость препарата, отсутствие пачканья одежды. Оценку вышеперечисленным критериям давали как неудовлетворительное (1 балл), удовлетворительное (2 балла), хорошее (3 балла). Во 2-м разделе (клиническая эффективность) анкеты оценивали: увлажнение кожи (25%; 50%; 75%; 100%), длительность действия крема (до 3 часов; 3-6 часов, 6-12 часов, более 12 часов), частота использования (до 3 раз; от 3 до 6 раз; более 6 раз). Оценку эффективности использования крема определяли критериями: удовлетворенность от использования средства, общая удовлетворенность свойствами кожи после его использования. Также эффективность косметического средства в обеих группах, как врачом, так и пациентом проводилась на основании международной шкалы удовлетворенности Global Aesthetic Scale (GAIS). Изменения состояния кожи оценивались по шкале от -1 до 3 баллов врачом/пациентом на основании GAIS и проводились во второй контрольной точке.

В 3-м разделе (безопасность) оценивали состояние кожи через 30 минут после нанесения крема: шелушение кожи, наличие зуда, общий дискомфорт. Для оценки болевого синдрома во время обработки эмоментом кожи применяли поведенческую шкалу FLACC (face, legs, activity, cry, consolability). Критерии включения: возраст от 6 месяцев, зажившие раны I-II (1 степень по МКБ 10) степени, четкое соблюдение протокола исследования и графика визитов. Критерии исключения: наличие противопоказаний к поименованным в протоколе исследования наружным средствам; гиперчувствительность к активным субстанциям и ингредиентам основы поименованных в протоколе препаратов; неготовность родителей следовать рекомендациям исследователя; зажившие раны IIIA-IV (2-3 степень по МКБ 10) степени.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Данные представлялись в виде медианы (Me), квартилей (25–75%). Для проверки гипотезы о нормальности распределения признака применялся критерий Шапиро – Уилка. При попарном сравнении независимых выборок применялся критерий Манна – Уитни, при сравнении зависимых выборок критерий Вилкоксона. Статистически значимым считали результат при  $p < 0,05$ . Анализ данных проводили в зависимости от назначенного вмешательства. Для оценки клинической эффективности проведены расчеты риск события в контрольной группе (РСК), риск события в группе вмешательства (РСВ), относительного риска (ОР), снижения относительного риска (СОР), снижения абсолютного риска (САР), числа пациентов, которых надо лечить, чтобы предотвратить 1 неблагоприятный исход (ЧБНЛ), рассчитывалось отношение шансов для определенного исхода (ОШ). Доверительный интервал рассчитывался для 95% вероятности. При статистическом анализе использовалась программа Statistica 10.0 (Statsoft Inc., US).

## Результаты исследования и их обсуждение

После полной эпителизации ожоговых ран у детей, при выписке из отделения во всех группах отмечалась сухость кожи в областях поражения и составляла 2 [2; 2] балла  $p > 0,81$ , без достоверной разницы между группами. На рисунке представлен вид кожи после эпителизации термического ожога кожи.

Через 4 недели после использования в 1-й группе сухость кожи составила 1 [0; 2] балла, во 2-й группе – 0 [0; 0] баллов,  $p < 0,007$ . Снижение сухости отмечалось внутри каждой группы: в 1-й с 2 [2; 2] до 1 [0; 2] баллов,  $p < 0,0001$ , а во 2-й группе с 2 [2; 2] до 1 [0; 0] балла,  $p < 0,0001$ .

Установлено, что при применении эмомента GLUDERM для первичной обработки кожи в областях поражения (табл. 1) по признаку гиперемия, сухость, эксфолиация риск события в контрольной группе составил 78%, 10,7%, 5% соответственно, а риск события в группе вмешательства 62%, 6%, 1%, соответственно. Также эмомент способствует снижению риска развития неблагоприятных тенденций со стороны послеожоговой раны.



Рис. Вид кожи после эпителизации в месте зажившего ожога II (1 по МКБ-10) степени в области правого бедра

Через 1 месяц после выписки наблюдается снижение абсолютного риска развития негативных изменений в области раны во 2-й группе по признаку гиперемия на 20,5%; при этом необходимо применять препарат у 6 пациентов, чтобы предотвратить 1 неблагоприятный исход. Наиболее значимое снижение абсолютного риска развития негативных изменений в области раны по признаку сухость во 2-й группе на 89,3%, при этом необходимо применять косметическое средство у 2 пациентов, чтобы предотвратить 1 неблагоприятный исход, что свидетельствует о высокой клинической эффективности эмоленга через 1 месяц. При использовании детского крема отрицательная динамика послеожоговой раны будет наблюдаться в 2,2 раза чаще по признаку гиперемия, в 19,9 раз – сухость, в 24,75 раз – эксфолиации, чем при использовании эмоленга.

Таблица 1. Клиническая оценка эффективности использования эмоленга GLUDERM через 1 месяц по признакам: гиперемия, сухость, эксфолиации

	Критерии	Признаки		
		Гиперемия	Сухость	Эксфолиации
Эмоленг GLUDERM	РСК	78%	56%	20%
	РСВ	62%	6%	1%
	ОР	79,5%	10,7%	5%
	СОР	16%	50%	19%
	САР	20,5% ДИ (12,6-28,4)	89,3% ДИ (40,2-59,8)	95% ДИ (11,3-26,7)
	ЧБНЛ	6 ДИ (1,2-1,5)	2 ДИ (2-3)	5 ДИ (3,7-8,8)
	ОШ	2,2	19,9	24,75

Результаты применения данного эмоленга по признакам: зуд, беспокойство, нарушение сна через 4 недели представлены в табл. 2. При анализе признака зуд отмечалось снижение абсолютного риска на 97,2%, лечить необходимо 3 пациентов, чтобы избежать 1 отрицательного результата. Через данный период после использования эмоленга по признаку беспокойство снизился абсолютный риск на 91,7%, а использовать эмоленг необходимо у 5 пациентов, чтобы избежать 1 отрицательного результата. Аналогичные данные получены по признаку нарушение сна.

Оценка косметических свойств эмоленга GLUDERM представлена в табл. 3. Легкость нанесения крема отмечалась: как хороший результат – у 49 человек, удовлетворительный – у 1 человека. Впитывание в кожу, консистенция, запах, комфортность нанесения, распределение по коже, переносимость крема все 50 родителей отметили как хороший результат, а также в 100% случаев отсутствовало пачкание одежды после применения эмоленга.

Таблица 2. Клиническая оценка эффективности использования эмоленга Gluderm через 1 месяц по признакам: зуд, беспокойство, нарушение сна

	Критерии	Признаки		
		Зуд	Беспокойство	Нарушение сна
Эмоленг GLUDERM	РСК	36%	24%	24%
	РСВ	1%	2%	2%
	ОР	2,8%	8,3%	8,3%
	СОР	35%	22%	22%
	САР	97,2% ДИ (25,6-44,3)	91,7% ДИ (13,9-30,1)	91,7% ДИ (13,9-30,1)
	ЧБНЛ	3 ДИ (2,2-3,9)	5 ДИ (3,3-7,2)	5 ДИ (3,3-7,2)
	ОШ	5,75	15,5	15,5

Таблица 3. Косметические свойства эмоленга Gluderm через 4 недели его использования

Критерии	Результат	Количество
Легкость нанесения крема	Неудовлетворительный	–
	Удовлетворительный	2%
	Хороший	98%
Впитывание в кожу	Неудовлетворительный	–
	Удовлетворительный	–
	Хороший	100%
Консистенция крема	Неудовлетворительный	–
	Удовлетворительный	–
	Хороший	100%
Запах крема	Неудовлетворительный	–
	Удовлетворительный	–
	Хороший	100%
Комфортность нанесение	Неудовлетворительный	–
	Удовлетворительный	–
	Хороший	100%
Распределение по коже	Неудовлетворительный	–
	Удовлетворительный	–
	Хороший	100%
Переносимость препарата	Неудовлетворительный	–
	Удовлетворительный	–
	Хороший	100%
Пачканье одежды	Неудовлетворительный	–
	Удовлетворительный	–
	Хороший	100%

В табл. 4 представлена характеристика клинической эффективности использования наружного средства эмоленг GLUDERM. Его эффективность была следующей: увлажнение кожи на 75% – у 6,0% человек, на 100% – у 94,0% человек. Длительность действия крема от 3 до 6 часов – у 8,0% человек, от 6 до 12 часов – у 92,0% человек. Частота использования крема до 3 раз в сутки – у 94,0% человек, от 3 раз до 6 раз – у 6,0% человек. Удовлетворенность свойствами кожи после его использования и общая удовлетворенность была отмечена всеми родителями (100% случаев) положительно.

Оценка клинического эффекта терапии пациентами по шкале GAIS продемонстрировала удовлетворенность результатами коррекции изменений кожи с использованием наружных средств в обеих группах. Сравнение в двух групп по шкале GAIS показало, что родители пациентов в большей степени были удовлетворены результатами использования эмоленга по сравнению с детским кремом: через 1 месяц во 2-й группе отмечалось 3 [3; 3] балла,  $p < 0,0001$ , что достоверно выше, чем в 1-й группе – 3 [2; 3] балла, аналогичные результаты получены по шкале GAIS – анализ врача.



Таблица 4. Клиническая эффективность использования эмолента GLUDERM у детей для наружной обработки кожи после термического ожога кожи

Критерии	Значение показателя	Количество (человек)
Увлажнение кожи	на 25%	–
	на 50%	–
	на 75%	3
	на 100%	47
Длительность действия крема	До 3 часов	–
	От 3 до 6 часов	4
	От 6 до 12 часов	46
	Более 12	–
Частота использования крема	До 3 раз в сутки	47
	От 3 до 6 раз в сутки	3
	Более 6 раз в сутки	–

При оценке безопасности наружных средств: наличие зуда, шелушения кожи и общего дискомфорта после его использования не наблюдалось ни у одного человека в исследуемой группе. Анализ болевого синдрома поведенческой шкалой FLACC во время намазывания эмолентом кожи и в течение 30 мин. сумма баллов составила 0 баллов, что подтверждает отсутствие раздражения кожи и болевой чувствительности на эмомент. Кожа детей намного тоньше и нежнее, чем кожа взрослых и склонна к чрезмерной сухости, раздражению, аллергическим реакциям и воспалению, развитию дерматитов и инфицированию [3].

Многие эндогенные или экзогенные факторы, изолированные или комбинированные, могут увеличивать развитие сухой кожи, приводящее к истощению рогового слоя, сопровождающемуся неприятной грубой, сухой и шелушащейся поверхностью кожи [5]. Роговой слой играет ключевую роль в поддержании биомеханического барьера и увлажнении кожи, а смягчающие средства показали благотворное влияние на захват и удержание воды, а также на организацию белков и липидов, все из которых связаны с сухостью и повреждением сухой кожи [6].

Можно предположить, что важнейшим механизмом, с помощью которого эмоленты снижают биомеханическое напряжение в коже, является проникновение в нее для восполнения объема воды, потерянного во время высыхания [4]. Смягчающие и увлажняющие кремы используются для того, чтобы прервать цикл сухости кожи и сохранить ее гладкость, но их эффективность, вероятно, зависит от дозировки, соблюдение которой является серьезной проблемой при лечении кожных заболеваний. Например, сильный запах от ингредиентов и жирных композиций может быть неприятен пациентам, а низкий pH и сенсорные реакции, вызванные, например, молочной кислотой и мочевиной, могут снизить восприимчивость пациента [7]. Для достижения оптимального клинического эффекта увлажняющие кремы должны подбираться с учетом особенностей повреждения эпидермиса. Учитывая ранее разработанный нами алгоритм ведения зажившей ожоговой раны I-II (1 степень по МКБ-10) степени [1], эмомент GLUDERM может использоваться в качестве наружного средства для обработки заживших областей поражения.

Таким образом, проведенные результаты показали, что эмомент GLUDERM обладает клинической эффективностью, доказанным профилем безопасности и может быть рекомендован для базового ухода за послеожоговыми ранами в течение 1-го месяца после их эпителизации.

## Выводы

1. Несмотря на полное и быстрое заживление кожных покровов при ожогах I-II (1 степень по МКБ 10) степени отмечается при выписке сухость, гиперемия, зуд, что влияет на беспокойство ребенка и его эмоциональный статус.
2. Эмомент GLUDERM обладает клинической эффективностью: снижает проявления сухости кожи, уменьшает зуд и беспокойство ребенка, нормализует сон, однако выраженного действия на гиперемию кожи не оказывает.
3. При изучении неблагоприятных тенденций со стороны послеожоговой раны через 1 месяц после выписки выявлено снижение абсолютного риска развития негативных изменений в области раны по признаку сухость кожи при использовании GLUDERM на 89,3% ДИ (40,2–59,8) и необходимо применить данный эмомент у 2 пациентов ДИ (1,7–2,5), чтобы предотвратить 1 неблагоприятный исход. Через 1 месяц при терапии детским кремом

отрицательная динамика послеожоговой раны будет наблюдаться в 19,9 раз чаще по признаку сухость, чем в группе эмомент.

4. Крем-эмомент безопасный при использовании и может быть рекомендован к использованию в качестве средства первой линии сразу после заживления ожоговых ран.

### Литература (references)

1. Глуткин А.В. Использование эмоленда для наружной обработки поверхностных ожоговых ран после их эпителизации. Дерматовенерология Косметология. – 2018. – Т.4, №4 – С. 427-434. [Glutkin A.V. *Dermatovenerologija Kosmetologija*. Dermatovenereology Cosmetology. – 2018. – V.4, N4 – P. 427-434. (In Russian)].
2. Оборкина Д.С., Долотова Д.Д., Будкевич Л.И. Перспективы совершенствования первичной медико-санитарной помощи детям с термической травмой // Детская хирургия. – 2021. – Т.25, №3. – С. 174-178. [Oborkina D.S., Dolotova D.D., Butkevich L.I. *Deitskaya khirurgiya*. Russian Journal of Pediatric Surgery. – 2021. – V.25, N3. – P. 174-178. (In Russian)].
3. Тамразова О.Б., Дубовец Н.Ф., Тамразова А.В. и др. Роль эмоментов в профилактике кожных заболеваний у детей раннего детского возраста // Медицинский совет. – 2021 – №1. – С. 158-166. [Tamrazova O.B., Dubovets N.F., Tamrazova A.V. i dr. *Meditsinskiy sovet*. Medical Council. – 2021. – N1. – P. 158-166. (In Russian)].
4. Berkey C., Kanno D., Mehling A. et al. Emollient structure and chemical functionality effects on the biomechanical function of human stratum corneum // International journal of cosmetic science. – 2020. – V.42(6). – P. 605-614.
5. Bize C., Le Gélébart E., Moga A. et al. Barrier disruption, dehydration and inflammation: Investigation of the vicious circle underlying dry skin // International journal of cosmetic science. – 2021. – V.43(6). – P. 729-737.
6. Galliano M.F., Tfayli A., Dauskardt R.H. et al. Comprehensive characterization of the structure and properties of human stratum corneum relating to barrier function and skin hydration: modulation by a moisturizer formulation // Experimental dermatology. – 2021. – V.30(9). – P. 1352-1357.
7. Lodén M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders // American journal of clinical dermatology. – 2003. – V.4(11). – P. 771-788.
8. Morris V, Murphy L.M., Rosenberg M. et al. Itch assessment scale for the pediatric burn survivor // Journal of burn care and research. – 2012. – V.33(3). – P. 419-424.
9. Perrett K., Peters R. Emollients for prevention of atopic dermatitis in infancy // Lancet. – 2020. – V.395(10228). P. 923-924.
10. Qi HY. // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. – 2019. – V.35(10). – P. 712-714.
11. Wiseman J., Ware R.S., Simons M. et al. Effectiveness of topical silicone gel and pressure garment therapy for burn scar prevention and management in children: a randomized controlled trial // Clinical rehabilitation – 2020. – V.34(1). – P. 120-131.

### Информация об авторе

Глуткин Александр Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: glutkinalex@mail.ru

### Финансирование

Исследование выполнено в рамках гранта Президента Республики Беларусь (распоряжение №248рп от 30 декабря 2022 г.)

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.03.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК: 617.583

3.1.8 Травматология и ортопедия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.17 EDN: ZITGUM

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ КУПИРОВАНИЯ БОЛИ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ГЕНИКУЛЯРНЫХ НЕРВОВ ПРИ ГОНАРТРОЗЕ****© Абакиров М.Д., Абдрахманов Р.Р., Дамаж А.С., Ткешелашвили Т.Т., Егамов М.М., Карпович Н.И.***Российский Университет Дружбы Народов, Россия, 117198, Москва, Миклухо-Маклая, 6**Резюме*

**Цель.** Изучение эффективности и безопасности применения радиочастотной абляции геникулярных нервов при лечении хронической боли на фоне гонартроза

**Методика.** Пилотное проспективное наблюдательное исследование, включающее 31 пациента с гонартрозом, хронической болью в коленном суставе длительностью более 3 месяцев на фоне неэффективной консервативной терапии. Применялась радиочастотная денервация (РЧД) верхнего латерального и медиального и нижнего медиального геникулярных нервов в термическом режиме под флуороскопическим контролем. Изучались интенсивность боли по ВАШ, функция коленного сустава по WOMAC, субъективное восприятие эффективности лечения, осложнения в сроки 1, 3, 6, 12 месяцев.

**Результаты.** Показан значимый стойкий противоболевой эффект: снижение интенсивности боли через 6 и 12 месяцев на  $3,97 \pm 1,87$  и  $3,06 \pm 1,55$  баллов по ВАШ ( $p < 0,001$ ). Через 6 месяцев боль уменьшилась как минимум на 50% у 74% пациентов, 77,4% пациента отмечали улучшение состояния, а среднее снижение по шкале WOMAC составило -19,5 баллов ( $p < 0,001$ ). Осложнений (парестезий, гипестезий, гематом, термических повреждений, инфекций) не выявлено.

**Заключение.** В исследовании показана высокая эффективность и безопасность, стойкий длительный противоболевой эффект радиочастотной денервации при гонартрозе.

**Ключевые слова:** радиочастотная денервация, РЧД, геникулярные нервы, гонартроз, остеоартроз коленного сустава, боль в коленном суставе

**LONG-TERM PAIN RELIEF AFTER GENICULAR NERVE RADIOFREQUENCY ABLATION IN KNEE OSTEOARTHRITIS****Abakirov M.D., Abdrakhmanov R.R., Damazh A.S., Tkeshelashvili T.T., Egamov M.M., Karpovich N.I.***Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya St., 6, 117198, Moscow, Russia**Abstract*

**Objective.** To evaluate the efficacy and safety of radiofrequency ablation (RFA) of genicular nerves in symptomatic knee arthritis.

**Methods.** This prospective observational study involved 31 patients with chronic ( $\geq 3$  months) pain due to knee osteoarthritis that was unresponsive to conservative management. Radiofrequency thermal neurotomy of the genicular nerves was done under fluoroscopy. The outcome measures included visual analog scale (VAS), Western Ontario and McMaster Universities Index (WOMAC) and Likert scale for patient satisfaction and complication rate in the 1st, 3rd, 6th and 12th months.

**Results.** Knee pain was reduced significantly: in 6 and 12 months mean VAS score reduction was  $3,97 \pm 1,87$  and  $3,06 \pm 1,55$  when comparing to pretreatment values ( $p < 0,001$ ). Pain relief of 50% or greater was achieved in 74% of patients, improved Global Perceived Effect was observed in 77,4% of cases, mean reduction in WOMAC score was -19,5 ( $p < 0,001$ ). No patient reported procedure-related adverse events (e.g. sensory loss, hematoma, burn or infection).

**Conclusions.** The study demonstrated that RFA is an effective and safe long-term therapeutic option for managing pain and improving physical function in patients with symptomatic knee OA.



*Keywords:* radiofrequency ablation, RFA, genicular nerves, knee osteoarthritis, chronic knee pain

## **Введение**

Гонартроз является одной из наиболее распространенных хронических форм артрита, поражающей пациентов обычно в возрасте старше 45 лет. Заболевание сопровождается хронической болью, тугоподвижностью, ограничением объема движений, которые приводят к угнетению физической активности, функциональным ограничениям и значительному снижению качества жизни.

Консервативное лечение гонартроза включает физиотерапию, нестероидные анальгетики, внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов и гиалуроновой кислоты. Неоперативное лечение помогает большинству пациентов с остеоартрозом (ОА) коленного сустава, однако у некоторых препаратов имеются побочные эффекты, а в части случаев терапия неэффективна [9, 13]. Тотальное эндопротезирование – единственный радикальный высокоэффективный метод лечения гонартроза, который, однако, характеризуется травматичностью, риском осложнений, особенно у пациентов с отягощенным соматическим статусом [12, 20].

Радиочастотная денервация (РЧД) – относительно новый малоинвазивный метод лечения хронической боли при дегенеративных поражениях суставов, который занимает промежуточное положение между консервативным и радикальным хирургическим методами лечения. Сообщалось о благоприятных результатах применения РЧД при спондилоартрозе и болях в пояснице [1, 11], крестцово-подвздошных суставах [4, 19] и дискогенной боли в позвоночнике [5]. При лечении болей в спине деструкции подвергаются медиальные ветви спинно-мозговых нервов, которые иннервируют фасетчатые суставы [9, 19]. Получены положительные результаты при лечении коксартроза после радиочастотной абляции ветвей запирающего и бедренного нервов [2, 3, 6]. Мишенями для термической деструкции при гонартрозе являются верхний латеральный, верхний медиальный и нижний медиальный геникулярные нервы, как возможные источники восходящей иннервации и проводники болевой импульсации [9, 12-18].

Первоначальные сообщения о денервации коленного сустава для обеспечения длительного обезболивающего эффекта у пациентов с ОА были в основном положительными, но включали небольшую группу пациентов или короткие сроки наблюдения [8, 11, 15, 20]. В России технология радиочастотной денервации получила распространение при лечении хронической боли в поясничном отделе позвоночника [1, 4, 5], появилось несколько исследований, изучающих применение РЧД при коксартрозе [2, 3], а метод денервации при гонартрозе исследован мало. В русскоязычной базе публикаций eLibrary по запросам «радиочастотная денервация» + «гонартроз», «РЧД» + «коленный сустав» и подобным – скудное число статей, диссертаций по данной теме в базах DisLib и Dissercat не найдено.

Целью данного пилотного исследования является изучение эффективности и безопасности радиочастотной деструкции геникулярных нервов у пациентов с гонартрозом, изучение результатов с точки зрения купирования боли и улучшения функционального состояния коленного сустава в краткосрочной и среднесрочной перспективе, накопление клинического и научного опыта и его публикация на русском языке.

## **Методика**

Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом медицинского института Российского университета дружбы народов (РУДН). Все испытуемые были ознакомлены с сутью и содержанием планируемого исследования и подписали информированное согласие. Исследование проведено на клинических базах кафедры травматологии и ортопедии РУДН в Москве – Центральной клинической больнице Российской академии наук и Городской клинической больнице №17 в период с 2018 по 2020 гг. В исследование включались следующие пациенты: 1) с диагнозом дегенеративный гонартроз 2, 3, 4 стадии по Келлгрэн-Лоуренсу; 2) с хроническими болями в коленном суставе в течение более 3 месяцев при неэффективности адекватной консервативной терапии; 3) возрастом старше 50 лет. Адекватными консервативными мероприятиями считались предшествующие курсы терапии нестероидными

противовоспалительными препаратами (НПВП), курсы физиотерапии и лечебной физкультуры, внутрисуставной инъекционной терапии. Критериями исключения были: 1) острая боль в коленном суставе (длительностью менее 3 месяцев; 2) системные заболевания соединительной ткани с поражением коленных суставов; 3) неврологические заболевания и травматические повреждения, которые служили источником боли в коленном суставе (например радикулопатия, травматические повреждения менисков и связок). Кроме того, из исследования исключались пациенты с психическими заболеваниями, значительными когнитивными нарушениями, декомпенсацией соматических заболеваний, коагулопатией, анамнезом приема антикоагулянтов, артроскопических операций, внутрисуставных инъекций в течение предшествующих 6 месяцев.

**Дизайн исследования.** В пилотном наблюдательном исследовании изучались результаты малоинвазивного лечения пациентов с гонартрозом и болью в коленном суставе, применялась радиочастотная денервация геникулярных нервов под флуороскопическим контролем. Изучались демографические показатели пациентов, индекс массы тела, методы лечения до операции, интенсивность боли и функциональный статус. При оценке результатов первичными конечными точками были: 1) среднее уменьшение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в срок 6 месяцев после операции; 2) доля пациентов с уменьшением уровня боли  $\geq 50\%$  от изначального. Вторичными конечными точками были: улучшение функционального статуса конечности по шкале Western Ontario and McMaster Universities Index (WOMAC), удовлетворенность проведенным лечением по 7-балльной шкале Lykert. Измеряли изначальные показатели при первичном осмотре и включении в исследование, а также на контрольных визитах или телефонных опросах через 1, 3, 6, 12 месяцев после процедуры. Оценивали осложнения оперативного лечения: инфекции в области коленного сустава, парестезии, гипестезии, слабость мышц, гематомы. Также изучали осложнения, не связанные с процедурой: малые и серьезные нежелательные явления.

**Хирургическая техника.** РЧД геникулярных нервов выполнялось в положении пациента на спине, на рентген-прозрачном столе, после обработки операционного поля антисептиками. Под флуороскопическим контролем устанавливали 100-мм канюли в периостальной области наружного и внутреннего надмыщелков бедренной кости и медиального мыщелка большеберцовой кости (рис.1). Использовали радиочастотный генератор Cosman G4 (Boston Scientific, США). Проводили сенсорную стимуляцию с напряжением 0,5V и частотой 50Hz – пациенты отмечали возникновение типичных болевых ощущений. При моторной стимуляции с напряжением 2,0V и частотой 2 Hz отмечали отсутствие мышечных сокращений как признак адекватного и безопасного расположения электрода. Перед началом денервации через канюли вводили 1,0 мл лидокаина 2%. Денервацию выполняли на термальном режиме с температурой 80 градусов в течение 90 секунд.

Для анализа полученных данных использовали статистическую программу Jamovi. Для оценки нормальности распределения использовали W-тест Шапиро-Уилка. Количественные данные с нормальным распределением представлены в виде средней и среднеквадратичного отклонения ( $m \pm SD$ ). Исследование представляет собой случай-контроль, при этом контрольными являются показатели в дооперационном периоде у тех же пациентов. Поэтому различия оценивали при помощи парного t-критерия Стьюдента и критерия Уилкоксона для связанных выборок. Качественные переменные сравнивались при помощи теста Хи-квадрат или точного критерия Фишера согласно размеру выборки. Различия оценивались как значимые при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Всего привлечено к исследованию 42 пациента с гонартрозом, которым выполнена процедура РЧД геникулярных нервов. 9 пациентов были исключены из окончательного анализа данных – 4 пациентам выполнялись внутрисуставные вмешательства в предшествующие 6 месяцев, у 2 пациентов отмечены декомпенсация соматических заболеваний в сроки до 6 месяцев после вмешательства, 3 пациента отказались от контрольных наблюдений. Конечному статистическому анализу подверглись истории 31 пациента (табл. 1)

Продолжительность боли у пациентов составила в среднем  $30,1 \pm 19,1$  месяцев (от 8 до 72), среди консервативных методов лечения пациенты чаще всего использовали курсы НПВП (58,1%), применяли лечебную физкультуру (45,2%), физиотерапию (51,6%). Среди внутрисуставных инъекций (48,4%) применялись глюкокортикостероиды и препараты гиалуроновой кислоты, 32,3% пациентов проходили артроскопическую санацию коленного сустава (таблица 2).

Таблица 1. Клинические данные пациентов

Возраст, лет	71,8±13,1
Мужчины, n (%)	13 (41,9)
Женщины, n (%)	18 (58,1)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,6±3,97
Длительность боли, мес	30,1±19,1
Степень гонартроза: 2 / 3 / 4, n (%)	10 (32,3) / 16 (51,6) / 5 (16,1)
Сторона поражения: Левая / Правая, n (%)	12 (38,7) / 19 (61,3)

Таблица 2. Предшествующее лечение пациентов с гонартрозом

Типы предшествующего лечения	N (%)
Физиотерапия, n (%)	16 (51,6)
Лечебная физкультура, n (%)	14 (45,2)
Нестероидные противовоспалительные препараты, n (%)	25 (80,6)
Внутрисуставные инъекции, n (%)	15 (48,4)
Артроскопическая санация, n (%)	10 (32,3)

Результаты применения РЧД оценивали по интенсивности боли, доле пациентов, успешно ответивших на лечение, функциональному статусу, субъективной оценке состояния здоровья, удовлетворенности лечением.

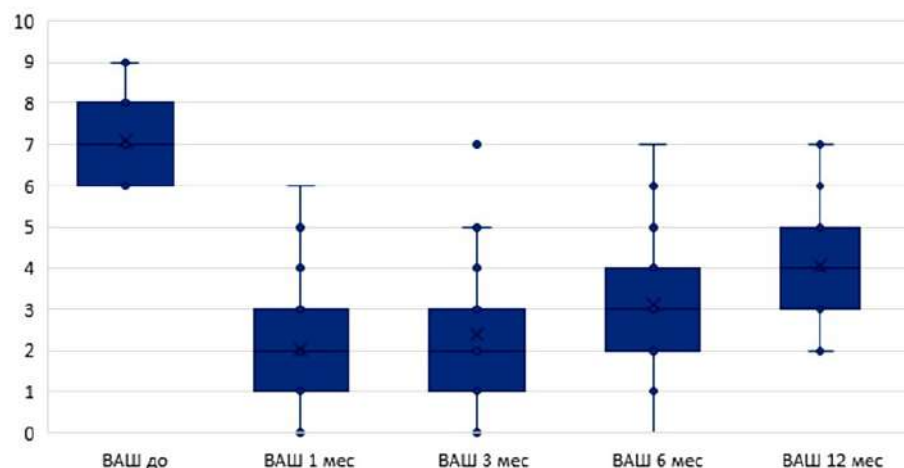


Рис. 1. Среднее значение и среднее квадратичное отклонение значений интенсивности боли по Визуальной аналоговой шкале боли до вмешательства, через 1, 3, 6, 12 месяцев после РЧД

Изначальный уровень боли по ВАШ составил  $7,1 \pm 0,9$  баллов (от 6 до 9 баллов). Отмечено значимое снижение интенсивности боли по сравнению с базовым уровнем на всех этапах наблюдения ( $p < 0,001$ , парный  $t$  критерий Стьюдента). Среднее значение уровня боли по ВАШ через 1 месяц составило  $2,03 \pm 1,44$ , среднее снижение интенсивности боли составило 5,06 баллов ( $p < 0,001$  по парному  $t$  критерию Стьюдента). Через 3 месяца после вмешательства средний уровень боли достигал  $2,39 \pm 1,63$  балла, разница средних по сравнению с изначальным уровнем составила 4,71 баллов ( $p < 0,001$ ). Через 6 и 12 месяцев среднее значение уровня боли составило  $3,13 \pm 1,80$  баллов и  $4,03 \pm 1,49$ , разница средних с дооперационным уровнем составила  $3,97 \pm 1,87$  и  $3,06 \pm 1,55$  балла соответственно ( $p < 0,001$ ).

У 23/31 (74%) пациентов достигнута первичная конечная точка исследования – купирование интенсивности боли на -50% и более от изначального уровня к 6 месяцу наблюдения, а 8/31 (26%) пациентов не ответили на лечение (уровень боли уменьшился менее, чем наполовину, или сохранился прежним). Только 1 пациент, которому выполнена РЧД, совсем не испытывал боли (0 баллов, -100% купирования боли), и не было ни одного пациента, у которого боль стала бы хуже по шкале ВАШ (рис. 2).

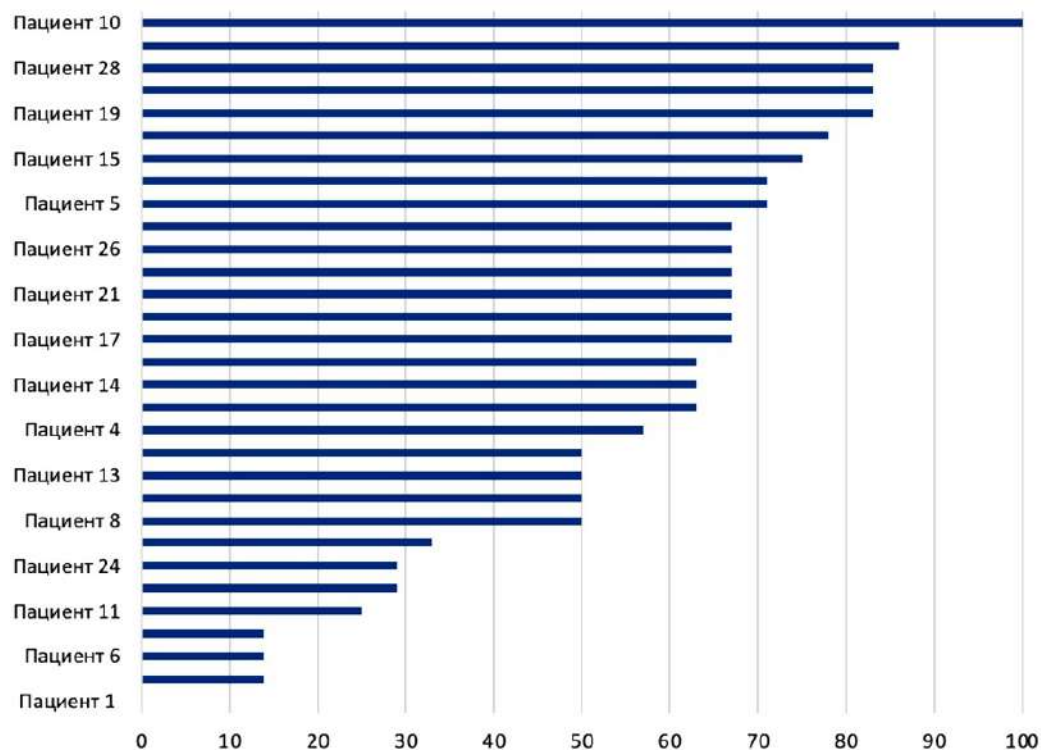


Рис. 2. Степень (%) уменьшения интенсивности боли в коленном суставе через 6 месяцев после радиочастотной денервации (РЧД)

Уровень функциональной активности по шкале WOMAC перед началом исследования составил  $52,8 \pm 5,9$  баллов (от 43 до 64). Отмечалось статистически значимое снижение средних показателей в сроки 1, 3 и 6 месяцев с разницей средних значений  $-24,0$ ,  $-22,7$  и  $-19,5$  баллов (таблица 3). В срок 12 месяцев после проведенного вмешательства различие средних значений по шкале WOMAC было всего 10,3 балла, различия значимы ( $p < 0,001$  по W критерию Уилкоксона).

Таблица 3. Динамика изменения функционального статуса коленного сустава по WOMAC

WOMAC	Средняя±ст.отклонение	Разница средних	P
До исследования	$52,8 \pm 5,9$		
1 месяц после РЧД	$28,8 \pm 6,4$	24,0	<0,001
3 месяца после РЧД	$30,2 \pm 6,5$	22,7	<0,001
6 месяцев после РЧД	$33,4 \pm 7,8$	19,5	<0,001
12 месяцев после РЧД	$42,6 \pm 7,0$	10,3	<0,001

Общее восприятие эффективности лечения. По 7-балльной шкале Ликерта оценивалось субъективное восприятие здоровья и проведенного лечения (Global Perceived Effect – общее восприятие эффективности лечения). У всех пациентов выясняли изначальный субъективный уровень состояния коленного сустава на этапе включения в исследование. В сроки 1, 3, 6, 12 месяцев после выполнения манипуляции оценивали восприятие улучшения или ухудшения самочувствия (табл. 4).

Среднее значения изначального восприятия здоровья по 7-балльной шкале Ликерта составило  $3,13 \pm 0,78$  баллов. На всех этапах наблюдения отмечалось значимое увеличение среднего значения относительно изначального уровня по шкале Ликерта ( $p < 0,001$ ). Через 1 месяц после выполнения РЧД 25/31 (80,6%) пациентов отмечали улучшение состояния. Через 3, 6 и 12 месяцев доля пациентов, отметивших улучшение состояния, составила 83,9%, 77,4% и 67,7% (рис. 3).

Таблица 4. Семибалльная шкала субъективного восприятия здоровья и проведенного лечения (Global Perceived Effect) по Lykert

Баллы	Изначальное общее самочувствие	Общее восприятие улучшения/ухудшения	% изменений
7	Очень хорошее	Очень сильно улучшилось	≥ 75% улучшения
6	Хорошее	Сильно улучшилось	≥ 50% улучшения
5	Немного лучше обычного	Минимальное улучшение	≥25% улучшения
4	Обычное, не плохое и не хорошее	Без изменений, не лучше и не хуже	0% улучшения или ухудшения
3	Немного хуже обычного	Минимальное ухудшение	≥25% ухудшения
2	Плохое	Сильно ухудшилось	≥50% ухудшения
1	Очень плохое	Очень сильно ухудшилось	≥75% ухудшения

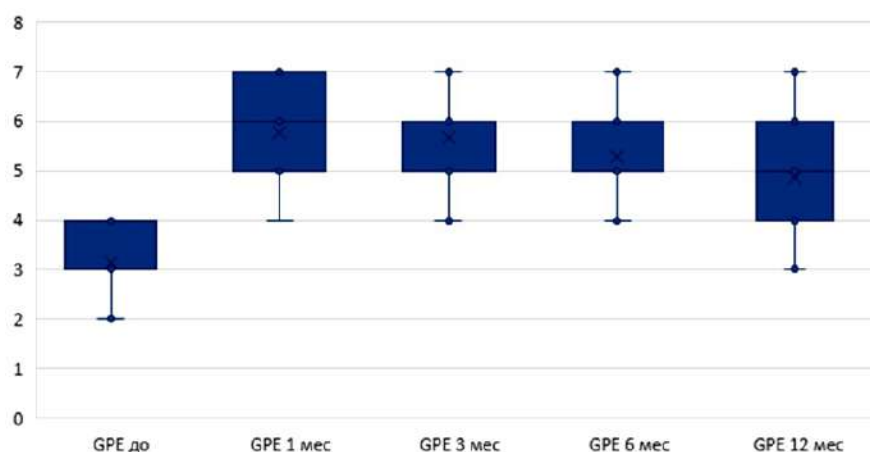


Рис. 3. GPE – Global Perceived Effect – общее восприятие эффективности, измеряемое по шкале Ликерт от 1 до 7 баллов

Нежелательные явления. Не было выявлено нежелательных явлений, связанных с выполненной процедурой: онемения, парестезий, слабости мышц, гематом, инфекционных осложнений в области вмешательства. Не было отмечено случаев прерывания участия в исследовании по причине возникновения боли или развития других нежелательных явлений. Некоторые пациенты в послеоперационном периоде отмечали боли в области введения электрода в месте контакта с надкостницей, боли возникали при пальпации, имели временных и незначительный характер, не требовали назначений дополнительных анальгетиков. Схема назначения анальгетиков, которые пациенты получали в дооперационном периоде, в том числе парацетамола и НПВП не менялась, протокол исследования не препятствовал приему противовоспалительных препаратов в послеоперационном периоде.

### Обсуждение результатов исследования

Исследование показало, что радиочастотная денервация геникулярных нервов может быть эффективным и безопасным методом анальгезии при гонартрозе. Показано значимое снижение интенсивности боли по шкале ВАШ в сроки 1, 3, 6 и 12 месяцев после выполнения процедуры. Среднее снижение боли относительно исходного уровня через 6 месяцев наблюдения составило почти 4 балла (или 54,9%). Статистически значимое долговременное снижение уровня боли после радиочастотной денервации при гонартрозе показано через 6 месяцев в работе Iannaccone [14]. В более короткие сроки, через 3 месяца после манипуляции удалось достичь обезболивающего эффекта при гонартрозе в исследовании Kim, где авторы сравнивали эффективность УЗИ и рентгеновской навигации [18]. Среди исследований на русском языке много работ посвящено эффективности радиочастотной денервации медиальных ветвей спинно-мозговых нервов при симптоматическом спондилоартрозе [5]. Показано достоверное снижение интенсивности боли при

артрозе фасетчатых суставов у 67/72 (93,1%) пациентов [1], при дисфункции крестцово-подвздошных сочленений – у 46% [4]. Отмечена эффективность РЧД ветвей запирательного и бедренного нервов при хронической боли в области тазобедренного сустава [3, 6]. Значимое стойкое уменьшение боли по ВАШ и улучшение функции сустава по шкале Харрис при симптоматическом лечении коксартроза 1, 2, 3 степени показано в работе Горохова [2].

Одной из конечных точек исследования было уменьшение интенсивности боли как минимум на 50% от изначального уровня, что считалось положительным ответом на лечение. В нашем исследовании доля пациентов, ответивших на проведенную денервацию, составила 74%. В протоколе исследования не предусматривалось ограничения применения анальгетиков или физиотерапии в первые 6 месяцев после манипуляции, поэтому на положительный исход могли оказать влияние дополнительные методы лечения пациентов. В одном из первых рандомизированных исследований радиочастотной денервации геникулярных нервов Choi [8] через 3 месяца после денервации 59% пациентов ответили на проведенное лечение. При использовании охлаждаемых электродов в работе Davis [10] доля ответивших на лечение пациентов через 6 месяцев составила 74%, в работе Iannaccone через 3 месяца после РЧД доля успешных исходов лечения составила 52% [14], а в работе Kim – 40% [18]. В статье Santana снижение уровня боли на 50% и более описано у 64% пациентов через 6 месяцев и у 32% – через 12 [20].

Особенностью нашей хирургической техники является использование термической деструкции при температуре 80 градусов в течение 90 секунд. Прямое сравнение исследований, посвященных радиочастотной денервации коленных суставов, затрудняется различиями применяемых режимов деструкции. Большая доля авторов применяют термическую деструкцию с нагреванием электродов до определенной температуры в течение определенного времени: в исследовании El-Nakeim [11] – это 80 °С и 270 секунд (3 раза по 90), в работе Iannaccone [14] – 60°С и 120 секунд, в статье Choi [8] – 70°С и 90 секунд. В работе Davis применялись охлаждаемые электроды, которые нагревались до 60°С в течение 150 секунд [10]. С другой стороны, существует и активно используется метод пульсовой радиочастотной денервации, при котором температура электрода достигает 42°С за счет коротких циклов нагревания в течение 120 секунд [7, 12, 16, 17]. Преимуществом метода пульсовой радиочастотной деструкции называют уменьшение повреждающего действия на окружающие мягкие ткани, воздействие на сенсорные волокна в большей степени, чем на моторные, снижение риска нейропатий, артропатии Шарко и других осложнений [7].

В исследовании отмечено значимое улучшение функционального состояния коленных суставов, которое подтверждалось средним снижением по шкале WOMAC на 22,7 и 19,5 баллов через 6 и 12 месяцев, соответственно. Через 6 месяцев после манипуляции 25/31 (80,6%) пациентов отмечали удовлетворительную и хорошую функцию коленного сустава, то есть сумма баллов по субшкалам боли, ограничения подвижности и бытовой активности не достигала 38 (умеренные нарушения). К 12 месяцам наблюдалось ухудшение функции коленного сустава, которое, однако, не достигало предоперационных значений – различия средних достигали 10,3 баллов ( $p < 0,001$ ). Эти данные совпадают с полученными результатами El-Nakeim, которым удалось достичь значимого снижения с дооперационных уровней боли по ВАШ  $7.07 \pm 0.2$  баллов и WOMAC  $93.53 \pm 1.9$  баллов до послеоперационных  $3.13 \pm 0.3$  и  $33.13 \pm 4.1$  к 6 месяцам наблюдения [11]. Сходные показатели снижения интенсивности боли по ВАШ и улучшения функции по WOMAC достигнуты в исследовании Kim [18] к 3 месяцу наблюдения и Iannaccone [14] – к 6 месяцу. В работе Davis функцию коленного сустава оценивали при помощи опросника Oxford Knee Score, также достигнуто значимое улучшение функции коленного сустава в сроки 1, 3 и 6 месяцев после РЧД с помощью охлаждаемых электродов [10].

В исследовании не было выявлено осложнений, связанных с процедурой РЧД, например инфекционных или неврологических. Это совпадает с данными других исследований, которые также показывают отсутствие осложнений [8, 11, 18], отсутствие серьезных осложнений [10], единичный случай кратковременной гипестезии [14]. В обзоре различных методов РЧД Gupta [13] подчеркивается недостаток информации о нежелательных явлениях при РЧД. В 4 из 6 исследований, посвященных термической РЧД, анализ осложнений не упоминается, в 1 – отмечается отсутствие осложнений, а в работе Ikeuchi среди 35 пациентов показано, что 67% жаловались на кровоподтеки в области введения иглы, а 78% отмечали длительную гипестезию [Ikeuchi M, 2011]. В 4 исследованиях, посвященных РЧД с охлаждением электродов, случаев нежелательных явлений не выявлено, так же, как и в 6 работах, изучавших применение пульсовой РЧД [13]. Целью дальнейшего изучения безопасности метода будет более строгий учет осложнений, связанных и не связанных с процедурой, с классификацией их на малые и серьезные нежелательные явления, в соответствии с методологией надлежащей клинической практики.

Ограничениями данного пилотного исследования эффективности и безопасности РЧД являются отсутствие контрольной группы испытуемых, результаты лечения которых можно сравнить с применением РЧД. Контрольными показателями служат изначальные показатели интенсивности боли и функции коленного сустава у пациентов, сравнение происходит по типу до-после с применением парного критерия Стьюдента и критерия Уилкоксона для связанных выборок. Планируется проведение нескольких контролируемых исследований: для сравнения эффективности РЧД с консервативным методом лечения, с использованием внутрисуставных инъекций глюкокортикостероидов, препаратов гиалуроновой кислоты, планируется изучить различные температурные режимы денервации.

Кроме того, недостатком исследования является отсутствие ограничений применения физиотерапии и других методов лечения в послеоперационный период. Некоторые пациенты старшего возраста страдали другими заболеваниями костно-мышечной системы, например люмбагией, что оказывало влияние на показатели опросника WOMAC и шкалу боли ВАШ. Недостаточно изучено влияние эмоциональных факторов на конечные результаты исследования, для дальнейших исследований планируется включить шкалу тревоги и депрессии Бека или SF-36, которые позволят комплексно изучить эмоциональный компонент боли у пациентов с гонартрозом.

## Заключение

Радиочастотная денервация верхнего латерального и медиального, нижнего медиального ганглионарных нервов под флуороскопическим контролем в термическом режиме (80°C и 90 секунд) у пациентов с хронической болью в коленном суставе на фоне гонартроза является эффективным и малоинвазивным методом длительного купирования боли в коленном суставе и улучшения его функции.

## Литература (references)

1. Городнина А. В., Иваненко А. В., Орлов А. Ю. и др. Пункционные малоинвазивные методы при лечении хронической боли в спине // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2022. – Т.14, №2. – С. 56-59. [Gorodnina A.V., Ivanenko A.V., Orlov A.Yu. I dr. *Rossijskij nejrohirurgicheskij zhurnal im. professora A.L. Polenova*. Russian neurosurgical journal named after prof.A.L.Polenov. – 2022. – V.14, N2. – P. 56-59. (in Russian)]
2. Горохов М.А., Загородний Н.В., Черкашов А.М. и др. Биомеханика ходьбы до и после до и после радиочастотной денервации при дегенеративных заболеваниях тазобедренного сустава // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2019. – №2(36). – С. 37-41. [Gorohov M.A., Zagorodnij N.V., Cherkashov A.M. i dr. *Kafedra travmatologii i ortopedii*. Department of traumatology and orthopedics. – 2019. – N2(36). – P. 37-41 (in Russian)]
3. Загородний Н.В., Кузьмин В.И., Горохов М.А. и др. Мониторинг боли в оценке эффективности лечения пациентов с коксартрозом методом радиочастотной денервации // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2018. – №2 (32). – С. 20-24. [Zagorodnij N.V., Kuz'min V.I., Gorohov M.A. i dr. *Kafedra travmatologii i ortopedii*. Department of traumatology and orthopedics. – 2018. – N2(32). – P. 20-24 (in Russian)]
4. Кавелина А.В., Исайкин А.И., Иванова М.А. Лечение неспецифической люмбагии, обусловленной дисфункцией крестцово-подвздошного сочленения, методами интервенционной медицины // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т.10, №2. – С. 33-37. [Kavelina A.V., Isajkin A.I., Ivanova M.A. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika*. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2018. – V.10, N2. – P. 33-37. (in Russian)]
5. Марцынишина К. Ю., Булыщенко Г. Г., Гайворонский А. И. и др. Пункционная радиочастотная абляция в лечении вертеброгенных болевых синдромов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – № 4(68). – С. 22-27. [Marcynishina K. Yu., Bulyschenko G. G., Gajvoronskij A. I. i dr. *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2019. – N4(68). – P. 22-27. (in Russian)]
6. Назаренко Г.И., Черкашов А. М., Кузьмин В.И. и др. Исследование эффективности радиочастотной денервации для купирования боли при дегенеративных заболеваниях тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. – 2014. – № 2(72). – С. 30-36. [Nazarenko G.I., Cherkashov A. M., Kuz'min V.I. i dr. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and orthopedics of Russia. – 2014. – N2(72). – P. 30-36. (in Russian)]
7. Abd-Elsayed A., Anis A., Kaye A.D. Radio frequency ablation and pulsed radiofrequency for treating peripheral neuralgias // Current Pain and Headache Reports. – 2018. – N22. – P.5

8. Choi WJ, Hwang SJ, Song JG et al. Radiofrequency treatment relieves chronic knee osteoarthritis pain: A double-blind randomized controlled trial // PAIN. – 2011. – N152. – P. 481-487
9. Conger A., Gililand J., Anderson L. et al. Genicular Nerve Radiofrequency Ablation for the Treatment of Painful Knee Osteoarthritis: Current Evidence and Future Directions // Pain Medicine. – 2021. – V.22, Supp 1. – P. 20-23
10. Davis T, Loudermilk E, DePalma M et al. Prospective, Multicenter, Randomized, Crossover Clinical Trial Comparing the Safety and Effectiveness of Cooled Radiofrequency Ablation With Corticosteroid Injection in the Management of Knee Pain From Osteoarthritis // Regional anesthesia & pain medicine. – 2018. – N43(1). – P. 84-91
11. El-Hakeim EH, Elawamy A, Kamel EZ et al. Fluoroscopic Guided Radiofrequency of Genicular Nerves for Pain Alleviation in Chronic Knee Osteoarthritis: A Single-Blind Randomized Controlled Trial // Pain Physician. – 2018. – N 21. – P.169-177
12. Erdem Y, Sir E. The Efficacy of Ultrasound-Guided Pulsed Radiofrequency of Genicular Nerves in the Treatment of Chronic Knee Pain Due to Severe Degenerative Disease or Previous Total Knee Arthroplasty // Medical Science Monitor. – 2019. – N25. – P.1857-1863
13. Gupta A, Huettner DP, Dukewich M. Effectiveness Review of Cooled Versus Pulsed Radiofrequency Ablation // Pain Physician. – 2017. – N. 20. – P.155-171
14. Iannaccone F, Dixon S, Kaufman A.A Review of Long-Term Pain Relief after Genicular Nerve Radiofrequency Ablation in Chronic Knee Osteoarthritis // Pain Physician. – 2017. – N20. – P.437-444
15. Ikeuchi M, Ushida T, Izumi M, Tani T. Percutaneous radiofrequency treatment for refractory anteromedial pain of osteoarthritic knees // Pain Medicine. – 2011. – N12. – P.546-551
16. Karaman H, Tüfek A, Kavak GÖ et al. Intra-articularly applied pulsed radiofrequency can reduce chronic knee pain in patients with osteoarthritis // Journal of the Chinese Medical Association. – 2011. – N74. – P.336-340
17. Kesikburun S, Yaşar E, Uran A et al. Ultrasound-Guided Genicular Nerve Pulsed Radiofrequency Treatment For Painful Knee Osteoarthritis: A Preliminary Report // Pain Physician. – 2016. – N19(5). – P.751-759
18. Kim D-H, Lee M-S, Lee S et al. A Prospective Randomized Comparison of the Efficacy of Ultrasound- vs FluoroscopyGuided Genicular Nerve Block for Chronic Knee Osteoarthritis // Pain Physician. – 2019. – N22. – P.139-146
19. Sam J, Pastrak M, Duda L et al. Clinical Radiofrequency Ablation Outcomes of Combined Sensory Nerve Branch and Dorsal Entry Root Zone Complex Lesions for Sacroiliac Joint Complex Pain // Advances in therapy. – 2022. – N39(8). – P.3539-3546
20. Santana Pineda MM, Vanlinthout LE, Moreno Martín A et al. Analgesic effect and functional improvement caused by radiofrequency treatment of genicular nerves in patients with advanced osteoarthritis of the knee until 1 year following treatment // Regional anesthesia & pain medicine. – 2017. – N42. – P.62-68

### Информация об авторе

*Абакиров Медетбек Джумабекович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии РУДН. E-mail: medetbek@mail.ru

*Абдрахманов Ринат Равилевич* – кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед. E-mail: rinat.abdr@gmail.com

*Дамаж Али Саидович* – врач травматолог-ортопед, соискатель по кафедре травматологии и ортопедии РУДН. E-mail: doctordamaj@gmail.com

*Ткешелашвили Теймураз Теймуразович* – врач травматолог-ортопед, соискатель по кафедре травматологии и ортопедии РУДН. E-mail: tkeshelashvili@mail.ru

*Егамов Марсель Маратович* – врач травматолог-ортопед, аспирант кафедры травматологии и ортопедии РУДН. E-mail: emm\_doc@mail.ru

*Карпович Николай Иванович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и артрологии ФПК МР РУДН.

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

Поступила 23.02.2023

Принята к печати 15.06.2023



УДК 618.11-006.6-08:615.3

3.1.6 Онкология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.18 EDN: ICKBPK

**РОЛЬ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫМ РАКОМ ЯИЧНИКОВ  
© Машкова Н.В., Соловьев В.И., Зуй В.С.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Провести анализ структуры и частоты побочных реакций при использовании схемы ТС (карбоплатин+паклитаксел) у больных раком яичников, проходивших лечение в химиотерапевтическом отделении №1 ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический диспансер» (СООКД) за период 2020-2021 гг.

**Методика.** Были проанализированы данные официальной учетно-отчетной медицинской документации химиотерапевтического отделения №1 ОГБУЗ СООКД и территориального канцеррегистра Смоленской области за временной интервал 2020-2021 гг.

**Результаты.** Анализ результата лечения больных со ЗНО яичников показал, что сопроводительная терапия является неотъемлемой частью в химиотерапевтическом лечении рака яичников. Побочные реакции химиотерапевтического лечения отмечались у 35 человек (29,66%) из 118, получавших химиотерапию по схеме ТС (карбоплатин + паклитаксел). Основным побочным эффектом являлась миелодепрессия. По нашим данным, показатели лечения в химиотерапевтическом отделении №1 оказались лучше, чем по данным исследований по России, приведенным в работе Пензина О.В. Гематологические реакции, такие как анемия, отмечены у 20,34% больных, в РФ – в 60-70%; лейкопения наблюдалась в 2,54%, в РФ – в 50-70%, тромбоцитопения – в 1,69% случаев, в РФ – в 20%. Лекарственное поражение печени отмечено у 10,16%, в РФ – в 40-50% случаев. Редукция доз не проводилась. Прерывание курсов ХТ отмечено в 1,69% случаев.

**Заключение.** Полученные нами результаты подтверждают высокую эффективность и необходимость использования препаратов сопроводительной терапии при лечении РЯ препаратами платины и таксанами. Прогнозирование, грамотная оценка развившихся осложнений и своевременное проведение их коррекции позволили провести запланированное количество курсов ХТ с соблюдением интервалов и доз, что улучшает качество и эффективность лечения.

**Ключевые слова:** сопроводительная терапия, побочные реакции, рак яичников, цитостатики, анемия

**ROLE OF ACCOMPANYING THERAPY IN THE PREVENTION OF ADVERSE REACTIONS DURING CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH OVARIAN CANCER****Mashkova N.V., Soloviev V.I., Zuj V.S.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

**Objective.** To analyze the structure and frequency of adverse reactions when using the TS scheme (carboplatin + paclitaxel) in patients with ovarian cancer who were treated in the chemotherapy department No. 1 of the Smolensk Regional Oncology Dispensary (SOOCD) for the period 2020-2021.

**Methods.** The data of the official accounting and reporting medical documentation of the chemotherapeutic department No. 1 of the OGBUZ SOOKD and the territorial carcine register of the Smolensk region for the time interval 2020-2021 were analyzed.

**Results.** Analysis of the result of treatment of patients with ovarian ZNO showed that accompanying therapy is an integral part in the chemotherapeutic treatment of ovarian cancer. Adverse reactions of chemotherapeutic treatment were noted in 35 people (29.66%) out of 118 who received chemotherapy according to the TS regimen (carboplatin + paclitaxel). The main side effect was myelodepression. According to our data, the treatment indicators in the chemotherapy department No. 1 were better than according to studies in Russia, given in the work of Penzin O.V. Hematological reactions, such as anemia, were noted in 20.34% of patients, in the Russian Federation - in 60-70%; leukopenia was

observed in 2.54%, in the Russian Federation - in 50-70%, thrombocytopenia - in 1.69% of cases, in the Russian Federation - in 20%. Drug damage to the liver was noted in 10.16%, in the Russian Federation - in 40-50% of cases. Dose reduction was not performed. Interruption of HT courses was noted in 1.69% of cases.

**Conclusion.** The results obtained by us confirm the high efficiency and necessity of using accompanying therapy drugs in the treatment of OC with platinum and taxane preparations. Prognosis, competent assessment of developed complications and timely correction made it possible to carry out the planned number of courses of HT in compliance with intervals and doses, which improves the quality and effectiveness of treatment.

*Keywords:* accompanying therapy, adverse reactions, ovarian cancer, cytostatics, anemia

## **Введение**

По данным Международного агентства по изучению рака ежегодно в мире регистрируется более 165000 новых случаев рака яичников (РЯ), который занимает седьмое место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин в мире [6, 7]. В России РЯ в структуре онкопатологии у женщин в 2020 году занимал 9 место (4,1%), заболеваемость составила 18,06 на 100000 населения, в Смоленской области – 19,94 на 100000 населения. Смертность в 2020 году в России составила 9,56 на 100000 населения, в Смоленской области – 10,06 на 100000 населения [3].

Основной тактикой лечения больных раком яичников является сочетание химиотерапии (ХТ) с хирургическим вмешательством. ХТ в зависимости от стадии болезни проводится или перед операцией (неoadьювантно) или после (адьювантно) [1, 2, 3]. При противопоказаниях к оперативному вмешательству химиотерапия остается ведущим методом лечения и часто проводится с производными платины, которые относят к агрессивным химиотерапевтическим препаратам [1, 2].

В настоящее время многие химиопрепараты обладают высокой специфичностью при РЯ, однако в 20% случаев противоопухолевый эффект сопровождается возникновением побочных реакций со стороны различных органов и систем [4, 5]. Пензин О.В. с соавторами в 2019 г. проанализировали результаты рандомизированных исследований с участием большого числа больных и показали, что при использовании в схемах карбоплатина и паклитаксела основным побочным эффектом является миелодепрессия: анемия различной степени встречается в 60-70% случаев, нейтропения – у 50-70% больных, тромбоцитопения – у 20% больных. Нефротоксичность отмечена в 6-9% случаев, лекарственное поражение печени – в 40-50% случаев, кардиотоксичность – в 2-3% случаев, указания на тошноту и рвоту – в 7-9% случаев, нейротоксичность – в 4-16% случаев. Вышеуказанные явления могут привести к редукции доз цитостатиков, удлинению интервала между циклами ХТ, отмене химиотерапии, что в свою очередь, приводит к снижению эффективности лечения [7]. В настоящее время медицина в своем арсенале имеет современные методы профилактики побочных реакций при проведении химиотерапевтического лечения, которые позволяют снизить токсическое действие препаратов на здоровые клетки органов и тканей, и таким образом, улучшают результаты лечения [1, 7].

Цель исследования – провести анализ структуры и частоты побочных реакций при использовании схемы ТС (карбоплатин+паклитаксел) у больных раком яичников, проходивших лечение в химиотерапевтическом отделении №1 ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический диспансер» (СООКД) за период 2020-2021 гг., а также определить методы профилактики токсичности.

## **Методика**

Нами были тщательно проанализированы данные официальной учетно - отчетной медицинской документации химиотерапевтического отделения №1 ОГБУЗ СООКД и территориального канцеррегистра Смоленской области за временной интервал 2019-2020 гг. Статистическую обработку результатов проводили с помощью табличного процессора Excel.

## Результаты исследования и их обсуждение

За исследуемый период в химиотерапевтическом отделении №1 ОГБУЗ СООКД получали лечение 118 пациенток РЯ, которым было проведено лечение препаратами первой линии по схеме ТС (карбоплатин + паклитаксел). Больные, распределенные по возрасту и месту проживания, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Распределение больных раком яичников по возрасту и месту проживания

Возраст	Количество человек		Город		Село	
	Абсолютные числа	%	Абсолютные числа	%	Абсолютные числа	%
20-29 лет	1	0,85%	1	1,14%		
30-39 лет	4	3,39%	2	2,27%	2	6,67%
40-49 лет	23	19,49%	18	20,45%	5	16,66%
50-59 лет	37	31,36%	22	25,00%	15	50,00%
60-69 лет	40	33,89%	38	43,18%	2	6,67%
70-79 лет	13	11,01%	7	7,96%	6	20,00%
Всего	118	100%	88	100%	30	100%

Наиболее часто рак яичников диагностировали у женщин старше 50 лет (76,26%), причем из них 33,89% составили женщины в возрасте 60-69 лет. До 39 лет РЯ у пациенток встречался в единичных случаях (4,24%). Средний возраст больных составил 59,5 лет. При анализе результатов наших исследований оказалось, что удельный вес жителей городов Смоленской области преобладал и составил 74,57% (88 человек), тогда как у жителей сельских районов он составил 25,43% (30 человек), что связано с многовекторными проблемами проживания в сельской местности и городах.

Пациентки, распределенные по степени распространенности опухолевого процесса, месту их проживания и способу применения цитостатиков, представлены в таблице 2.

Таблица 2. Распределение больных раком яичников по степени распространенности опухолевого процесса, способу применения цитостатиков и месту проживания пациенток

Стадия	Количество человек		Неoadьювантный режим		Адьювантный режим		Село		Город		
	Абс. числа	%	Абс. числа	% от общего числа больных	Абс. числа	% от общего числа больных	Абс. числа	%	Абс. числа	%	
I	IA	16	13,56	-	-	16	13,56	5	16,68	11	12,5
	IB	6	5,08	1	0,85	5	4,24	1	3,33	5	5,68
	IC	10	8,48	-	-	10	8,47	4	13,33	6	6,82
II	IIA	8	6,78	-	-	8	6,78	1	3,33	7	7,95
	IIB	7	5,93	1	0,85	6	5,08	1	3,33	6	6,82
III	IIIA1	16	13,56	6	5,08	10	8,47	5	16,67	11	12,5
	IIIA2	1	0,85	-	-	1	0,85	-	-	1	1,14
	IIIB	4	3,39	1	0,85	3	2,54	-	-	4	4,55
	IIIC	47	39,83	13	11,02	34	28,81	13	43,33	34	38,64
IV	IVB	3	2,54	1	0,85	2	1,69			3	3,40
Всего		118	100	23	19,49	95	80,51	30	100	88	100

Из 118 больных РЯ химиотерапевтическое лечение в неoadьювантном режиме получали 19,49 % (23 человека), в адьювантном – 80,51 % (95 человек). Наибольшее число больных РЯ выявлялось в IIIC стадии (39,83 %), что связано с трудностями диагностики и отсутствием симптомов заболевания на ранних стадиях, реже – в I и II стадиях (27,1 % и 12,7 % соответственно). В 4 стадии РЯ был выявлен у 2,54% женщин. У 16 пациенток с IA стадией ХТ проводилась в адьювантном режиме. Показания для такой тактики лечения определялись гистологическим типом

опухоли и тем, что оперативное вмешательство им было выполнено вне онкологического диспансера. Химиотерапевтическое лечение пациенткам с III стадией РЯ так же проводилось преимущественно в адьювантном режиме (40,67%). У 10 больных с IIIA1 стадией и 30 больных с IIIC стадией показанием к ХТ являлось то, что этим пациенткам были выполнены хирургические вмешательства в стационарах не онкологического профиля, а окончательный диагноз был установлен только при исследовании операционного материала. Нами установлено, что во II стадии диагноз РЯ чаще был у городских жителей – 13 человек (11,02%), по сравнению с жителями сельской местности – 2 человека (1,69 %), что вероятнее всего связано с большей доступностью медицинской помощи для жителей города, и практически бессимптомным течением РЯ на ранних стадиях. III стадия РЯ была диагностирована в 2,8 раз чаще у городских жителей (42,37%), чем у жителей сельской местности (15,25%), что связано с особенностями образа жизни горожан и экологической обстановкой.

Сопроводительную терапию в химиотерапевтическом отделении №1 проводили согласно практическим рекомендациям RUSSCO 2021г. После каждого курса ХТ оценивались частота и структура побочных реакций, которые отмечены у 35 пациенток из 118 (29,66%) и чаще всего после второго или третьего курса лечения. У части больных – 12 человек (10,16%) гематологические реакции сочетались с другими побочными явлениями химиотерапевтического лечения, такими как лекарственное поражение печени.

Так как наиболее часто среди побочных реакций отмечается миелодепрессия, данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Структура гематологических побочных реакций при проведении химиотерапии больным раком яичников по схеме ТС (карбоплатин + паклитаксел)

Побочные реакции	I степень		II степень		III степень	
	Абс. числа	%	Абс. числа	%	Абс. числа	%
анемия	18	15,25%	5	4,23%	1	0,85%
лейкопения	1	0,85%	1	0,85%	1	0,85%
Фебрильная нейтропения	1	0,85%				
тромбоцитопения			1	0,85%	1	0,85%

По собственным данным, у 14 человек (11,86%) побочные реакции, такие как анемия 1-й степени – 15,25% (у 12 человек), лейкопения 1-й степени у 0,85% (1 человек) и лекарственное поражение печени у 4,23% (5 человек), развились после проведения первого курса ХТ. Им были назначены препараты сопроводительной терапии согласно практическим рекомендациям RUSSCO, что позволило достигнуть нормализации показателей крови к последующему курсу ХТ. У части больных побочные реакции были отмечены ко второму и третьему курсу лечения. Лейкопения 2-й степени – у 5 человек (4,23%), 3-й степени – у 1 человека (0,85%), тромбоцитопения 2-й степени – у 1 человека (0,85%), лекарственное поражение печени – у 6 человек (5,08%). У двух пациенток (1,69%) третий курс ХТ был прерван из-за развившихся побочных реакций – тромбоцитопении – 0,85% (у одной пациентки) и фебрильной нейтропении – 0,85% (у одной пациентки). Структура побочных реакций со стороны печени и почек представлена в табл. 4.

Таблица 4. Структура побочных реакций при проведении химиотерапевтического лечения больным раком яичников по схеме ТС (карбоплатин + паклитаксел)

Осложнение	Абсолютные числа	%
Лекарственное поражение печени	12	10,16%
Нефротоксичность	1	0,85%

Другими побочными реакциями, отмеченными при проведении химиотерапевтического лечения, были лекарственное поражение печени (наблюдалось у 12 больных – 10,16 %) и нефротоксичность, которая наблюдалась у одной пациентки (0,85%). Указаний на тошноту и рвоту не было, так как в отделении проводилась профилактика в зависимости от эметогенного потенциала режима ХТ. У двух пациенток (1,69 %) ХТ была прервана из-за развившихся побочных реакций – тромбоцитопении (у одной пациентки) и фебрильной нейтропении. Удлинение интервала между курсами было отмечено у 11 больных – 9,32%. случаев. Редукция доз не проводилась.

В работе были четко выполнены требования практических рекомендаций RUSSCO по сопроводительной терапии, в связи с чем по нашим данным показатели лечения в химиотерапевтическом отделении №1 оказались лучше, чем по данным О.В. Пензина. Гематологические реакции, такие как анемия, отмечены у 20,34% больных, в РФ – в 60-70%; лейкопения наблюдалась в 2,54%, в РФ – в 50-70%, тромбоцитопения – в 1,69%, в РФ – в 20% случаев. Лекарственное поражение печени отмечено у 10,16%, в РФ – в 40-50% случаев. Полученные нами результаты подтверждают высокую эффективность и необходимость использования препаратов сопроводительной терапии при лечении РЯ препаратами платины и таксанами.

По результатам клинических исследований схема ТС (карбоплатин + паклитасел) может быть ассоциирована с риском развития лейко- и нейтропений, представляющих потенциальную опасность для больного. Из миелотоксических эффектов основное внимание сопроводительной терапии направлено на борьбу с анемией и нейтропенией. При анемии легкой и средней степени тяжести назначались таблетированные препараты железа. При анемии средней и тяжелой степени (при снижении концентрации гемоглобина менее 70-80 г/л, при одномоментном снижении гематокрита до 25% и менее) использовались переливания эритроцитарной массы, согласно приказу "Об утверждении Инструкции по применению компонентов крови". Также для коррекции анемии применялись препараты, стимулирующие эритропоэз (эпоэтин альфа, эпоэтин бета) в монотерапии или в комбинации с препаратами железа, что позволило нормализовать уровень гемоглобина и в дальнейшем не прибегать к удлинению интервала между курсами ХТ. Для профилактики и коррекции нейтропении использовалось назначение рекомбинантных миелоидных ростовых факторов – гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) или гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Использование данных препаратов позволило купировать данное осложнение у 100% пациентов. Для коррекции постцитостатических тромбоцитопений применялся преднизолон, а при тяжелой тромбоцитопении, когда уровень тромбоцитов составил менее  $10 \cdot 10^9/\text{л}$ , использовалось переливание одногруппной тромбоцитарной массы.

Профилактика тошноты и рвоты начиналась до начала химиотерапии и проводилась не менее 3 дней после проведения химиотерапии. Использовались комбинации противорвотных препаратов, включающие: 1. антагонист NK1-рецепторов + оланзапин + антагонист рецепторов серотонина (5-НТ3) + дексаметазон; 2. антагонист NK1-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-НТ3) + дексаметазон;

Лекарственное поражение печени наблюдалось у 12 больных (12,16%). Коррекция данного осложнения проводилась с использованием гепатопротекторов (гептрал, фосфоглив) и привело к нормализации лабораторных показателей у 95% больных.

## Выводы

1. Химиотерапевтическое лечение по схеме ТС проведено 118 больным РЯ, находившимся в химиотерапевтическом отделении №1 ОГБУЗ СООКД, преимущественно женщинам в возрасте 60-69 лет (33,89%). У двух пациенток (1,69%) ХТ была прервана из-за развившихся побочных реакций – тромбоцитопении (у одной пациентки) и фебрильной нейтропении.
2. Анализ результата лечения больных со ЗНО яичников показал, что сопроводительная терапия является неотъемлемой частью в химиотерапевтическом лечении рака яичников. Побочные реакции отмечались у 35 человек (29,66%). Редукция доз не проводилась. Прерывание курсов ХТ отмечено в 1,69% случаев.
3. Побочные реакции в химиотерапевтическом отделении №1 при проведении лечения по схеме ТС отмечены у 29,66% (35 человек), что выше показателя по России (20%). Проведение коррекции побочных реакций позволило уменьшить их частоту и выраженность и тем самым добиться снижения токсичного действия химиопрепаратов.
4. Гематологические реакции, такие как анемия, отмечены у 20,34% больных, в РФ – в 60-70%; лейкопения наблюдалась в 2,54%, в РФ – в 50-70%, тромбоцитопения – в 1,69% случаев, в РФ – в 20%. Лекарственное поражение печени отмечено у 10,16%, в РФ – в 40-50% случаев. Данные результаты подтверждают высокую эффективность и необходимость использования препаратов сопроводительной терапии при лечении РЯ препаратами платины и таксанами.

5. Прогнозирование, грамотная оценка развившихся осложнений и своевременное проведение их коррекции позволила провести запланированное количество курсов ХТ с соблюдением интервалов и доз, что улучшает качество и эффективность лечения.

## Литература (references)

1. Ашрафян Л.А. и др. Рак яичников: концепция патогенеза и принципы терапии // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2015. – Т. 4, – №. 3. – С. 73-81. [Ashrafyan L. A. et al. *Onkologija. Zhurnal im. P.A. Gercena*. Oncology. P.A. Herzen Journal. – 2015. – V. 4, – N. 3. – P. 73-81. (in Russian)]
2. Ерменбаев Д.Е., Раманкулова Ж.А., Кожабаяева А.М. Диагностика и лечение рака яичника // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2019. – №. 1. – С. 14-18. [Ermenbaev D. E., Ramankulova Zh. A., Kozhabaeva A. M. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo medicinskogo universiteta*. Bulletin of the Kazakh National Medical University. – 2019. – N. 1. – P. 14-18. (in Russian)]
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). – Москва: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Национальный Медицинский Исследовательский Центр радиологии» Минздрава России. – 2020 – С. 124. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). – Moscow.: P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute is a branch of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia. – 2020 . – P. 124. (in Russian)]
4. Коган Я.Э. Актуальные вопросы патогенеза и диагностики опухолей и опухолевидных образований яичников // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16. – №. 9. – С. 75-81 . [Kogan Y. E. *Prakticheskaja medicina*. Practical medicine. – 2018. – V. 16. – N. 9. – P. 75-81. (in Russian)]
5. Моисеенко В.М. Злокачественные опухоли [специальный выпуск журнала]: Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Поддерживающая терапия в онкологии/ под редакцией: Моисеенко В.М. – Москва: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», – 2020. – С. 240. [Moiseenko V.M. *Zlokachestvennye opuholi [specvypusk zhurnala]: Prakticheskie rekomendacii Rossijskogo obshhestva klinicheskoy onkologii*. Podderzhivajushhaja terapija v onkologii/ pod redakciej: Moiseenko V.M. Malignant tumors [special issue of the journal]: Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology.Supportive therapy in oncology/ edited by: Moiseenko V.M. – Moscow: All-Russian Public Organization "Russian Society of Clinical Oncology", – 2020. – P. 240. (in Russian)]
6. Набиева Ф.С. Современные аспекты эпидемиологии, этиологии и диагностики рака яичников (обзор литературы) // Биология и интегративная медицина. – 2016. – № 2. – С. 45-52. [Nabieva F.S. *Biologiya i integrativnaya meditsina*. Biology and integrative medicine. – 2016. – N. 2. – P. 45-52. (in Russian)]
7. Пензин О.В., Швырёв С.Л., Зарубина Т.В. Результаты внедрения в клиническую практику прогностической модели для оценки риска развития миелотоксических осложнений химиотерапии // Вестник новых медицинских технологий. – 2019. – Т. 26. – №. 1. – С. 112-118. [Penzin O. V., Shvyrev S. L., Zarubina T.V. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. Bulletin of new medical technologies. – 2019. – V. 26. – N. 1. – P. 112-118. (in Russian)]

## Информация об авторах

Машкова Наталья Владимировна – ординатор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail.: nataliamashkova5@yandex.ru

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

Зуй Владимир Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail.: zuib7@mail.ru

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

Поступила 21.03.2023

Принята к печати 15.06.2023

## ОБЗОРЫ

УДК 616.329-002:616.24-008.41

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.19 EDN: JCPSTJ

**ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ И ХРОНИЧЕСКИЙ КАШЕЛЬ**

© Шадрина Н.Е., Вольская О.С., Тучков И.А., Честных В.А., Дехнич Н.Н., Пунин А.А.

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

*Резюме*

**Цель.** Изучить проблему рефлюкс-ассоциированного кашля, включая частоту встречаемости, механизмы возникновения, особенности современной диагностики и лечения хронического кашля, ассоциированного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

**Методика.** Обзор современной отечественной и зарубежной литературы по диагностике и лечению ГЭРБ и рефлюкс-ассоциированного кашля, в частности клинических рекомендаций Российской

гастроэнтерологической ассоциации, оригинальных статей, в том числе материалов баз данных PubMed, Elibrary.ru.

**Результаты.** Наиболее значимым внепищеводным проявлением ГЭРБ является рефлюкс-ассоциированный кашель. В реальной клинической практике постановка диагноза может оказаться непростой задачей и требует ряда дополнительных исследований. Суточная рН-импедансометрия пищевода – «золотой стандарт» в диагностике внепищеводных проявлений ГЭРБ, так как позволяет выявить связь симптомов с рефлюксом. Основные опции лечения рефлюкс-ассоциированного кашля схожи с таковыми при лечении типичных пищеводных проявлений ГЭРБ и включают в себя ингибиторы протонной помпы (ИПП), эзофагопротекторы, прокинетики, антациды, алгинаты, а также модификацию образа жизни.

**Заключение.** Хронический кашель неясного генеза может оказаться внепищеводным проявлением ГЭРБ. Отсутствие признаков поражения пищевода при эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) не исключает диагноз. Суточная рН-импедансометрия в ряде случаев помогает диагностировать ГЭРБ и выявить связь эпизодов кашля с гастроэзофагеальным рефлюксом.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический кашель, рефлюкс-ассоциированный кашель, суточная рН-импедансометрия

## GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND CHRONIC COUGH

Shadrina N.E., Volskaya O.S., Tuchkov I.A., Chestnikh V.A., Dekhnic N.N., Punin A.A.

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

*Abstract*

**Objective.** To study the problem of reflux-associated cough, including the frequency of occurrence, mechanisms of occurrence, features of modern diagnosis and treatment of chronic cough associated with gastroesophageal reflux disease (GERD).

**Methods.** Review of modern domestic and foreign literature on the diagnosis and treatment of GERD and reflux-associated cough, in particular the clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association, original articles, including materials from PubMed, Elibrary.ru databases.

**Results.** The most significant extraesophageal manifestation of GERD is reflux-associated cough. In real clinical practice, diagnosis can be a challenge and requires a number of additional studies. Daily pH-impedance measurement is the "gold standard" in the diagnosis of extraesophageal manifestations of GERD, as it allows you to identify the relationship of symptoms with reflux. The main treatment options for reflux-associated cough are similar to those for the treatment of typical esophageal manifestations of GERD and include proton pump inhibitors (PPIs), esophagoprotectors, prokinetics, antacids, alginates, as well as lifestyle modification.

**Conclusion.** A chronic cough of unclear genesis may turn out to be an extraesophageal manifestation of GERD. The absence of signs of esophageal lesion in esophagogastroduodenoscopy (EGDS) does not exclude the diagnosis. Daily pH-impedance monitoring in some cases helps to diagnose GERD and identify the association of cough episodes with gastroesophageal reflux.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, chronic cough, reflux-associated cough, daily pH impedance

## Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и в ряде случаев дуоденального содержимого, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, к повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагита), а у части больных цилиндроклеточной метаплазии [3].

ГЭРБ – достаточно часто встречающееся заболевание в практике врача-терапевта, врача-гастроэнтеролога. По данным популяционных исследований, распространенность ГЭРБ в Азии достигает 10%, а в странах Западной Европы и Северной Америки – 27% [9]. Частота встречаемости ГЭРБ в России составляет от 11,3 до 23,6% [3].

Согласно Монреальской классификации, клинические проявления ГЭРБ подразделяются на две большие группы: пищеводные, включающие в себя изжогу, отрыжку, срыгивание, одинофагию, и внепищеводные, например, хронический кашель, связанный с рефлюксом, хронический ларингит, бронхиальная астма, эрозии эмали зубов и другие [12].

Диагноз ГЭРБ устанавливается на основании анамнестических данных и результатов инструментального обследования [3]. Однако в реальной клинической практике постановка диагноза ГЭРБ зачастую является непростой задачей и требует ряда дополнительных, не всегда доступных исследований. Почему же диагностика ГЭРБ может оказаться «челленджем» для врача-интерниста? Во-первых, типичный клинический симптом – изжога, не является достоверным критерием ГЭРБ, так как может носить функциональный характер или быть проявлением гиперсенситивного пищевода. Об этом необходимо помнить, чтобы избежать гипердиагностики ГЭРБ. Кроме того, в клинической картине могут доминировать внепищеводные проявления, которые могут быть интерпретированы как симптомы других заболеваний. Такие пациенты безрезультативно лечатся у врачей-пульмонологов, оториноларингологов, стоматологов. Стоит отметить, что наиболее часто встречающаяся форма ГЭРБ – неэрозивная. На неё приходится около 60% всех случаев ГЭРБ. Вместе с тем, именно неэрозивная форма ГЭРБ наиболее часто сопровождается внепищеводными проявлениями заболевания, что затрудняет её диагностику. Методом, верифицирующим связь подобных симптомов с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР), является 24-часовая внутрипищеводная pH-импедансометрия.

Наиболее распространенным внепищеводным симптомом ГЭРБ является хронический кашель, часто возникающий при отсутствии жалоб на изжогу. Согласно исследованиям, от 43% до 75% всех внепищеводных проявлений ГЭРБ составляют именно поражения респираторного тракта в виде хронического кашля, а также бронхоспастического синдрома [7].

Как известно, кашель представляет собой одну из самых распространенных жалоб, по поводу которой пациенты обращаются за медицинской помощью. Именно поэтому, проблема взаимосвязи хронического кашля с рефлюксом является актуальной. В литературе имеются сведения, что в 6–20% случаев причиной хронического кашля является латентное течение ГЭРБ. Следует помнить, что даже слабкокислые рефлюксы могут значительно усилить кашель у пациентов с ГЭРБ. В связи с этим наличие у больного хронического необъяснимого кашля требует пристального внимания клинициста и использования новых возможностей диагностики [1]. Пациенты с хроническим кашлем, ассоциированным с ГЭРБ, имеют типичный профиль, который включает в себя нормальную рентгенограмму органов грудной клетки, отсутствие курения и приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). До 40% случаев хронический кашель вызван ГЭРБ, постназальным синдромом или астмой [6]. Согласно другим данным, ГЭРБ является причиной хронического кашля в 10-70% случаев [4].

Особенность таких симптомов – преимущественное возникновение в ночное время при минимальных проявлениях днем. Кроме того, необходимо тщательно опросить пациента на



предмет возможной связи кашля и приступов удушья с едой и изжогой, выявить факторы риска развития ГЭРБ (ожирение, избыточный вес) и бронхиальной астмы (БА) (наследственность, аллергологический анамнез). Такой фактор, как курение, часто расценивается только как повод к постановке диагноза «хронический бронхит курильщика» и не учитывается как весомый фактор риска развития ГЭРБ, что нередко приводит к постановке ложного диагноза. По данным клинических исследований, от 30 до 60% всех пациентов с диагнозом «бронхиальная астма» или «хронический бронхит» на самом деле страдают ГЭРБ, в таких случаях эффективным оказывается лечение антисекреторными препаратами. Причем во многих случаях это так называемый «немой рефлюкс», с отсутствием типичных симптомов ГЭРБ и выявляемый только при суточной рН-метрии или рН-импедансометрии. Так, по данным R. Irwin, бессимптомное течение ГЭРБ определяется у 24% больных БА (патологический рефлюкс выявляется при суточной рН-метрии) [4].

Цель исследования – изучить проблему рефлюкс-ассоциированного кашля, включая частоту встречаемости, механизмы возникновения, особенности современной диагностики и лечения хронического кашля, ассоциированного с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

### **Механизмы возникновения кашля при ГЭРБ**

По данным литературы, выделяют два механизма рефлюкс-ассоциированного кашля. Первый механизм заключается в стимуляции эзофаготрахеобронхиального рефлекса при воздействии желудочного содержимого на рецепторы парасимпатической нервной системы в дистальной трети пищевода. Второй связан с активацией кашлевого рефлекса с рецепторов гортани и трахеобронхиального дерева при микро- или макроаспирации содержимого пищевода.

Существенный вклад в понимание механизмов кашля, вызванного ГЭРБ, внесли измерение рН в проксимальном и дистальном отделах пищевода, изучение влияния инфузии кислоты в пищевод и оценка факторов, подавляющих кашель. При проведении 24-часовой рН-метрии пищевода, Irwin и соавторы отмечали, что кашель возникал одновременно с забросом кислоты в проксимальный отдел пищевода в 6% времени исследования, тогда как в дистальный отдел – в 28% времени. У пациентов с кашлем при эндоскопическом обследовании чаще обнаруживался дистальный эзофагит. На основании этого авторы сделали вывод, что кислое желудочное содержимое стимулирует рецепторы слизистой оболочки дистального отдела пищевода, приводя к рефлексорному кашлю. С применением 24-часовой рН-метрии R. Irwin и соавт. обнаружили, что рефлюкс возникал одновременно с 78% эпизодов кашля. На основании отсутствия изменений на рентгенограммах органов грудной клетки и нормальных результатах обследования гортани они исключили аспирацию и подтвердили, что ГЭРБ вызывает кашель посредством эзофаготрахеобронхиального рефлекса [6].

### **Диагностика рефлюкс-ассоциированного кашля**

На практике нередко наблюдается следующий клинический сценарий: пациент с хроническим кашлем в течение длительного времени – месяцы, годы – наблюдается у врача-пульмонолога с диагнозами «хронический бронхит», «неаллергическая бронхиальная астма, легкое персистирующее течение», на фоне приема ингаляционных глюкокортикостероидов улучшения не наступает – кашель сохраняется. Другие причины: патология ЛОР-органов, прием иАПФ, исключены. В таком случае следующим этапом диагностики является посещение врача-гастроэнтеролога.

Как было сказано выше, диагностировать ГЭРБ и доказать связь кашля с рефлюксом часто становится непростой задачей. Первый шаг – эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). При эндоскопии могут отмечаться признаки ГЭРБ различной степени выраженности. В их число входят гиперемия и рыхлость слизистой оболочки пищевода, эрозии и язвы (эрозивный эзофагит различной степени тяжести с А по D степень в зависимости от площади поражения), наличие экссудата, наложений фибрина или признаков кровотечения [3]. Однако, согласно Лионскому консенсусу 2018 года, достоверно верифицировать диагноз ГЭРБ позволяют лишь следующие эндоскопические находки: эрозивный эзофагит С и D степени (Los Angeles), пептическая структура пищевода, пищевод Барретта длиной более 1 см. Указанные критерии встречаются менее чем у 10% пациентов с клиническими проявлениями ГЭРБ [10]. Таким образом, ЭГДС не позволяет полностью исключить ГЭРБ, но помогает выявить достоверные критерии ГЭРБ и ее осложнения, имеющие место на «запущенных» стадиях, а также исключить другие заболевания. Стоит отметить, что такие эндоскопические заключения, как «недостаточность кардии» или «халазия», означающие несостоятельность нижнего пищеводного сфинктера, не несут диагностической значимости, так как раскрытие кардии может быть рефлексорным ответом на

введение эндоскопа в пищевод. Что касается биопсии пищевода, то данные гистологического исследования пищевода являются лишь вспомогательными признаками ГЭРБ.

Вторым шагом на пути диагностики рефлюкс-ассоциированного кашля является суточная рН-метрия пищевода. В ходе исследования определяют количество кислых рефлюксов (с  $\text{pH} < 4$ ) за сутки (number of reflux episodes, NRE), время закисления пищевода (acid exposure time, АЕТ), а также устанавливается связь симптомов с рефлюксом. АЕТ – это процент времени, в течение которого в нижней части пищевода на уровне 5 см выше верхней границы нижнего пищеводного сфинктера (НПС)  $\text{pH} < 4$ . Это наиболее значимое отличие между патологическим и физиологическим рефлюксами. Этот показатель не зависит от того, были ли эпизоды редкими, но продолжительными или, наоборот, короткими, но частыми.

Однако, при суточной рН-метрии возможно выявление лишь кислых гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР), тогда как слабокислые ( $4 < \text{pH} < 7$ ) и слабощелочные ( $\text{pH} > 7$ ) рефлюксы также могут быть причиной симптомов. Именно поэтому, в настоящее время «золотым стандартом» диагностики ГЭРБ, в частности, рефлюкс-ассоциированного кашля, является суточная рН-импедансометрия пищевода. Импедансометрия пищевода – метод регистрации жидких и газовых рефлюксов, основанный на измерении сопротивления (импеданса), которое оказывает электрическому току содержимое, попадающее в просвет пищевода. Это метод диагностики эпизодов рефлюкса в пищеводе независимо от значения рН рефлюктата, физического состояния (газ, жидкость), а также определения клиренса болюса, попавшего в пищевод во время рефлюкса.

Согласно Лионскому консенсусу, АЕТ, рассчитанный при рН-метрии или рН-импедансометрии, менее 4% рассматривается как определенно нормальное значение, АЕТ более 6% – патологическое. NRE менее 40 в течение 24 часов считается нормальным, более 80 – патологическим. Промежуточные значения как АЕТ, так и NRE неубедительны для диагностики ГЭРБ, если рассматривать их отдельно. Кроме того, важным аспектом, подчеркиваемым Лионским консенсусом, является временная связь между рефлюксом и симптомами, зарегистрированными во время исследования. Только симптомы, которым предшествовал эпизод рефлюкса в предыдущие 2 минуты, считаются связанными с ГЭР. Широко используются два критерия: индекс симптомов (symptom index, SI) и вероятность ассоциации симптомов с рефлюксом (symptom association probability, SAP). SI – это процент симптомов, которым предшествовал рефлюкс, в то время как SAP является мерой вероятности и рассчитывается сложным статистическим методом. SI более 50% и SAP более 95% говорят о высокой связи симптомов с рефлюксом. Кроме того, оба индекса предсказывают успех как медикаментозной, так и хирургической терапии [11].

Стоит отметить, что всем пациентам перед проведением зондовых методов (ЭГДС, суточная рН-метрия, суточная рН-импедансометрия) необходимо исследовать анализы крови на вирусные гепатиты В и С (антитела к HCV, HBsAg), ВИЧ, сифилис.

Данные, полученные при манометрии пищевода высокого разрешения – гипотензивный НПС, хиатальная грыжа, ослабленная перистальтика пищевода, используется только как вспомогательные доказательства ГЭРБ [11].

Такие исследования, как определение пепсина и желчи в слюне, измерение рН в слюне и бронхоальвеолярной промывной жидкости в настоящее время не применяются в клинической практике.

В связи с недоступностью рН-метрии и рН-импедансометрии в ряде регионов Российской Федерации, врачи-терапевты, врачи-гастроэнтерологи нередко прибегают к пробной терапии антисекреторными препаратами – ингибиторами протонной помпы (ИПП). Однако, положительный тест с ИПП не приравнивается к диагнозу ГЭРБ. В среднем 69% пациентов с эзофагитом, 49% пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью и 35% пациентов с нормальной эндоскопической картиной отмечают облегчение симптомов на фоне применения ИПП, что связано с изменением кислотообразования. У пациентов с изжогой в качестве диагностического ИПП-тест имеет чувствительность 71% и специфичность только 44% по сравнению с данными рН-метрии или ЭГДС. При внепищеводных проявлениях, в частности кашле, показатели ответа на прием ИПП намного ниже, чем при изжоге, что уменьшает возможности этого подхода к диагностике. Существует также зависимость результатов ответа на терапию от дозировки препарата и продолжительности теста. Этот подход, несомненно, ведет к гипердиагностике ГЭРБ и злоупотреблению ИПП [8].

### **Лечение пациентов с рефлюкс-ассоциированным кашлем**

На сегодняшний день наиболее эффективными препаратами в лечении ГЭРБ, в том числе ее внепищеводных проявлений, являются ИПП, которые подавляют активность фермента  $\text{H}^+, \text{K}^+$ -

АТФазы, находящегося на апикальной мембране париетальных клеток желудка и осуществляющего последний этап синтеза соляной кислоты, тем самым эффективно контролируют уровень рН в нижней трети пищевода, поэтому выраженность симптомов быстро уменьшается, и они исчезают у пациентов как с эрозивным эзофагитом, так и неэрозивной рефлюксной болезнью. При смешанном рефлюксе (кислый с желчным компонентом) ИПП оказывают клинический эффект не только вследствие подавления собственно кислотопродукции, но и за счет уменьшения общего объема желудочного секрета, что ведет к уменьшению объема рефлюктата. Однако повышение доз ИПП с целью купирования симптоматики в таком случае не показано. Длительность лечения ИПП составляет не менее 4–8 недель, после чего назначается поддерживающая терапия [3].

В комбинации с ИПП могут использоваться прокинетики, механизм действия которых заключается в повышении тонуса нижнего пищеводного сфинктера и ускорения эвакуации из желудка. Метаанализ 12 рандомизированных контролируемых исследований, посвященных применению прокинетиков при ГЭРБ и включавших 2403 пациента, показал, что добавление прокинетиков к ИПП способствовало более существенному уменьшению выраженности клинических симптомов и числа эпизодов рефлюкса [3].

Антациды и алгинаты могут применяться как в качестве «скорой помощи» редкой изжоги, не сопровождающейся развитием эзофагита, так и в схемах комплексной терапии ГЭРБ для быстрого устранения симптомов.

В 2020 г. в клинические рекомендации по лечению ГЭРБ была введена новая терапевтическая группа – эзофагопротекторы, имеющие в своем составе гиалуроновую кислоту и хондроитина сульфат [2]. Исследование Кучерявого Ю.А. и соавторов 2022 г. в крупной популяции пациентов с внепищеводной симптоматикой ГЭРБ (n=546) продемонстрировало, что добавление эзофагопротектора к стандартной терапии ГЭРБ способствует достоверному регрессу как пищеводной, так и внепищеводной симптоматики, а также снижению потребности в приеме антацидных препаратов [5].

Кроме того, при рефлюкс-ассоциированном кашле необходимо дать пациенту рекомендации по изменению образа жизни: снижение массы тела при ее избытке, отказ от курения, избегание ситуаций, повышающих внутрибрюшное давление (ношение тугих поясов, бандажей, поднятие тяжестей, работа, сопряженная с наклоном вперед и т.д.). Рекомендуется не переедать, не ложиться после еды, прекращать прием пищи за 2 часа до сна, избегать употребления томатов, кислых фруктовых соков, продуктов, усиливающих газообразование, жирной пищи, шоколада, кофе, максимально ограничить употребление алкоголя, очень горячей или холодной еды, а также газированных напитков [3].

## Заключение

Хронический кашель неясного генеза может оказаться внепищеводным проявлением ГЭРБ. Об этом необходимо помнить врачам-терапевтам, врачам-пульмонологам на этапе дифференциальной диагностики. Отсутствие признаков поражения пищевода при ЭГДС не исключает диагноз. Суточная рН-импедансометрия в ряде случаев помогает диагностировать ГЭРБ и выявить связь эпизодов кашля с гастроэзофагеальным рефлюксом.

## Литература (references)

1. Абросимов В.Н., Пономарева И.Б., Низов А.А., Солодун М.В. О респираторных проявлениях гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Терапевтический архив. – 2018. – Т.90, №8. – С. 131-136. [Abrosimov V.N., Ponomareva I.B., Nizov A.A., Solodun M.V. *Terapevticheskii arkhiv*. Therapeutic archive. – 2018. – V.90, N8. – P. 131-136. (in Russian)]
2. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Лишук Н.Б. Альфазокс – инновационное медицинское изделие с доказанным эзофагопротективным потенциалом // Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum. – 2019. – №2. – С. 17-23. [Bakulina N.V., Tikhonov S.V., Lishchuk N.B. *Gastroenterologiya. Khirurgiya. Intensivnaya terapiya. Consilium Medicum*. Gastroenterology. Surgery. Intensive care. Consilium Medicum – 2019. – N2. – P. 17-23. (in Russian)]
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т.30, №4. – С. 70-97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. i dr. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2020. – V.30, N4. – P. 70-97. (In Russian)]
4. Костюкевич О.И., Рылова А.К., Рылова Н.В. и др. Внепищеводные маски гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – Т.2, №7. – С. 76-81. [Kostyukevich O.I., Rilova A.K., Rilova N.V. i dr. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie* RMJ. Medical Review. – 2018. – V.2, N7. – P. 76-81. (in Russian)]
  5. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Лобанова Е.Г., Шефер Д.И. Эффективность эзофагопротектора в лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: систематический обзор. // Медицинский Совет. – 2022. – №15. – С. 20-26. [Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyu Yu.A., Lobanova E.G., Shefer D.I. *Meditsinskiy sovet*. Medical Council. – 2022. – N15. – P. 20-26. (in Russian)]
  6. Овсянников Е.С., Семенкова Г.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как причина хронического кашля // Consilium Medicum. – 2004. – Т.6, № 10. – С. 728-730 [Ovsyannikov E.S., Semenkova G.G. *Consilium Medicum*. – 2004. – V.6, N10. – P. 728-730. (in Russian)]
  7. Федорова С.О., Козлова Н.М. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ассоциированная с заболеваниями респираторного тракта // Acta biomedica scientific. – 2018. – Т.3, №3. – С. 103-107 [Fedorova S.O., Kozlova N.M. *Acta biomedica scientific*. – 2018. – V.3, N3. – P. 103-107. (in Russian)]
  8. Щербинина М.Б., Патратий М.В. Лионский консенсус: оценка возможностей современной диагностики ГЭРБ // Гастроэнтерология. Гепатология. Колопроктология. – 2018. – № 2. – С. 18-19 [Shcherbinina M. B., Patratiy M. V. *Gastroenterologiya. Gepatologiya. Koloproktologiya*. Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology. – 2018. – №2. – P. 18-19. (in Russian)]
  9. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // Gut. – 2014. – V.63, N6. – P. 871-880.
  10. Ghisa M., Barberio B., Savarino V., Elisa Marabotto, Ribolsi M., Bodini G., Zingone F., Frazzoni M., and Savarino E. The Lyon Consensus: Does it differ from the previous ones? // Journal of Neurogastroenterology and Motility. – 2020. – V.26, N3. – P. 311-321.
  11. Gyawali C.P., Kahrilas P.J., Savarino E., et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus // Gut. – 2018. – V.67. – P.1351-1362.
  12. Vakil N., van Zanden S., Kahrilas P. et al. The Monreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // American journal of gastroenterology. – 2006. – V.101. – P. 1900-1920.

### Информация об авторах

*Шадрина Наталья Евгеньевна* – ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-терапевт гастроэнтерологического отделения ОГБУЗ «Клиническая больница №1». E-mail: n.shadrina05@gmail.com

*Вольская Ольга Сергеевна* – студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olgavolskaya01@gmail.com

*Тучков Иван Александрович* – студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России E-mail: tvanik@mail.ru

*Честных Валерия Алексеевна* – студентка 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: chestnykhv@bk.ru

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

*Пунин Александр Алексеевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 001e316@mail.ru

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

Поступила 09.03.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 616-006.04

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.20 EDN: JMWQSP

**ИЗУЧЕНИЕ АКТУАЛЬНЫХ АСПЕКТОВ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ НА ОСНОВЕ ОЦЕНОК КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПРОВОДИМЫХ С УЧАСТИЕМ ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНОЙ ВОЗРАСТНОЙ КАТЕГОРИИ**

© Волк Т.Г., Громова М.А., Краев К.И.

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

**Цель.** Представить общие сведения о диффузной В-крупноклеточной лимфоме, современных подходах к диагностике и целенаправленной терапии.

**Методика.** Представлены данные из открытых источников информации.

**Результаты.** Существует множество различных типов В-клеточных лимфом. Из их числа наиболее агрессивной считается диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ). При данном типе опухолевые клетки находятся во всех областях лимфатического узла, то есть располагаются диффузно, поэтому лимфома носит название «диффузной». Эффективность выявления ДВКЛ затрудняет тот факт, что часто пациенты не обращают внимания на увеличенные лимфатические узлы, незначительный подъем температуры, похудание, вследствие чего лечение начинается несвоевременно, когда заболевание значительно прогрессирует.

**Заключение.** В медицинской практике диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВКЛ) считают наиболее злокачественным типом из всех известных лимфом, характеризующимся выживаемостью при отсутствии лечения в среднем около года. Темп, определяющий развитие и рост заболевания, носит агрессивный характер. Основа лечения ДВКЛ заключается в схеме иммунохимиотерапии, так называемой R-СНОР, в которую входят циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон с добавлением противоопухолевого средства, относящегося к группе моноклональных антител – ритуксимаба. Однако для отдельных категорий пациентов (пожилых и очень пожилых людей, а также пациентов с высокоагрессивной формой заболевания) клинический эффект от терапии по-прежнему остается неудовлетворительным, несмотря на очевидное положительное улучшение показателей выживаемости среди больных. Таким образом, дальнейшее изучение методов диагностики и лечения ДВКЛ имеет важное медицинское и социальное значение. В статье приводятся общие сведения о диффузной В-крупноклеточной лимфоме, современных подходах к диагностике и целенаправленной терапии, а также определяется основная проблематика заболевания в клинической практике.

**Ключевые слова:** стадирование; ДВКЛ; лечение первой линии; диагностика; R-СНОР; рецидивирующее заболевание; преднизолон; опухолевые клетки; химиотерапия; последующее наблюдение

**STUDY OF TOPICAL ASPECTS OF TREATMENT AND DIAGNOSIS OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA BASED ON ASSESSMENTS OF CLINICAL STUDIES CONDUCTED WITH THE PARTICIPATION OF PATIENTS OF DIFFERENT AGE CATEGORIES**

Volk T.G., Gromova M.A., Kraev K.I.

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

**Objective.** To present general information on diffuse B-large cell lymphoma, modern approaches to diagnosis and targeted therapy.

**Methods.** Data from open sources of information are presented.

**Results.** There are many different types of B-cell lymphomas. Diffuse B-large cell lymphoma is considered the most aggressive. In this type tumor cells are located in all areas of the lymph node, that is, diffusely, so the lymphoma is called "diffuse". The effectiveness of the detection of diffuse B-large cell lymphoma is complicated by the fact that patients often do not pay attention to enlarged lymph nodes, a slight rise in temperature, weight loss, as a result of which treatment begins untimely when the disease progresses significantly.

**Conclusion.** In medical practice, diffuse B-large cell lymphoma is considered the most malignant type of all known lymphomas, characterized by survival in the absence of treatment for an average of about a year. The rate that determines the development and growth of the disease is aggressive. The basis of the treatment of the lymphoma is the immunochemotherapy scheme, the so-called R-CHOP, which includes cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone with the addition of an antitumor agent belonging to the group of monoclonal antibodies - rituximab. However, for certain categories of patients (elderly and very elderly people, as well as patients with a highly aggressive form of the disease), the clinical effect of therapy remains unsatisfactory, despite the obvious positive improvement in survival rates among patients. Thus, further study of the methods of diagnosis and treatment of the lymphoma has important medical and social significance. The article provides general information about diffuse B-large cell lymphoma, modern approaches to diagnosis and targeted therapy, and also defines the main problems of the disease in clinical practice.

*Keywords:* Staging; DLBCL; first-line treatment; diagnosis; R-CHOP; recurrent disease; prednisone; tumor cells; chemotherapy; follow-up

## Введение

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВКЛ) является наиболее часто встречающейся лимфомой, на долю которой, по оценкам специалистов, приходится 35% всех случаев лимфом во всем мире. На западе почти 90% агрессивных зрелых В-клеточных лимфом идентифицируются как ДВКЛ – гетерогенное заболевание, имеющее сложную классификацию, которое при отсутствии должного лечения принимает агрессивное и фатальное клиническое течение. В большинстве своем у пациентов наблюдается узловое или экстранодальное заболевание, проявляющееся быстрым ростом опухоли и симптомами, характерными для той или иной ее локализации. [2]

Схема химиотерапии CHOP (аббревиатура, являющееся общепринятой в онкогематологии, для обозначения одного из режимов химиотерапии, включающей доксорубин, циклофосфамид, винкристин и преднизолон) в течение последних двадцати лет представляла собой «золотой стандарт» лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы. В настоящее время степень клинических показателей имеет лучшие результаты за счет нового терапевтического подхода, при котором стандартная химиотерапия CHOP стала использоваться в комбинации с противоопухолевым препаратом из группы моноклональных антител – ритуксимабом (R) - по схеме R-CHOP.

Тем не менее из-за высокой молекулярно-биологической гетерогенности ДВКЛ ее диагностика, прогноз и лечение до сих пор остаются затруднительными, несмотря на успехи, связанные с молекулярным профилированием лимфомы и вопросами ее классификации. Помимо этого, проблема терапии данного вида лимфомы усугубляется также возрастным показателем пациентов: половина, имеющая диагноз ДВКЛ, старше шестидесяти лет. Таким образом, важно поддерживать баланс между степенью переносимости и эффективностью лечения. Однако необходимо учитывать, что продолжает оставаться нерешенным определенный пласт вопросов в отношении этиопатологии и лечения данного заболевания.

Цель обзора – рассмотрение отдельных вопросов, которые ключевым образом влияют на клиническую практику в отношении диагностики, режимов химиотерапии и дальнейшего ведения пациентов разной возрастной категории с диффузной В-крупноклеточной лимфомой.

## Диагностика и стадирование

В-клеточная лимфома является злокачественной клеточной пролиферацией, которая образуется на различных стадиях процесса нормального развития В-клеток, происходящих в первичных лимфоидных органах и вторичных лимфоидных тканях или в различных нелимфоидных участках [10]. ДВКЛ является значительным В-лимфоидно-клеточным новообразованием, имеющим диффузный характер роста и состоящим преимущественно из крупных В-лимфоцитов, ядра которых чаще всего превышают стандартные ядра макрофагов или имеют размеры вдвое больше, чем ядра обычных лимфоцитов (рис. 1). [11]. В результате проведенных клинических, биологических и морфологических исследований было определено многообразие морфологических вариантов, фенотипических и молекулярных подгрупп, клинико-патологических образований диффузной В-крупноклеточной лимфомы. Особенность ДВКЛ

заключается в ее чрезвычайной молекулярно-биологической гетерогенности. В связи с этим и сегодня существует проблема классификации данного вида заболевания.

Актуальные данные в отношении ДВКЛ приведены на Объединенном VI Конгрессе гематологов России и III Конгрессе трансфузиологов (21 апреля 2022 г., Москва). На симпозиуме, который был посвящен диффузной В-крупноклеточной лимфоме, отмечена проблема ее классификации. Речь шла о многообразии и крайне затруднительной дифференциальной диагностике ДВКЛ, требующей использования разных современных методик, что наглядно продемонстрировано на клинических примерах [8].

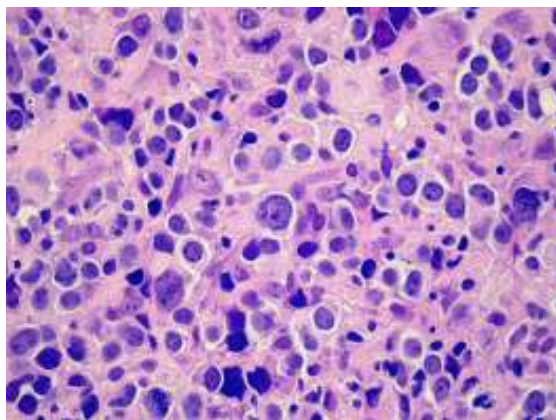


Рис. 1. Типичный морфологический вид ДВКЛ

Так, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) делит ДВКЛ на подтипы на основе клинических, морфологических, иммунологических и генетических особенностей. По данным ВОЗ, существует три основных морфологических варианта: центробластический, иммунобластический и анапластический. Каждый имеет свои характерные цитологические параметры, причем иммунобластический вариант ассоциируется с наихудшим прогнозом. Также следует отметить проблему идентификации иммунобластических вариантов, которая часто не поддается воспроизведению. [5] В подавляющем большинстве случаев (95%) при ДВКЛ происходит экспрессия рап-В-клеточных маркеров, например, CD20, а присутствие фенотипических маркеров FoxP1 и Циклин Е у иммунокомпетентных пациентов часто связано с неблагоприятным исходом. Прогностическое значение экспрессии Vcl-2 было отменено включением ритуксимаба в стандартные терапевтические схемы.

Ключевой фактор в патогенезе диффузной В-крупноклеточной лимфомы заключен в поэтапном образовании соматических мутаций, таких как хромосомные транслокации, которые способны вовлекать в процесс и онкогены, и так называемые промоторные области генов иммуноглобулинов. Так, при ДВКЛ чаще всего перестраиваются гены BCL6 (>30% случаев), BCL2 (около 20% случаев) и C-MYC (5-10% случаев), а локальные соматические мутации в других аллелях, включая CARD11, A20 и TNFRSF11A, которые, в свою очередь, способны активировать путь NF-κB, замечены в 10-20% случаев. Отмечается, что ДВКЛ, имеющая перестройку гена C-MYC (рис. 2), обладает наихудшим вариантом прогноза, что усугубляется плохим реагированием на лечение моноклональными антителами с CHOP (R-CHOP), поэтому у половины таких пациентов наблюдаются ранние рецидивы или прогрессирования заболевания [3].

Профилирование экспрессии генов делит ДВКЛ на три молекулярных подтипа: ДВКЛ, похожий на В-клетки зародышевого центра (GCB), ДВКЛ активированный В-клеточноподобный (ABC) и первичная В-клеточная лимфома средостения (PMBL). Случаи, подобные GCB, ассоциированы с лучшим прогнозом и хорошо поддаются лечению этопозидом и ритуксимабом, тогда как ABC-подобные случаи имеют худший прогноз, однако обладают положительными «перспективами» терапии в результате добавления бортезомиба и ритуксимаба к схеме, подобной CHOP [9].

Следует отметить, что данные об экспрессии генов не отражают всех биологических параметров, влияющих на диагностику ДВКЛ и ответ на терапию. Попытки фенотипической стратификации заболевания не привели к надежной классификации ДВКЛ на подтипы GCB и ABC, оставляя генопрофилирование в качестве текущего «золотого стандарта» тестирования.



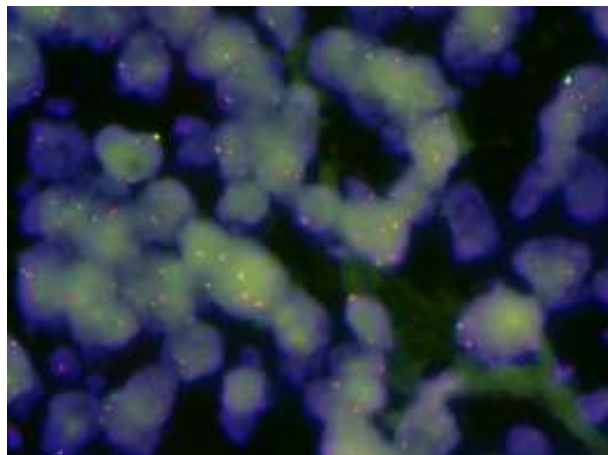


Рис. 2. Перестройка гена С-МУС, продемонстрированная «разрывом на части»

Важную роль в прогнозе ДВКЛ имеют клинические параметры, включающие в себя стадию заболевания, возрастной статус пациента, показатель ЛДГ (лактатдегидрогеназа) в сыворотке крови, уровень работоспособности и экстранодальной вовлеченности, которые являются основой IPI (международный прогностический Индекс). Стоит отметить, что прогностическая ценность IPI независима от молекулярного подтипа лимфомы. На этапе составления режима терапии ожидаемых результатов aaIPI (скорректированный по возрасту IPI) имеет широкое применение при ведении пожилых больных с ДВКЛ и содержит три важных прогностических фактора: состояние здоровья, стадию заболевания и уровень ЛДГ [6].

В настоящее время единственный достоверный диагноз ДВКЛ ставится с помощью тканевого гистопатологического исследования. Там, где это возможно, предпочтение отдается не пункционной, а эксцизионной биопсии, которая обеспечивает достаточное количество ткани для морфологического и молекулярного анализа. Действующие руководящие принципы ESMO (аббревиатура для обозначения некоммерческой профессиональной организации «Европейское общество медицинской онкологии») также подчеркивают важность получения достаточного количества материала.

Как только диагноз установлен, пациент проходит поэтапное обследование: сбор анамнеза, физикальный осмотр, биохимический анализ крови, включая уровень ЛДГ и мочевой кислоты. Также пациентам рекомендуется обследование на гепатиты В и С, ВИЧ и электрофорез белка. При положительном результате на гепатит В (поверхностный HBsAg или основной анти-HBc), рассматривается профилактическая терапия противовирусными средствами во время проведения лечения иммунохимиопрепаратами и через несколько месяцев после них, содержащих специфические антитела к В-клеткам. Данная схема лечения необходима вследствие неизбежной реактивации гепатита [4].

Методы визуализации, обычно используемые для постановки диагноза до начала терапии, включают компьютерную томографию с контрастированием и позитронно-эмиссионную томографию с 18F-фтордезоксиглюкозой (18FDG-ПЭТ). Согласно предписаниям ESMO, у пациентов, для которых по каким-либо причинам невозможно провести полный объем исследований, необходимо произвести компьютерную томографию грудной клетки и брюшной полости, а также настоятельно рекомендовать использование ПЭТ-сканирования для более точного определения степени заболевания [5].

### Лечение первой линии

При отсутствии лечения медиана выживаемости ДВКЛ составляет менее 1 года. До эры ритуксимаба схемы химиотерапии на основе антрациклинов наряду с облучением в открытом поле составляли основу лечения [7]. Введение химерного моноклонального антитела к CD20 десять лет назад стало важной вехой в лечении В-клеточных лимфом, включая ДВКЛ, что значительно повысило показатель выживаемости без прогрессирования (PFS) и общую выживаемость (OS).

Лечение молодого контингента пациентов в возрасте от 18 до 60 лет классифицируется, согласно шкале aaIPI, в зависимости от степени риска. Если у пациента имеется не более одного фактора риска, то он получает 6-8 циклов введения R-CHOP-21 (схема лечения R-CHOP с интервалом



введения 21 день), что в настоящее время является основой большинства режимов химиотерапии. Но многие онкологи используют схему лечения R-CHOP-14 (схема лечения R-CHOP с интервалом введения 14 дней), применявшуюся в исследовании RICOVER-60. Обоснованием этому является отсутствие разницы в терапевтическом индексе между режимами и значительное уменьшение времени лечения пациентов с R-CHOP-14 (три по сравнению с пятью месяцами).

Исследование MInT одно из первых продемонстрировало преимущества ритуксимаба в сочетании с химиотерапией CHOP (схема R-CHOP). Для исследования были отобраны 824 пациента, возраст которых от 18 до 60 лет, при условии отсутствия или наличия не более одного фактора риска, согласно шкале aaPI. Эти лица случайным образом были разделены на группы с 6 циклами химиотерапии CHOP или CHOPlike, но у одних пациентов режим был дополнен ритуксимабом, а у других нет. У всех лечение дополнялось лучевой терапией объемных и экстранодальных участков. В результате исследования выяснилось, что у более молодых пациентов включение ритуксимаба (по схеме R-CHOP) обеспечивало значительные преимущества в выживаемости в отношении EFS (бессобытийная выживаемость) и OS по сравнению с химиотерапией без ритуксимаба (по схеме CHOP). Пациенты с впервые диагностированным ДВКЛ имели хороший прогноз для жизни благодаря включению в комплекс химиотерапии ритуксимаба [12]. В недавнем обновлении MInT отмечено улучшение PFS (79,9% по сравнению с 63,8%) и OS (89,8% против 80%), показатели сохранились после медианы наблюдения 70 месяцев.

В результате длительного и всестороннего анализа выяснилось, что, помимо применения ритуксимаба, на EFS, PFS и OS также оказывают влияние показатели aaPI и наличие объемного образования. В связи с этим пациентов с хорошим прогнозом можно условно разделить на две группы: лица с очень благоприятным прогнозом (пациенты без объемного заболевания, имеющие оценку по шкале aaPI, равную 0) и лица с менее благоприятным прогнозом (имеющие объемное заболевание и/или оценку по шкале aaPI, равную 1).

Немецкой группой (DSHNHL) по изучению неходжкинской лимфомы (НЛ) высокой степени тяжести было проведено исследование FLYER (DSHNHL-2004-2), целью которого стала «модернизация» схемы лечения CHOP. В исследование включено 1399 больных с НЛ, разделенных на 4 группы. Исследовательской группой DSHNHL проверялось, возможно ли снизить дозу для молодого контингента пациентов с самым благоприятным прогнозом для уменьшения токсичности, при этом не затронув эффективность лечения. Проводился сравнительный анализ четырех и шести циклов химиотерапии CHOP-21 с шестью применениями ритуксимаба в каждой группе. Итоги данного исследования будут дополнены другим, не менее важным исследованием UNFOLDER (DSHNHL-2004-3), изучавшим применение режима R-CHOP-14 в высоких дозировках с целью повышения эффективности терапии в сравнении со стандартным режимом R-CHOP-21 в подгруппе с менее благоприятным прогнозом [12].

Французской группой по изучению методов лечения лимфомных пациентов старшего возраста - GELA – в проведенном исследовании LNH03-2B выполнено сравнение интенсивного режима ACVBP (усиленная классическая химиотерапия, которая включает доксорубин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин и преднизолон) в комбинации с 8 циклами ритуксимаба и стандартной схемы с 8 циклами химиотерапии R-CHOP-21 у пациентов молодой группы с ДВКЛ, которые имели оценку по шкале aaPI, равную единице. Причиной такого исследования послужило наличие ранних результатов, которые продемонстрировали преимущество над одним только CHOP-21 у пациентов с ДВКЛ в эпоху, предшествующую ритуксимабу. По сравнению с пациентами в группе R-CHOP-21, у пациентов, получавших R-ACVBP (режим химиотерапии, включающий ритуксимаб в комбинации с доксорубицином, циклофосфамидом, винкристином, блеомицином и преднизолоном), значительно улучшился трехлетний EFS (80,9% против 66,7%,  $p = 0,0035$ ), PFS (86,8% против 73,4%,  $p = 0,0015$ ) и OS (92,2% против 83,8%,  $p = 0,0071$ ). [11] Однако режим ACVBP был связан с большей токсичностью, особенно с гематологическими осложнениями 3-4 степени тяжести. Долгосрочным результатам этого исследования является оценка соотношения риска и пользы R-ACVBP по сравнению с R-CHOP. Хотя прямое сравнение результатов этого исследования с ранее упомянутым исследованием MInT невозможно, тем не менее интересно отметить, что результаты соответствующей подгруппы пациентов с 1 фактором риска в исследовании MInT, получавших при использовании всего шести циклов R-CHOP-21, по-видимому, аналогичен подгруппе, получавшей более интенсивное лечение в группе R-ACVBP, и превосходит стандартную группу с восемью циклами R-CHOP в исследовании GELA.

Два проведенных исследования MInT и GELA, в которых заметен разный подход по поводу включения лучевой терапии в курс лечения, заставляет задуматься о самой ценности лучевой терапии в отношении пациентов с ДВКЛ после полного курса иммунохимиотерапии.

Что касается пациентов старше 60 лет, которые классифицируются как пожилые, то следует отметить, что эта популяция составляет более половины тех, у кого диагностировано агрессивное

заболевание. Исследовательская группа по изучению лимфом у взрослых (GELA) провела исследование, в котором сравнивались восемь циклов R-CHOP с восемью пациентами старше 60 лет и пациентами, принимающими только CHOP каждые 21 день. Так, R-CHOP-21 привел к значительно более высокой частоте полного ответа (76% против 63% только для CHOP;  $P = 0,0005$ ) и двухлетней частоте OS (70% против 57% только для CHOP;  $P = 0,007$ ). Эти выводы были подтверждены результатами пятилетнего и десятилетнего наблюдения, которые показали статистически значимые преимущества R-CHOP в отношении PFS, OS, EFS, DFS (DFS - выживаемость без рецидива;  $P = 0,00001$ ,  $P = 0,0073$ ,  $P = 0,00002$ ,  $P = 0,00031$  соответственно). Выводы GELA были независимо подтверждены в исследовании E4494, проведенном американской Intergroup [11].

Результаты исследования RICOVER-60 добавили новую информацию о режиме дозирования R-CHOP. Исследование было основано на двухфакторной схеме, в которой сравнивались шесть и восемь циклов CHOP-14 с восемью циклами CHOP-14, дополненными ритуксимабом, у пациентов в возрасте от 60 до 80 лет [11]. Все пациенты получали поддержку рекомбинантным гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF). Предполагалось, что схема лечения с высокой дозировкой может улучшить результаты, в том числе у пациентов с плохим прогнозом.

Так, схема лечения «6xR-CHOP-14 + 2R» (6 циклов R-CHOP-14 с интервалами в 14 дней, далее 2 цикла – ритуксимаб) оказалась значительно эффективнее относительно показателей EFS, PFS, OS в сравнении со схемой «6xCHOP-14» (6 циклов CHOP-14), а применение 8 циклов CHOP-14 не оказало существенного преимущества.

Важный аспект изучения схем лечения ДВКЛ в исследовании RICOVER-60 связан с высоким уровнем соблюдения режима дозирования ( $\geq 98\%$  и  $\geq 95\%$  медианы относительной дозы в схемах лечения с 6-ю и 8-ю циклами соответственно). С введением подготовительной фазы терапии (винкристин – 1 мг однократно, преднизолон – 100 мг ежедневно за 1 неделю до 1-го цикла CHOP) в значительной степени был минимизирован побочный эффект 1-го цикла и синдром лизиса опухоли, что позволило успешно завершить терапию у большинства пациентов. Хотя исследование RICOVER-60 было основано на дозированном режиме R-CHOP, превосходство R-CHOP-14 по сравнению со стандартным режимом R-CHOP-21 все еще не имеет официальной клинической оценки. Удивительно, но данные Британского исследования NCRI не указывают на превосходство R-CHOP с высокой плотностью дозы. Результаты этого исследования не показали различий ни в частоте полного или суммарного ответа, ни в безрезультатной и общей выживаемости. Следует отметить, что это исследование не ограничивалось пациентами в возрасте от 60 до 80 лет; около половины пациентов были более молодыми – в возрасте от 18 до 60 лет. Аналогичным образом недавно представленный второй промежуточный анализ исследования LNH03-6B не подтвердил гипотезу о более высокой эффективности R-CHOP-14 с плотной дозировкой по сравнению с R-CHOP-21 в отношении EFS, PFS и OS.

Прежде чем устанавливать предпочтительный режим дозирования, необходимо длительное наблюдение. На данный момент оба R-CHOP-14 и R-CHOP-21 остаются предпочтительными в качестве стандартной терапии для пациентов старше 60 лет.

Фактические данные исследований свидетельствуют о том, что существует потенциал для улучшения клинических исходов за счет дальнейшего использования дозы ритуксимаба. В исследовании RICOVER-60, на основании фармакокинетических данных, было получено заключение о достаточно медленном повышении уровня препарата в сыворотке крови. Достижение плато происходило после 5-6 приема. Исследование DENSE-R-UP-CHOP14 проводило изучение эффекта, связанного с комбинацией 4-х дополнительных применений ритуксимаба в первые три недели и стандартной схемы «8 циклов – ритуксимаб, 6 циклов - CHOP-14». В целом, ритуксимаб применяется 12 раз. Оценочно ожидается результат с более высоким немедленным уровнем препарата в сыворотке крови и более высокой частотой полного ответа. Однако данные выводы еще не опубликованы и требуют подтверждения независимой экспертизой.

Интересно, что пол (мужской, женский), по-видимому, имеет значение при лечении пациентов с ДВКЛ: у пациентов мужского пола уровень ритуксимаба в сыворотке крови ниже, а трехлетний период наблюдения – хуже (PFS - относительный риск прогрессирования 1,6;  $P = 0,004$ ) по сравнению с пациентками женского пола. В настоящее время в исследовании DENSE-R-UP-CHOP14 продолжается изучение вопроса, касающегося уровня данного препарата в сыворотке крови у двух гендеров. Так, предлагается назначать ритуксимаб: женщинам в дозировке 375 мг/м<sup>2</sup>, мужчинам – 500 мг/м<sup>2</sup>.

Большая часть клинических исследований, связанных с изучением эффективности получаемой терапии при ДВКЛ, проводилась в группе пожилых пациентов, но при этом не предусматривала

категорию очень пожилых больных (старше восьмидесяти лет), информация о лечении которых является неоднозначной. Однако в более ранних исследованиях, при анализе проводимой терапии среди больных старше 80 лет, отмечается, что применение СНОР в комбинации с ритуксимабом в сниженной дозе (R-miniСНОР) создавало достаточный баланс между эффектом от терапии и токсичностью. Так, лечение R-miniСНОР показало хороший клинический результат, при котором двухлетняя выживаемость пациентов старше 80 лет достигла 59 процентов.

Единственным фактором, влияющим на общую выживаемость (OS), была концентрация альбумина в сыворотке крови  $\leq 35$  г/л (отношение рисков 3,2, 95% ДИ 1,4-7,1;  $P = 0.0053$ ). Хороший профиль переносимости позволил большинству пациентов завершить запланированное лечение и обеспечил поддержание применения режима химиотерапии с пониженной дозой у пациентов очень пожилого возраста (старше 80 лет). Потенциал достижения излечения от болезни по-прежнему является приемлемым вариантом для этой подгруппы пациентов, поэтому следует рассмотреть возможность применения схемы, основанной на R-СНОР, у пожилых пациентов с хорошей работоспособностью. Для пожилых пациентов, не имеющих права на терапию R-СНОР, предварительные исследования альтернативных методов лечения с химиотерапией (бендамустином) и ритуксимабом также показали многообещающие результаты. Однако для закрепления и подтверждения результатов подобных исследований необходимо участие большего числа пациентов.

## Заключение

Особенность заболевания ДВКЛ заключается в ее чрезвычайной молекулярно-биологической гетерогенности. В связи с этим и сегодня существует проблема классификации данного вида заболевания. Многообразие форм ДВКЛ делает крайне затруднительной ее дифференциальную диагностику и требует использования разных современных методик.

Будущие улучшения клинических исходов зависят от более глубокого понимания патогенеза ДВКЛ. Действительно, разная степень чувствительности у пациентов, имеющих одну и ту же стадию заболевания, к одной и той же схеме лечения определяет тот факт, что существуют моменты, обуславливающие дополнительные параметры, связанные с реакцией на терапию, которые не учитываются в существующей системе классификации. Применение новых комбинаций антител, имеющих улучшенную биологическую активность, или новых лекарственных средств, действующих в комбинации с R-СНОР-подобной схемой, может быть направлено на «борьбу» с высокостепенными опухолевыми клетками, которые свойственны заболеваниям высокого риска. Критерии, связанные с такими дополнительными корреляциями, как биологические параметры, терапевтический ответ и клинический исход, должны быть учтены в будущих клинических испытаниях, чтобы биологически обусловленная терапия ДВКЛ получила новый вектор развития.

Введение ритуксимаба в общепринятые схемы химиотерапии, такие как СНОР и АСВВР, стало крупным прорывом, что позволило многим пациентам добиться излечения от заболевания. Дальнейшая перспектива использования ритуксимаба ориентирована на разработку новых режимов дозирования, сохраняя при этом баланс между клиническим статусом пациента и нерешенными проблемами этиопатологии лимфомы.

Благодаря внедрению новых схем лечения с применением ритуксимаба появились возможности повышения эффективности лечения у пожилых и очень пожилых людей, а также у лиц с высоким риском. Перспективы лечения пациентов с ДВКЛ улучшились, за последние десять лет показатели выживаемости почти удвоились. Дальнейшее изучение методов диагностики и лечения ДВКЛ имеет важное медицинское и социальное значение.

## Литература (references)

1. Абелев Г.И. Клиническая онкогематология: руководство для врачей // Онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. – Москва: Медицина, 2007. – Т.2. – С. 724-770. [Abelev G.I. *Onkogematologija* / Pod red. M.A. Volkovoj. Oncohematology / Ed. M. A. Volkova. – Moscow: Medicine, 2007. – V.2. – P. 724-770. (in Russian)]
2. Владимирская Е.Б. Основы кроветворения // Гериатрическая гематология / Под ред. Л.Д. Гриншпун, А.В. Пивник. – Москва: Медиум, 2011. – С. 21-44. [Vladimirskaia E.B. *Geriatricheskaja gematologija* / Pod red. L.D. Grinshpun, A.V. Pivnik. Geriatric hematology / Ed. L.D. Grinshpun, A.V. Pivnik. – Moscow: Medium, 2011. – P. 21-44. (in Russian)]

3. Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Гальцева И.В. Количество ранних CD34+ предшественников костномозгового гемопоэза у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой // Терапевтический Архив. – 2017. – Т.89, №1. – С. 43-48. [Dorohina E.I., Magomedova A.U., Gal'ceva I.V. *Terapevticheskij arhiv*. Therapeutic Archive. – 2017. – V.89, N1. – P. 43-48. (in Russian)]
4. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) // Статистика заболеваний / Под ред. В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – С. 33-115. [Kaprin A.D. *Statistika zaboлеваemosti / Pod red. V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj*. Morbidity statistics / Ed. V.V. Starinskij, G.V. Petrova. – Moscow: P.A. Herzen MNI OI branch of the FSBI "NMIC of Radiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018. – P. 33-115. (in Russian)]
5. Магомедова А.У. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома лимфоидных органов: клинические формы, лечение: Дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2008. – 41 с. [Magomedova A.U. *Diffuznaja V-kрупnokletochnaja limfosarkoma limfoidnyh organov: klinicheskie formy, lechenie* (doctoral dis.). Diffuse B-large cell lymphosarcoma of lymphoid organs: clinical forms, treatment (Doctoral Thesis). – Moscow, 2008. – 41 p. (in Russian)]
6. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний // Российское Общество онкогематологов. – 15.05.23. URL: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy/> [Poddubnaja I.V., Savchenko V.G. *Rossijskoe Obshhestvo onkogematologov*. Russian Oncohematology Society. 15.05.23. URL: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy/> (in Russian)]
7. Поддубная И.В., Паровичникова Е.Н., Каприн А.Д. и др. Агрессивные нефолликулярные лимфомы – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная медиастинальная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта // Клинические рекомендации. – 2021. – С. 56-63. [Poddubnaja I.V., Parovichnikova E.N., Kaprin A.D. i dr. *Klinicheskie rekomendacii*. Clinical recommendations. – 2021. – P. 56-63. (in Russian)]
8. Поддубная И.В. Создавая историю на страницах книги диффузной В-крупноклеточной лимфомы // Современная онкология. – 2022. – Т.24, №2. – С. 150-157. [Poddubnaja I.V. *Sovremennaja onkologija*. Modern oncology. – 2022. – V.24, N2. – P. 150-157. (in Russian)]
9. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 9-17. [Simbircev A.S. *Citokiny i vospalenie*. Cytokines and inflammation. – 2004. – V.1, N1. – P. 9-17. (in Russian)]
10. Юрченко О.В., Пономарева О.В. Гистогенетические варианты диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы: диагностика и лечение // Онкология. – 2013. – Т.15, №1 – С. 55-60. [Jurchenko O.V., Ponomareva O.V. *Onkologija*. Oncology. – 2013. – V.15, N1 – P. 55-60. (in Russian)]
11. Fu K., Weisenburger D.D., Choi W.W. et al. Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell-like and non-germinal center B-cell-like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma // Journal of Clinical Oncology. – 2008. – N26. – P. 4587–4594.
12. Nogai H., Dorken B., Lenz G. Pathogenesis of Non-Hodgkin's Lymphoma // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – N29. – P. 1803-1811.

### Информация об авторах

Татьяна Геннадьевна Волк – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: volk161216@yandex.ru

Громова Мария Александровна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mg98mari@yandex.ru

Краев Кирилл Игоревич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kraevkirill2316@mail.ru

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

Поступила 11.04.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК [616.98:576.858]:616.15-006.6

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.21 EDN: KAGEZD

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОДЕПРЕССИВНЫМ СОСТОЯНИЕМ, ВЫЗВАННЫМ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

© Волк Т.Г., Вдовкина Я.К., Жилина В.А., Тимошкина Т.А.

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

**Цель.** Обобщить и представить материалы о взаимодействии новой коронавирусной инфекции и опухолевых гематологических заболеваний. Осветить вопросы химиотерапии, как фактора, утяжеляющего состояние данных больных.

**Методика.** Поиск релевантной литературы был проведен с сентября 2022 по февраль 2023 г. Для обеспечения наибольшего охвата опубликованных русскоязычных работ по интересующей нас теме были использованы ресурсы Google Академия, разбор клинических случаев, учебные пособия, клинические рекомендации.

**Результаты.** Продемонстрированные данные свидетельствуют о том, что сочетание гемобластозов с коронавирусной инфекцией требует дальнейшего тщательного и углубленного изучения, так как эти больные представляют потенциальную опасность не только для себя, но и для окружающих, являясь своеобразным резервуаром для постоянной мутации вируса.

**Заключение.** В ходе проведенного анализа литературы был подтвержден факт более тяжёлого течения Covid-19 у больных с гемобластозами в сравнении с другими патологиями. У таких больных чаще всего формируются запущенные формы, заканчивающиеся летальным исходом и связанные с ошибочной отменой химиотерапии. Таким образом, не следует отказываться от лечения, сделав выбор в пользу менее токсичных курсов ПХТ. Выделенные осложнения и факторы риска заболевания Covid-19 мало отличались от таковых при других злокачественных новообразованиях.

**Ключевые слова:** Covid-19, коронавирусная инфекция, лейкозы, лимфомы, миеломы, опухоли крови

**FEATURES IN COURSE OF COVID-19 IN PATIENTS WITH AN IMMUNOSUPPRESSIVE CONDITION CAUSED BY ONCOHEMATOLOGICAL DISEASES**

Volk T.G., Vdovkina Ya.K., Zhilina V.A., Timoshkina T.A.

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

**Objective.** To summarize and present materials about the interaction of a new coronavirus infection and tumor hematological diseases. The authors highlight the issues of chemotherapy as a factor aggravating the condition of these patients.

**Methods.** The search for relevant literature was conducted from September 2022 to February 2023. To ensure the greatest coverage of published Russian-language cases on the topic of interest we used Google Academy resources, analysis of clinical cases, textbooks, clinical recommendations.

**Results.** The demonstrated data indicate that the combination of hemoblastosis with coronavirus infection requires further careful and in-depth study, because these patients pose a potential danger not only to themselves, but also to others, being a kind of reservoir for permanent mutation of the virus.

**Conclusions.** In the course of the analysis of the literature, the fact of a more severe course of Covid-19 in patients with hemoblastoses was confirmed in comparison with other pathologies. In such patients, advanced forms are most often formed, ending in death and associated with the erroneous cancellation of chemotherapy. Thus, one should not abandon treatment by opting for less toxic courses of PCTs.

The complications we identified and risk factors for Covid-19 disease are of little difference from those for other malignant neoplasms.

*Keywords:* Covid-19, coronavirus infection, leukemias, lymphomas, myelomas, blood tumors

## **Введение**

Человечество на протяжении всего своего существования взаимодействует с многогранным микробным миром и одновременно подвергается риску возникновения огромного числа других заболеваний. Выделяют несколько вариантов такого взаимодействия: 1) микроорганизмы обуславливают развитие соматической патологии, влияют на тяжесть течения, особенности лечения и прогноз; 2) с другой стороны, наличие терапевтических заболеваний влияет на чувствительность к инфекционным агентам, тяжесть и исход. Согласно данным статистики, полученной с сайта «стопкоронавирус. РФ» по состоянию на 5 декабря 2022 г. в Смоленской области за сутки было госпитализировано 11 человек, 14 выздоровело, 1 погиб. В Москве соответственно 170, 932 и 15. Мы видим, что люди до сих пор продолжают погибать от данной инфекции. Но если раньше большая часть погибших получала неправильное лечение в силу недостаточного количества информации на тот момент, то что становится причиной гибели пациентов на сегодняшний день? Чтобы ответить на эти вопросы мы взяли за основу схему: «неинфекционные заболевания + коронавирусная инфекция = тяжёлое течение». Для полного раскрытия данной гипотезы наш взор упал на онкогематологических больных, как одних из самых уязвимых пациентов, находящихся в группе риска.

Имеются научные подтверждения того, что: 1) инфекция Covid-19 протекает гораздо тяжелее у онкогематологических больных (в 2-3 раза чаще встречается тяжелое течение); 2) смертность у онкогематологических больных >20%; 3) пожилой возраст пациента является негативным фактором; 4) инфекции Covid-19 подвержены пациенты с любыми нозологиями, несколько чаще других при наличии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и НХЛ [31].

Цель исследования – обобщить и представить материалы о взаимодействии новой коронавирусной инфекции и опухолевых гематологических заболеваний. Осветить вопросы химиотерапии, как фактора, утяжеляющего состояние данных больных.

## **Влияние коронавирусной инфекции на течение гемобластозов**

Лимфома – онкологическое заболевание, при котором источником злокачественного опухолевого роста становится лимфоидная ткань. По данным статистики на 2022 г. в России ежегодно диагностируется более 25 000 новых случаев заболевания лимфомами – это около 4% всех злокачественных опухолей. Заболеваемость лимфомой Ходжкина в России составляет 2,2 случая на 100 000 населения в год [7]. Несмотря на редкую встречаемость лимфом у взрослых, в условиях пандемии коронавирусной инфекции, она представляет особую опасность, так как обуславливает тяжелое течение Covid-19 в 98% случаев, из них смертность составляет 31% [33]. Причиной высокого риска развития тяжелого течения коронавирусной инфекции у больных с лимфомой являются нарушения в иммунной системе, вызванные опухолевым процессом и проводимой химиотерапией [20, 22]. Для пациентов с другими видами злокачественных новообразований (рак толстой кишки, рак молочной железы, рак лёгких) не характерна иммуносупрессия, вызванная самим заболеванием, в основном она индуцирована только химиотерапией [13]. У данных пациентов развиваются вторичный глубокий иммунодефицит, лимфопения ( $0.2 \times 10^9/\text{л}$ ), длительная нейтропения III-IV степени [20, 22].

Основным осложнением в 70% случаев стали двухсторонняя полисегментарная пневмония с различным объемом поражения легочной ткани и цитокиновый шторм [24, 34]. В общей популяции данные осложнения также встречаются, но уже гораздо реже, в 20% случаев заболевания [4]. Отмечается, что летальность онкогематологических больных связана с прогрессированием симптомов острого респираторного дистресс-синдрома [35]. Также ОРДС является наиболее частым осложнением и причиной смерти (28,6%) у пациентов с онкологической патологией других органов, за данным синдромом следовали тромбоэмболия легочной артерии (7,1%), септический шок (3,6%) и острый инфаркт миокарда (ОИМ) (3,6%) [8]. Ослабленный иммунитет и хроническая инфекция способствуют более быстрой эволюции вируса [14].

Таким образом, пациенты с лимфомой, в отличие от других онкобольных, имеют повышенную восприимчивость и относятся к группе особо тяжёлого течения к инфекции Covid-19, даже если

им не проводится химиотерапия в данный момент. Помимо этого сниженный иммунитет обуславливает более быструю эволюцию вируса, что делает имеющееся лечение менее эффективным и приводит к утяжелению течения [21]. В то же время 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 [9].

Множественная миелома (ММ) – это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [17]. Обычно это заболевание возникает у людей старше 60 лет, а средний возраст постановки диагноза – 70 лет. В таком случае можно предположить, что сам возраст может явиться дополнительной причиной тяжёлого течения Covid-19 [5]. В свою очередь, повышенная восприимчивость к инфекциям у пациентов с ММ является результатом взаимодействия трех основных факторов - варианта противоопухолевой терапии, возраста пациента и осложнений, напрямую связанных с воздействием опухоли на организм больного [6].

Иммунодефицит у таких пациентов объясняется и тем, что миеломные клетки обладают меньшей способностью вырабатывать антитела для борьбы с инфекциями. Ослабление/отсутствие ИО обуславливает и неэффективность вакцинации. Если пациентам выполнялась антилимфоцитарная терапия, то вакцинация от коронавируса должна быть проведена после восстановления числа лимфоцитов в соответствии с рекомендациями по проведению ТГСК и клеточной терапии. Больным с раком в таком случае рекомендуют вводить дополнительную дозу препарата [23]. Согласно клиническому случаю, описанному в статье (ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России) основным осложнением у данных больных является Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, средней степени тяжести, ОДН 1-2 ст. [10]. Мы видим, что независимо от вида злокачественного новообразования или другого основного заболевания данное осложнение не является специфичным [4, 24, 34].

Таким образом, повышенная восприимчивость к тяжелым осложнениям Covid-19 объясняется иммуносупрессивным статусом, вызванным как непосредственно злокачественной опухолью, так и проводимым лечением. Среди пациентов, которые получали химиотерапию или оперативное лечение в пределах 30 дней до инфицирования SARS-CoV-2, риск тяжелых осложнений и смерти был максимальным – 75% [12].

Острый лимфобластный лейкоз – это гетерогенная группа клональных заболеваний системы крови, возникающих вследствие мутации в Т- или В-клетках- предшественницах [27]. Данное заболевание встречается в любой возрастной группе, однако больше характерно для детского возраста (60% случаев) [30]. У взрослых, наоборот, чаще встречаются миелоидные формы ОЛ в соотношении 6:1 [3]. Однако, согласно данным регистров, его ежегодная частота увеличивается с 0,39 случаев на 100 000 населения в возрасте 35-39 лет, до 2,1 случаев на 100 000 населения - в возрасте  $\geq 85$  лет [28]. Именно из-за такой тенденции прироста заболеваемости увеличивается смертность в возрастных группах от коронавирусной инфекции. Сочетание лейкемии и нового штамма коронавируса (SARS-CoV-2) приводит к крайне тяжелому течению заболевания, которое сопровождается дыхательной недостаточностью и присоединением вторичной инфекции (бактериальные, вирусные и грибковые), в результате которых развивается иммунодефицитное состояние и в большинстве случаев наступает летальный исход [11, 19, 31].

Согласно другому источнику, основным критическим фактором, связанным с тяжестью заболевания и смертностью, является лимфопения [29]. Подтверждением вышеизложенного может служить клинический случай: у больной с тяжёлым течением острого интерстициального пневмонита обнаружены лимфоцитопения, рост количества D-димера в 5 раз, ферритина в 6 раз, концентрации СРБ в 3 раза (как следствие присоединения вторичной инфекции). Отмечалось снижение степени насыщения крови (сатурации) O<sub>2</sub> до 91%, вплоть до острой дыхательной недостаточности, обусловленные развитием «цитокинового шторма». Появление признаков перегрузки правого желудочка, выявленные при ЭхоКГ-исследовании, и падение артериального давления могут считаться достаточным основанием для диагностики ТЭЛА и проведения тромболитика [25].

Другой клинический случай успешного лечения инфекции Covid-19 в дебюте В-клеточного острого лимфобластного лейкоза свидетельствует о снижении частоты летальности при ОЛЛ и увеличении длительности персистенции вируса в организме (56 дней), которая обусловлена дисфункцией иммунной системы и в данном случае неправильно подобранным лечением [1].

Таким образом, несмотря на редкую встречаемость острого лимфобластного лейкоза среди взрослого населения, его сочетание с коронавирусной инфекцией несёт определённые риски для пациента, связанные с нарастанием осложнений, обуславливающих тяжёлое течение

заболевания, и возможное наступление летального исхода. Тактика лечения больных онкологическими заболеваниями, в том числе гемобластозами, в период пандемии должна подбираться индивидуально с оценкой потенциальной пользы и риска развития жизнеугрожающих осложнений.

Хронический лимфолейкоз – это опухоль из малых В-лимфоцитов, характеризующаяся пролиферацией и накоплением аберрантных лимфоидных клеток в костном мозге, крови, лимфоидных тканях; критерием постановки диагноза является обнаружение абсолютного В-клеточного лимфоцитоза в крови ( $>5 \times 10^9/\text{л}$  моноклональных В-лимфоцитов) [18]. ХЛЛ является самым частым видом лейкоза у взрослых, его встречаемость в России составляет 4,5 на 100000 случаев [16]. При этом имеет место корреляция с возрастом, так у лиц старше 80 лет частота составляет более 30 случаев на 100000 населения [2].

В литературе приводится много клинических случаев сочетания хронического лимфолейкоза и коронавирусной инфекции, в которых прослеживается тенденция тяжелого течения ХЛЛ с осложнениями и возможным длительным вирусывыделением [26]. Так, согласно исследованию Европейской исследовательской инициативы из 190 пациентов с ХЛЛ и подтвержденным в период с 28.03.2020 и 22.05.2020 диагнозом Covid-19 у 151 (79%) течение заболевания было тяжелым и ассоциированным с более пожилым возрастом ( $\geq 65$  лет). При этом только 60 (39,7%) пациентов с тяжелым течением Covid-19 получали терапию ХЛЛ на момент заболевания или в течение предыдущих 12 месяцев против 30 из 39 (76,9%) пациентов с легким течением Covid-19 [32].

Длительная способность к вирусывыделению у больных с хроническим лимфолейкозом обусловлена наличием ослабленного иммунитета. У некоторых больных Covid-19 возможно бессимптомное течение заболевания в силу неспособности организма вырабатывать АТ. Так у 71-летней пациентки из города Керкленда, штат Вашингтон, коронавирусная инфекция из-за бессимптомного течения была выявлена лишь в результате длительного обследования и продолжалась на протяжении 105 дней – и 70 из них она оставалась заразной, несмотря на отсутствие симптомов. Иммунитет женщины был ослаблен из-за хронического лимфолейкоза (злокачественное лимфопролиферативное заболевание, при котором роль опухолевых клеток играют патологические В-лимфоциты, накапливающиеся в костном мозге, периферической крови и лимфатических узлах) и приобретенной гипогаммаглобулинемии (развивается вследствие дефицита В-клеток (В-лимфоцитов) в сочетании с уменьшением размера антител - иммуноглобулинов). Согласно результатам анализов крови, ее организм был не способен вырабатывать антитела.[38].

Помимо длительного пребывания вируса в организме возможна и его реинфекция в короткий промежуток времени. Согласно наблюдениям доцентов ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» пациентка 63 лет имела 2 положительных ПЦР-теста (июль 2020 г., февраль 2021 г.) и в октябре 2020 SARS-CoV-2 не был идентифицирован, но по данным КТ ОГК (участки уплотнения лёгочной ткани в виде «матового стекла» с нечёткими неровными контурами, с участками консолидации лёгочной паренхимы, лёгочный рисунок усилен и сгущен за счет пневмосклеротического компонента) выставлен диагноз «Коронавирусная инфекция Covid-19, вирус не идентифицирован, средней степени тяжести. Осложнение: двусторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести, дыхательная недостаточность I степени». Каждый раз после установления диагноза пациентка была госпитализирована в инфекционное отделение, откуда была выписана в результате наступившего улучшения на рентгенограмме [1].

Таким образом, сочетание хронического лимфолейкоза с коронавирусной инфекцией делает данных пациентов потенциально опасными для окружающих, так как чаще всего сопровождается бессимптомным течением заболевания и длительной способностью к вирусывыделению. Опасен Covid-19 и для самого больного ХЛЛ, поскольку в результате длительного пребывания в организме возможна его реинфекция в короткий промежуток времени в силу невозможности формирования иммунного ответа на вирус.

В начале пандемии многим онкологическим пациентам не назначали даже снижающую иммунитет химиотерапию, опасаясь заражения и тяжелого течения коронавируса, но это привело к росту числа крайне запущенных форм. Однако, согласно результатам, Института экспериментальной медицины выявляется увеличение частоты инфекционных эпизодов Covid-19 выше в группах больных, не получающих химиотерапию, чем в тех, которые получали ХТ Ибрутинибом, который обладает протективным действием против вирулентности коронавируса [36]. Другие авторы предлагают использовать Вемурафениб в качестве альтернативного препарата химиотерапии при коронавирусной инфекции у больных с лейкозом [37]. Однако, вопрос о продолжении химиотерапии у пациентов с гемобластозами остаётся открытым до сих



пор и требует дальнейшего изучения, как и вопрос лечения коронавирусной инфекции, для которой в настоящее время нет этиотропной и патогенетической терапии, обладающей доказанной эффективностью и безопасностью. [15] Клинические исследования препаратов проводятся и по сей день.

## Заключение

В ходе проведенного анализа литературы был подтвержден факт более тяжелого течения коронавирусной инфекции у больных с гемобластомами, в сравнении с другими патологиями. Сочетание гемобластома и Covid-19 способствует, с одной стороны, развитию осложнений, приводящих к летальному исходу, а, с другой стороны, к бессимптомному течению. Самый высокий уровень смертности отмечается у больных с лимфомой, инфицированных SARS-CoV-2 (примерно 37%), а пациентов с другими злокачественными новообразованиями 25% [13].

Выделенные нами основные факторы неблагоприятного прогноза течения (пожилой возраст, плохой соматический статус, рецидив или прогрессия гемобластома, присоединение патогенной флоры) соответствуют факторам и других ЗНО. Иммунодефицит у данных больных обусловлен не только проводимой химиотерапией, но и основным заболеванием, в то время как у пациентов с другими злокачественными новообразованиями иммуносупрессия вызвана именно ХТ. А, имеющийся у данных больных иммунодефицит снижает и эффективность вакцинации. В описанных клинических случаях была замечена тенденция длительного персистирувания вируса (SARS-CoV-2) в организме по результатам ПЦР-теста, которая приводит к его дальнейшей мутации и делает организм невосприимчивым к проводимой терапии. Всё это приводит к формированию запущенных форм коронавирусной инфекции, осложнённых дыхательной недостаточностью, ОРДС, лимфопенией, коагулопатией, и заканчивающихся, как правило летальным исходом. Также к утяжелению течения и летальному исходу приводит ошибочная отмена у данных больных химиотерапии. Именно поэтому всегда следует индивидуально оценивать риски проведения ХТ у пациентов с персистирующей коронавирусной инфекцией и при необходимости корректировать тактику химиотерапевтического лечения в сторону выбора менее токсичных курсов ПХТ.

## Литература (references)

1. Александрова Т.Н., Мулина И.И., Ядрихинская В.Н. и др. Клинический случай успешного лечения инфекции Covid-19 в дебюте в-клеточного острого лимфобластного лейкоза // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – Т.20, №6. – С. 151-157. [Aleksandrova T.N., Mulina I.I., YAdrihinskaya V.N. i dr. Klinicheskij sluchaj uspešnogo lechenija infekcii Covid-19 v debjute v-kletocnogo ostromo limfoblastnogo lejkoza // *Sibirskij onkologičeskij žurnal*. Siberian Journal of Oncology. – 2021. – V.20, N6. – P. 151-157. (in Russian)]
2. Атабаева А.К., Хисметова З.А., Нурахметова Ж.Б. Эпидемиология новообразований системы крови // Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. – 2021. – Т.6. – С. 188-197. [Atabaeva A. K., Hismetova Z. A., Nurahmetova Zh. B. Jepidemiologija novoobrazovanij sistemy krovi // *Obzor literatury// Nauka i Zdravoohranenie*. Literature review // Science and Healthcare. – 2021. – V.6. – P. 188-197. (in Russian)]
3. Ахмерзаева З.Х. Эпидемиологическое исследование острых лейкозов в отдельных регионах Российской Федерации // Гематология и трансфузиология. – 2018. [Ahmerzaeva Z.H. Jepidemiologičeskoe issledovanie ostryh lejkozov v otdeľnyh regionah Rossijskoj Federacii // *Gematologiya i transfuziologiya*. Hematology and transfusiology – 2018. (in Russian)]
4. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А. и др. Covid-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // Клиническая практика. – 2020. – Т.11, №1. – С. 7-20. [Baklaushev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A. i dr. Covid-19. Etiologija, patogenez, diagnostika i lechenie // *Kliničeskaia praktika*. Clinical practice. – 2020. – V. 11, N1. – P. 7-20. (in Russian)]
5. Бессмельцев С., Абдулкадыров К. Множественная миелома. Руководство для врачей. – 2022. – С. 15-16. [Bessmel'tsev S., Abdulkadyrov K. Mnozhestvennaia mieloma. Rukovodstvo dlia vrachei. – 2022. – P. 15-16. (in Russian)]
6. Галанин В.В., Демко И.В., Бахтина В.И. и др. Covid-19 инфекция у пациентов с множественной миеломой (обзорная статья): УДК 616-006.448: 616.988 // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – Т.28, №4. – С. 116-127. [Galanin V.V., Demko I.V., Bahtina V.I. i dr. Covid-19 infektsiia u patsientov s mnozhestvennoi mielomoi (obzornaia statia): UDK 616-006.448: 616.988 // *Biulleten' meditsinskoj nauki*. Bulletin of Medical Science. – 2022. – V.28, N4. – P. 116-127. (in Russian)]

7. Демина Е.А., Тумян Г.С., Моисеева Т.Н. и др. Лимфома Ходжкина // Современная онкология. – 2020. – Т.22, №2. – С. 6-33. [Demina E.A., Tumyan G.S., Moiseeva T.N. i dr. Limfoma Khodzhhkina // *Sovremennaja onkologija*. Modern oncology. – 2020. – V.22, N2. – P. 6-33. (in Russian)]
8. Денисова П.В., Султангазиева Б.Б., Кузиков М.А. и др. Covid-19 у онкологических больных // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – №6. [Denisova P.V., Sultangazieva B.B., Kuzikov M.A. i dr. Covid-19 u onkologicheskikh bolnykh // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. Modern problems of science and education. – 2021. – N6. (in Russian)]
9. Дмитриев И.В., Игнатова Н.Б., Абросимов С.Ю. и др. Влияние коморбидной патологии на летальный исход при коронавирусной инфекции // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №3. – С. 26-32. [Dmitriev I.V., Ignatova N.B., Abrosimov S.YU. i dr. Vliyanie komorbidnoj patologii na letal'nyj iskhod pri koronavirusnoj infekcii // *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – V.21, N3. – P. 26-32. (in Russian)]
10. Замякова Л.В., Замяков В.И., Шамгунова Б.А. и др. Случай множественной миеломы с необычным течением Covid-19 // современные проблемы науки и образования // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – №3. [Zakliakova L.V., Zakliakov V.I., SHamgunova B.A. i dr. Sluchai mnozhestvennoi mielomy s neobychnym techeniem Covid-19 // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*. Modern problems of science and education. – 2022. – N3. (in Russian)]
11. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А. и др. Covid-19 на фоне острого лимфобластного лейкоза (анализ случая с летальным исходом) // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2022. – Т.14, №2. – С. 73-82. [Ivanov D.O., Petrenko YU.V., Reznik V.A. i dr. Covid-19 na fone ostrogo limfoblastnogo lejkoza (analiz sluchaja s letal'nym ishodom) // *VICH-infekcija i immunosupressii*. HIV infection and immunosuppression. – 2022. – V. 14, N2. – P. 73-82. (in Russian)]
12. Камкин Е.Г., Костенко Н.А., Каракулина Е.В. и др. Резолюция Совета экспертов по особенностям терапии множественной миеломы в условиях пандемии Covid-19 // Онкогематология. – 2020. – Т.15, №2. – С. 108-112. [Kamkin E.G., Kostenko N.A., Karakulina E.V. i dr. Rezoliutsiia Soveta ekspertov po osobennostiam terapii mnozhestvennoi mielomy v usloviakh pandemii Covid-19 // *Onkogematologija*. Oncohematology. – 2020. – V.15, N2. – P. 108-112. (in Russian)]
13. Каприн А.Д., Гамеева Е.В., Поляков А.А. и др. Влияние пандемии Covid-19 на онкологическую практику // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – Т.19, №3. – С. 5-22. [Kaprin A.D., Gameeva E.V., Polyakov A.A. i dr. Vliyanie pandemii Covid-19 na onkologicheskiju praktiku // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. Siberian Journal of Oncology. – 2020. – V.19, N3. – P. 5-22. (in Russian)]
14. Капуста А.А. Молекулярно-генетические особенности коронавирусной инфекции Covid-19 (литературный обзор) // Новые импульсы развития: вопросы научных исследований. – 2021. – №1. – С. 17-30. [Karpusta A.A. Molekuliarno-geneticheskie osobennosti koronavirusnoi infektsii Covid-19 (literaturnyi obzor) // *Novye impul'sy razvitiia: voprosy nauchnykh issledovani*. New impulses of development: issues of scientific research – 2021. – N1. – P. 17-30. (in Russian)]
15. Колмыков Р.С., Сафоненков Е.М., Жаркова Л.П. Применение генно-инженерных биологических препаратов для терапии ковидной инфекции SARS-CoV-2 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №2. – С. 49-53. [Kolmykov R.S., Safonenkov E.M., Zharkova L.P. Primenenie genno-inzhenernykh biologicheskikh preparatov dlya terapii kovidnoj infekcii SARS-CoV-2 // *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – V.21, N2. – P. 49-53. (in Russian)]
16. Кравченко Д.В. Рекомендовано к изданию решением учёного совета ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ» от 19.09. 2017г. протокол №2017. [Kravchenko D.V. Rekomendovano k izdaniyu resheniem uchjonogo soveta GU «RNPC RM i JeCh» ot 19.09. 2017g. protokol N2017. (in Russian)]
17. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т.61, №1-S2. – С. 1-24. [Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Pokrovskaya O.S. i dr. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu mnozhestvennoi mielomy // *Gematologija i transfuziologija*. Hematology and transfusiology. – 2016. – V.61, N1-S2. – P. 1-24. (in Russian)]
18. Никитин Е.А., Бялик Т.Е., Зарицкий А.Ю. и др. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов // Современная онкология. – 2020. – Т.22, №3. – С. 24-44. [Nikitin E.A., Byalik T.E., Zarickij A.YU. i dr. Hronicheskij limfocitarnyj lejkoz/limfoma iz malyh limfocitov // *Sovremennaja onkologija*. Modern oncology. – 2020. – V.22, N3. – P. 24-44. (in Russian)]
19. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV.- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации // Пульмонология. – 2019. – №29(6). – С. 655-672. [Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.YA. i dr. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii 2019-nCoV.- Vremennye metodicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii // *Pul'monologija*. Pulmonology. – 2019. – N29(6). – P. 655-672. (in Russian)]

20. Патания А.С., Пратипати Ф., Абдул.Б.А.А. и др. Covid-19 и сопутствующая онкологическая патология: терапевтические возможности и сложности // Ювенильная наука. – 2021. – Т.7, №6. – С. 28-70. [Pataniia A.S., Pratiapati F., Abdul.B.A.A. i dr. Covid-19 i soputstvuiushchaia onkologicheskaiia patologiiia: terapevticheskie vozmozhnosti i slozhnosti // *Yuvenil'naya nauka*. Juvenis scientia. – 2021. – V.7, N6. – P. 28-70. (in Russian)]
21. Погодина Е.А., Лобов А.В., Иванова П.И. и др. Индукция иммунного ответа на SARS-CoV-2 при иммуносупрессивных состояниях // Российский биотерапевтический журнал. – 2021. – Т.20, №4. – С. 18-25. [Pogodina E. A., Lobov A.V., Ivanova P.I. i dr. Induksiia immunnogo otveta na SARS- CoV-2 pri immunosupressivnykh sostoianiiakh // *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*. Russian Biotherapeutic journal. – 2021. – V.20, N4. – P. 18-25. (in Russian)]
22. Поддубная И.В., Тумян Г.С., Трофимова О.П. и др. Особенности ведения онкогематологических пациентов в условиях пандемии Covid-19 // Современная онкология. – 2020. – Т.22, №3. – С. 10-20. [Poddubnaia I.V., Tumyan G.S., Trofimova O.P. i dr. Osobennosti vedeniia onkogematologicheskikh patsientov v usloviiah pandemii Covid-19 // *Sovremennaia onkologiia*. Modern oncology. – 2020. – V.22, N3. – P. 10-20. (in Russian)]
23. Поляков А.А., Лунин В.В., Аббайсбейли Ф.М. и др. Вакцинация против SARS-CoV-2 в онкологической практике // Онкогематология. – 2021. – Т.16, №2. – С. 70-80. [Poliakov A.A., Lunin V.V., Abbajsbeyli F.M. i dr. Vaksinatiia protiv SARS-CoV-2 v onkologicheskoi praktike // *Onkogematologiia*. Oncohematology. – 2021. – V.16, N2. – P. 70-80. (in Russian)]
24. Потапнев М.П. Цитокиновый шторм: причины и последствия // Иммунология. – 2021. – Т.42, №2. – С. 175-188. [Potapnev M.P. TSitokinovyi shtorm: prichiny i posledstviia // *Immunologiia*. Immunology. – 2021. – V.42, N2. – P. 175-188. (in Russian)].
25. Рахматов М.К., Мустафакулова Н.И., Махмадалиев Ф.Н. и др. Острый лимфобластный лейкоз, ассоциированный с коронавирусным интерстициальным пневмонитом // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2020. – Т.10, №4 (36). – С. 412-416 [Rahmatov M.K., Mustafakulova N.I., Mahmadiyev F.N. i dr. Ostryj limfoblastnyj lejkoz, associirovannyj s koronavirusnym intersticial'nym pnevmonitom // *Vestnik Akademii medicinskih nauk Tadjikistana*. Bulletin of the Academy of Medical Sciences of Tajikistan. – 2020. – V.10, N4 (36). – P. 412-416 (in Russian)]
26. Романова Н.А., Липатова Т.Е., Кутина М.А. и др. Хронический лимфолейкоз, индуцированный повторной коронавирусной инфекцией (клинический случай) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2021. – Т.17, №3. – С. 566-568. [Romanova N.A., Lipatova T.E., Kutina M.A. i dr. Hronicheskij limfolejkoz, inducirovannyj povtornoj koronavirusnoj infekciej (klinicheskij sluchaj) // *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. Saratov Scientific and Medical Journal. – 2021. – V.17, N3. – P. 566-568. (in Russian)]
27. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острых лимфобластных лейкозов взрослых (редакция 2018 г.) // Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т.63, №1-S2. – С. 5-52. [Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Afanas'ev B.V. i dr. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju ostryh limfoblastnyh lejkozov vzroslyh (redakcija 2018 g.) // *Gematologija i transfuziologija*. Hematology and transfusiology. – 2018. – V.63, N1-S2. – P. 5-52. (in Russian)]
28. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В. и др. Острые лимфобластные лейкозы. – 2020. [Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Troickaya V.V. i dr. Ostrye limfoblastnye lejkozy. – 2020. (in Russian)]
29. Сакрюкина Е.А., Акимова А.В., Думан В.Л. Острый лимфобластный лейкоз, IVB (лейкоз/лимфома Бёркитта) на фоне ВИЧ-инфекции Covid-19: клинический случай // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: материалы VII Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, Екатеринбург, 17-18 мая 2022 г. – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2022. [Sakrjukina E.A., Akimova A.V., Duman V.L. Ostryj limfoblastnyj lejkoz, IVV (leikoz/limfoma Bjorkitta) na fone VICH-infekcii Covid-19: klinicheskii sluchaj // *Aktual'nye voprosy sovremennoj medicinskoj nauki i zdavoohranenija: materialy VII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoi konferencii molodyh uchënyh i studentov, Ekaterinburg, 17-18 maja 2022 g.* – *Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovanija «Ural'skij gosudarstvennyj medicinskij universitet» Ministerstva zdavoohranenija Rossijskoj Federacii*. Topical issues of modern medical science and healthcare: materials of the VII International Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students, Yekaterinburg, May 17-18, 2022 - Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation – 2022. (in Russian)]
30. Салаева З.Ш., Мадаминов О.М. Статические данные о заболевших детей о острым лимфобластным лейкозом // Авиценна. – 2019. – №30. – С. 12-14. [Salaeva Z.Sh., Madaminov O.M. Sticheskie dannye o zabolevshih detej o ostrym limfoblastnym lejkozom // *Avicenna*. – 2019. – N30. – P. 12-14. (in Russian)]
31. Сеницын В.Е., Тюрин И.Е., Митьков В.В. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов

- ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) «Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции Covid-19» (версия 2). // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2020. – №101 (2). – С. 72-89. [Sinicyn V.E., Tjurin I.E., Mit'kov V.V. Vremennye soglasitel'nye metodicheskie rekomendacii Rossijskogo obshhestva rentgenologov i radiologov (RORR) i Rossijskoj associacii specialistov ul'trazvukovoj diagnostiki v medicene (RASUDM) «Metody luchevoj diagnostiki pnevmonii pri novoj koronavirusnoj infekcii Covid-19» (versija 2). // *Vestnik rentgenologii i radiologii*. Bulletin of Radiology and Radiology. – 2020. – N101 (2). – P. 72-89. (in Russian)]
32. Скарфо, Л., Чациконстантину, Т., Риголин, Г.М. и др. Тяжесть и смертность от Covid-19 у пациентов с хроническим лимфолейкозом: совместное исследование ERIC, Европейской исследовательской инициативы по ХЛЛ и кампуса ХЛЛ. Лейкемия 34. – 2020. – С. 2354-2363. [Skarfo, L., Chacikonstantinu, T., Rigolin, G.M. i dr. Tjazhest' i smertnost' ot Covid-19 u pacientov s hronicheskim limfolejkozom: sovmestnoe issledovanie ERIC, Evropejskoj issledovatel'skoj iniciativy po HLL i kampusa HLL. Lejkemija 34. – 2020. – P. 2354-2363. (in Russian)]
33. Соколов В.Н., Рожковская Г.М. Онкогематология: новая реальность. Лимфомы в условиях пандемии Covid-19 // Немецкий международный журнал современной науки. – 2021. – №12. – С. 39-42. [Sokolov V.N., Rozhkovskaja G.M. Onkogematologija: novaia real'nost'. Limfomy v usloviiakh pandemii Covid-19 // *Nemeczkij mezhdunarodny'j zhurnal sovremennoj nauki*. German International Journal of Modern Science. – 2021. – N12. – P. 39-42. (in Russian)]
34. Соловьева А.А., Гребенникова И.В., Пороткова О.В. Covid-19 у пациентов с неходжкинскими лимфомами: ретроспективный анализ случаев // Европейский журнал естественной истории. – 2022. – №1. – С. 68-72. [Solov'eva A.A., Grebennikova I.V., Porotkova O.V. Covid-19 u patsientov s nekhodzhkinskimi limfomami: retrospektivnyi analiz sluchaev // *Evropejskij zhurnal estestvennoj istorii*. European Journal of Natural History. – 2022. – N1. – P. 68-72. (in Russian)]
35. Титов А.А., Агарков Н.М., Митихина М.С. Учредители: Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова // Вопросы онкологии. – 2022. – Т. 68, №3. – С. 245-250. [Titov A.A., Agarkov N.M., Mitikhina M.S. Uchrediteli: Natsional'nyi meditsinskii issledovatel'skii tsentr onkologii im. N.N. Petrova // *Voprosy jncologii*. Oncology issues. – 2022. – V 68, N3. – P. 245-250. (in Russian)]
36. Торшина Ю.С. Частота развития инфекционных эпизодов Covid-19 у больных хроническим лимфолейкозом при различных режимах терапии с использованием ибрутиниба // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2022. – №2 (56). – С. 220-221. [Torshina Ju. S. Chastota razvitija infekcionnyh jepizodov Covid-19 u bol'nyh hronicheskim limfolejkozom pri razlichnyh rezhimah terapii s ispol'zovaniem ibrutiniba // *Vestnik medicinskogo instituta «Reaviz»: reabilitacija, vrach i zdorov'e*. Bulletin of the medical Institute "Reaviz": rehabilitation, doctor and health. – 2022. – N2 (56). – P. 220-221. (in Russian)]
37. Grever M. et al. Hairy cell leukemia and covid-19 adaptation of treatment guidelines // *Leukemia*. – 2021. – V.35, N.7. – P. 1864-1872.
38. Victoria A. Avanzato, M. Jeremiah Matson, Stephanie N. Seifert, Emmie de Wit, Francis X. Riedo, Vincent J. Munster. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. – 2020. – P. 1-22.

### Информация об авторах

Татьяна Геннадьевна Волк – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: volk161216@yandex.ru

Вдовкина Яна Константиновна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vdovkina.yana18@mail.ru

Жилина Виктория Алексеевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vika.zhilina2016@mail.ru

Тимошкина Татьяна Александровна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: timon13121997@gmail.com

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

Поступила 27.04.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК: 616.61-008.64-056.7

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.22 EDN: KRSLSW

**НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НЕФРОПАТИИ: НЕДООЦЕНЕННЫЙ ВКЛАД В РАЗВИТИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

© Басалай О.Н., Бушма М.И., Борисенок О.А.

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

**Цель.** Обобщение и систематизация данных о наследственных нефропатиях, клиника, диагностика и методы лечения, прогрессирование в хроническую почечную недостаточность.

**Методика.** Основой исследования стал анализ литературных источников за последние 15 лет.

**Результаты.** В настоящее время выявлены мутации генов, обуславливающие повреждение разных участков нефрона и, как следствие, приводящие к развитию нефропатий. В большинстве случаев они протекают тяжело, плохо поддаются лекарственной терапии и, в финальной стадии, приводят к хронической почечной недостаточности. Последняя требует проведения гемодиализа или трансплантации почки. Основной идеей данного обзора литературы явилось акцентирование внимания нефрологов на том, что в значительной степени недооценивается вклад наследственных нефропатий в развитие хронической почечной недостаточности. Обращается внимание на тщательный сбор анамнеза с целью выявления наследственных заболеваний почек у ближайших родственников. Очевидно, что большие достижения генетики по выявлению дефектных генов, в недостаточной степени учитываются при лечении профильных пациентов. Это приводит к увеличению частоты развития хронической почечной недостаточности с крайне неблагоприятным исходом.

**Заключение.** Совершенствование методов ранней диагностики и подбор адекватной терапии наследственных заболеваний почек сопровождаются снижением смертности пациентов и улучшением качества жизни. В терминальной стадии хронической почечной недостаточности играет важную роль заместительная терапия и трансплантация почки.

*Ключевые слова:* наследственные нефропатии, мутации, клиника, лечение, хроническая почечная недостаточность

**HEREDITARY NEPHROPATHIES: AN UNDERESTIMATED CONTRIBUTION TO THE DEVELOPMENT OF CHRONIC RENAL FAILURE**

Basalai O.N., Bushma M.I., Borisenok O.A.

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

**Objective.** Generalization and systematization of data on hereditary nephropathies, clinic, diagnosis and treatment methods, progression to chronic renal failure.

**Methods.** The basis of the study was the analysis of literary sources over the past 15 years.

**Results.** Currently, gene mutations have been identified that cause damage to different parts of the nephron and lead to the development of nephropathies, as a result. In most cases, they are severe, poorly amenable to drug therapy and, in the final stage, lead to chronic renal failure. The latter requires hemodialysis or kidney transplantation. The main idea of this literature review was to focus the attention of nephrologists on the fact that the contribution of hereditary nephropathies to the development of chronic renal failure is largely underestimated. Attention is drawn to a thorough history taking in order to identify hereditary kidney diseases in the next of kin. It is obvious that the great achievements of genetics in identifying defective genes are insufficiently taken into account in the treatment of specialized patients. This leads to an increase in the incidence of chronic renal failure with an extremely unfavorable outcome.

**Conclusion.** Improving the methods of early diagnosis and selection of adequate therapy for hereditary kidney diseases are accompanied by a decrease in patient mortality and an improvement in the quality of

life. In the end stage of chronic renal failure, replacement therapy and kidney transplantation play an important role.

*Keywords:* hereditary nephropathy, mutations, clinic, treatment, chronic renal failure

## Введение

Генетически детерминированные заболевания почек составляют от 9% до 15% среди нефропатий, диагностированных в детском возрасте. По данным Европейской ассоциации диализа и трансплантологии (ERA-EDTA), в 2018 году около 50% детей и 15% взрослых проходили терапию хронической почечной недостаточности (ХПН), обусловленной наследственными факторами [28]. Схожесть клинических симптомов наследственных и приобретенных нефропатий (протеин-, гемат- и лейкоцитурия) затрудняет диагностику, адекватное лечение и прогноз исходов заболевания. Так, по данным US Renal Data System Annual Report (USRDS) за 2017 год, у 22% детей и 18% взрослых, находящихся на заместительной почечной терапии конкретный диагноз не был установлен.

Наследственные нефропатии могут быть связаны с поражением как сосудистых клубочков нефронов (гломерулопатии), так и канальцев (тубулопатии). Гломерулопатии представляют собой первичное поражение почек, при котором в патологический процесс преимущественно вовлекаются соединительнотканная часть клубочка. Их проявления – наследственный нефрит (синдром Альпорта) и «доброкачественная» семейная гематурия (болезни тонкой базальной мембраны).

Тубулопатии чаще всего развиваются в результате нарушения активности ферментных систем эпителия канальцев, ведущих к его дегенерации, повреждению интерстиция, а также нарушению процессов канальцевого транспорта. В патологический процесс вовлекаются проксимальные канальцы (фосфат-диабет (гипофосфатемический рахит), нефронофтиз Фанкони, проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип), ренальная глюкозурия, болезнь Дента), петля Генле (синдром Барттера), дистальные канальцы с собирательными трубочками (синдром Гительмана, дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип), нефрогенный несахарный диабет, псевдогипоальдостеронизм, синдром Лиддла) [1].

Цель обзора – обобщение и систематизация данных о наследственных нефропатиях, клиника, диагностика и методы лечения, прогрессирование в хроническую почечную недостаточность.

## Гломерулопатии

Наследственный нефрит (синдром Альпорта, СА). Это генетически детерминированная гломерулопатия, в основе которой лежит мутация генов (COL4A1, COL4A2, COL4A3, COL4A4, COL4A5 и COL4A6), кодирующих синтез коллагена IV типа (COL4) базальных мембран сосудистых клубочков. Гены COL4A1 и COL4A2 расположены на 13 хромосоме, COL4A3 и COL4A4 – на 2 хромосоме, COL4A5 и COL4A6 – на X хромосоме (табл. 1).

Таблица 1. Генетически детерминированные гломерулопатии и их основные проявления

Патология	Дефектные гены	Хромосомы	Основные проявления
Наследственный нефрит (синдром Альпорта)	COL4A1, COL4A2; COL4A3, COL4A4; COL4A5, COL4A6	13; 2; X	Микроскопическая гематурия, протеинурия, снижение функции почек
«Доброкачественная» семейная гематурия (болезнь тонкой базальной мембраны)	CFHR5, COL4A3, COL4A4	2, 13	Гематурия, протеинурия

По типу наследования выделяют 3 вида СА: X-сцепленный доминантный (80% пациентов), аутосомно-рецессивный (15%) и аутосомно-доминантный (5%) [17]. Около 80% составляют пациенты с X-сцепленным доминантным вариантом, 15% – с аутосомно-рецессивным и 5% – с аутосомно-доминантным СА.

Частота СА составляет 1:5000 среди наследственных нефропатий. Его вклад в ХПН составляет 1%. У 2,3% пациентов с СА проводится трансплантация почек. Клиническими проявлениями СА

являются: микроскопическая гематурия, протеинурия и прогрессирующее снижение функции почек. У 55% мужчин и 45% женщин с данным заболеванием встречается двусторонняя нейросенсорная тугоухость. У 15-30% пациентов регистрируются поражения глаз. Передний лентиконус практически патогномоничен СА и известен как появление “масляной капли в воде” [24].

Ранняя генетическая диагностика СА весьма актуальна, поскольку от характера и типа мутации зависят: клинические проявления, скорость прогрессирования заболевания, возраст формирования ХПН, а также начало заместительной терапии.

У лиц мужского пола с X-сцепленным доминантным вариантом СА заболевание имеет прогрессирующее течение: терминальная ХПН развивается у 50% пациентов в возрасте до 25 лет, у 90% – в возрасте до 40 лет и почти у 100% в возрасте до 60 лет. При аутосомно-рецессивном типе наследования развитие терминальной ХПН наблюдается к 30 годам. Аутосомно-доминантный тип прогрессирует медленно. Окончательный диагноз устанавливается на основании результатов биопсии почки. При световой микроскопии регистрируется увеличение мезангиального матрикса, утолщение стенки капилляров, очаговый сегментарный гломерулосклероз/тубулоинтерстициальный нефрит или интерстициальные пенистые клетки. Иммуногистология биоптата подтверждает данные световой микроскопии. Электронно-микроскопическими критериями диагностики являются: истончение базальной мембраны сосудистого клубочка, ее расщепление и появление слоистости. Одновременно с тонкими участками выявляются и утолщенные с элементами просветления, напоминающими печенные соты. По мере дальнейшего прогрессирования болезни происходит деструкция гломерулярной базальной мембраны с ее дальнейшим утолщением и дистрофией [15]. Высокое внутрикапиллярное давление и недостаточный синтез коллагена IV типа приводят к потере структурной целостности мембраны сосудистого клубочка, что, в свою очередь, приводит к разрыву капилляров и образованию полумесяцев. Согласно последним данным, полумесяцы свидетельствуют о более быстром прогрессировании и благоприятном прогнозе заболевания. Проводят антипротеинурическую терапию ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (рамиприл, эналаприл). Ее альтернативой являются блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, ирбисартан, вальсартан).

В терминальной стадии ХПН проводят гемодиализ или трансплантацию почки. Примерно у 5% пациентов, перенесших трансплантацию почки, развивается нефрит, обусловленный антителами к базальной мембране клубочков. Чаще он развивается у лиц мужского пола с X-сцепленным наследованием, у которых ХПН достигает терминальной стадии до 30-летнего возраста.

#### **«Доброкачественная» семейная гематурия (болезнь тонкой базальной мембраны)**

Это гломерулопатия, наследуемая по аутосомно-доминантному типу. Мутации в CFHR5 гене (семейство генов фактора Н комплемента, вызывающая активацию комплемента в почечных клубочках) и COL4A3 и/или COL4A4, которые кодируют 64 цепи коллагена IV типа, приводит к повреждению подоцитов в капсуле Боумена–Шумлянского и изолированному развитию гломерулопатии (табл. 1). Они являются главным звеном патогенеза семейной гематурии. Частота встречаемости заболевания составляет от 5 до 10% от всех наследственных нефропатий.

Основным клиническим проявлением является гематурия и протеинурия. Заболевание обычно манифестирует в раннем детском возрасте и характеризуется непредсказуемостью скорости прогрессирования. Прогресс приводит к терминальной стадии ХПН [25].

При проведении гистологического исследования биоптата почек регистрируется утолщение мезангиального матрикса, увеличение количества клеток с отложениями иммунных комплексов в мезангии и субэндотелиальной области. Гистохимические исследования указывают на снижение активности фактора комплемента I и мембранного кофактора белка [16]. Окончательно поставить диагноз позволяет генетическая диагностика, с выявлением мутации.

Сложность диагностики связана с тем, что гематурия может быть симптомом других негломерулярных капиллярных заболеваний, таких как поликистоз почек, гиперкальциурия, некоторые формы мочекаменной болезни. Поэтому всегда существует необходимость генетического исследования ближайших родственников, у которых не менее двух раз регистрировалась гематурия. Терапия «доброкачественной» семейной гематурии и СА схожи. Прогноз благоприятный.

**Тубулопатии**

Проксимальные тубулопатии. Фосфат-диабет (гипофосфатемический рахит) (ФД). Это X-сцепленное доминантное заболевание, характеризующееся нарушением транспорта фосфатов в проксимальных канальцах почек. Описано 5 форм заболевания: 1) X-сцепленный доминантный (мутация гена PHEX), 2) X-сцепленный рецессивный (мутация гена CLCN5), 3) аутосомно-доминантный (мутация гена FGF23), 4) аутосомно-рецессивный (мутация гена DMP1) и 5) аутосомно-рецессивный фосфат-диабет с гиперкальциурией (мутация гена SLC34A3) (табл. 2) [2].

Таблица 2. Генетически детерминированные тубулопатии и их основные проявления

Патология	Дефектные гены	Хромосомы	Основные проявления
Проксимальные канальцы			
Фосфат-диабет (гипофосфатемический рахит)	PHEX; CLCN5; FGF23, DMP1; SLC34A3	X; X; 22.1; 9q34	Задержка роста, O-образное искривление ног, деформация коленных и голеностопных суставов, утолщение костей в области лучезапястных суставов, снижение мышечного тонуса, болезненность в костях бедер и голени при пальпации
Нефронофтиз Фанкони	NPHP1	2	Полидипсия, полиурия, рахитоподобные изменения скелета, отставание в физическом развитии, анемия
Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (II тип)	SLC4A4	4q21	Отставание в росте, остеомалиция, рахит, аномалии развития глаз, снижение аппетита, тошнота, рвота, гипотония
Ренальная глюкозурия	SLC5A2; SLC5A1	16p11.2; 22q12.3	Глюкозурия
Болезнь Дента	CLCN5; OCRL1	Xp11A; Xq26	Протеинурия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, гипофосфатемия, мочекаменную болезнь, рахит, почечная недостаточность, поражение глаз, задержка умственного развития, мышечная гипотония
Петля Генле			
Синдром Барттера	NKCC2; ROMK; CLCNKB; BSND; MAGE-D2; CASR	15q21.1; 11q24.3; 1p36.13; 1p32.3; X; 3q	Гипокальциемия, гиперкальциурия, гипокалиемия, метаболический алкалоз, гиперальдостеронизм
Дистальные канальцы и собирательные трубочки			
Синдром Гительмана	SLC12A3	16q13	Слабость, повышенная утомляемость, полиурия, полидипсия, судороги
Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (I тип)	SLC4A1; ATP6V1B1; ATP6V0A4	17q21-22; 2p13; 7q33-34	Отставание в физическом развитии, рахитоподобные деформации скелета, рвота, полидипсия, полиурия, нефрокальциноз, гиперкальциурия, уролитиаз
Нефрогенный несахарный диабет	AVPR2; AQP2	Xq28; 12q13	Полидипсия, полиурия, рвота, снижение аппетита, нарушение физического развития
Псевдогипоальдостеронизм	MLR; SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G; WNK4, WNK1, KLHL3, CUL3	4q31.1; 12p13, 6p13	Полидипсия, полиурия, задержка физического развития, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, гиперальдостеронизм
Синдром Лидлла	SCNN1B, SCNN1G	16p12.2	Артериальная гипертензия, полиурия, задержка физического развития

X-сцепленный доминантный фосфат-диабет наиболее распространен. В основе патологии – мутация в фосфат-регулирующем гене гомологичном эндопептидазе в локусе Xp22.1 (PHEX). Это приводит к снижению активности натрий-фосфатных котранспортеров, обеспечивающих реабсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах. Возможен сочетанный дефект всасывания фосфатов в кишечнике и их транспорта в проксимальных канальцах почек. Частота встречаемости данного заболевания среди наследственных нефропатий 1:20 000. Первые признаки ФД появляются на 1-2 году жизни, когда ребенок начинает ходить. Отмечается задержка роста, O-образное искривление ног, деформация коленных и голеностопных суставов, утолщение костей в области лучезапястных суставов, снижение мышечного тонуса, болезненность в костях бедер и голени при пальпации [3]. В крови регистрируются: гипофосфатемия, повышение активности



щелочной фосфатазы и снижение уровня витамина D<sub>3</sub>. В моче – гиперфосфатурия. При проведении рентгенографии – широкий метафиз, утолщение кортикального слоя трубчатых костей.

Лечение ФД включает назначение витамина D<sub>3</sub>, препаратов фосфора. При необходимости проводят консервативную и/или хирургическую ортопедическую коррекцию [5]. Прогноз ФД благоприятный, при своевременном и адекватном консервативном и ортопедическом лечении.

### **Нефронофтиз Фанкони**

Это наследственное заболевание почек, часто приводящее к развитию терминальной стадии ХПН у пациентов до 20 лет. Выделяют аутосомно-рецессивную и аутосомно-доминантную формы. Мутация в гене NPH1 (NEPHROCYSTIN 1), расположенном на хромосоме 2 в регионе 2q13 приводит к снижению активности ферментных систем эпителиоцитов проксимальных канальцев, а также повреждению самих клеток и фиброзу интерстиция. Это сопровождается нарушением реабсорбции аминокислот, глюкозы, калия, натрия, фосфатов, бикарбонатов, мочевой кислоты и воды (табл. 2). Развиваются проксимальный тубулярный ацидоз, гипофосфатемический рахит, гипокалиемия [30]. Частота встречаемости – 1:50 000. Это заболевание является причиной 2-10% от всех случаев ХПН в детском возрасте. Средний возраст манифестации заболевания составляет 6–10 лет. Первые симптомы (ночная полидипсия и полиурия) регистрируются примерно в возрасте 2-3 лет. Позже присоединяются рахитоподобные изменения скелета, отставание в физическом развитии, анемия. В конечном итоге нефронофтиз Фанкони приводит к тяжелой почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа или трансплантации почки. Более чем в 10% случаев нефронофтизу Фанкони сопутствуют дегенерация сетчатки (синдром Сеньора-Локена тип 1), аплазия червеобразного отростка мозжечка (синдром Жубера тип 4), фиброз печени и конусообразные эпифизы фаланг.

Вторичный нефронофтиз Фанкони (синдром де Тони-Дебре) обусловлен наличием наследственных (цистиноз, галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы, тирозинемия, синдром Лоу, синдром Альпорта, болезнь Вильсона, митохондриальные нарушения, непереносимость лизинурического белка) и приобретенных (амилоидоз, множественная миелома, пароксизмальная ночная гемоглобинурия) заболеваний. Доказан также вклад в его развитие лекарственных средств (цисплатин, тенофовир, диданозин, топирамат, вальпроевая кислота, гентамицин) и тяжелых металлов (свинец, кадмий и ртуть) [6]. Наиболее частой причиной синдрома Фанкони у детей является цистиноз. Это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся накоплением кристаллов цистина внутри лизосом и сопровождающееся прогрессирующим поражением интерстициальной ткани почек.

Для диагностики нефронофтиза Фанкони применяют общие и биохимические анализы крови и мочи, УЗИ почек, молекулярно-генетические методы. При проведении УЗИ почек регистрируется повышенная эхогенность и кортикомедулярные кисты. При гистологическом исследовании биоптата регистрируется триада: 1) кортикомедулярные кисты (2–8 мм в диаметре) в области собирающих трубочек, петле Генле и в дистальных канальцах; 2) утолщение базальной мембраны; 3) дегенерация эпителия.

Лечение симптоматическое. Проводится пожизненная коррекция электролитного баланса. При ХПН показан гемодиализ или трансплантация почки [10]. Прогноз заболевания зависит от перспектив проведения трансплантации почки. При невозможности этой операции исход неблагоприятен.

### **Проксимальный ренальный тубулярный ацидоз (пРТА) (II тип)**

Это разновидность тубулопатии, характеризующаяся нарушением реабсорбции бикарбонатов в проксимальных канальцах. Бывает первичный и вторичный.

Выделяют 3 типа наследования: 1) аутосомно-доминантный, 2) аутосомно-рецессивный с патологией глаз и отставанием в умственном развитии (мутация гена SLC4A4 в хромосоме 4q21, приводящая к нарушению структуры натрий-бикарбонатного котранспортера-1 базолатеральной мембраны проксимальных канальцев) и 3) спорадический (транзиторный детский и персистирующий взрослый) (табл. 2) [1].

Патогенез пРТА связан со снижением активности митохондриальной HCO<sub>3</sub>-АТФ-азы в мембранах эпителия проксимальных канальцев и/или карбоангидразы плазмы. Это приводит к снижению реабсорбции бикарбонатов, фосфатов, мочевой кислоты, глюкозы, аминокислот, низкомолекулярных белков [26]. Заболевание чаще ассоциируется с генерализованной дисфункцией проксимальных канальцев как частью синдрома Фанкони. Изолированный пРТА

встречается редко (частота не изучена). Заболевание диагностируется в возрасте 1-18 месяцев. Основным клиническим симптомом является деминерализация костной ткани (отставание в росте, остеомалиция, рахит) из-за нарушения фосфатного обмена. При аутосомно-рецессивном типе наследования присоединяются глазные аномалии (глаукома, полосатая кератопатия) и отставание в умственном развитии. При транзиторном младенческом типе – снижение аппетита, тошнота, рвота, гипотония [14]. Вторичный пРТА обусловлен наличием наследственных заболеваний (цистиноз, галактоземия, тирозинемия, болезнь Вильсона, синдром Лоу, синдром Шегрена и др.). Также он может быть вызван токсическим воздействием на проксимальные каналцы некоторых лекарственных средств (ингибиторы карбоангидразы).

Диагностическими критериями являются: биохимический анализ крови и мочи, УЗИ почек, генетический скрининг, консультация офтальмолога и невролога.

Лечение: ежедневная непрерывная заместительная терапия бикарбонатом натрия или цитратной смесью [20]. Прогноз при адекватной подщелачивающей терапии благоприятный.

### **Ренальная глюкозурия**

Это наследственное заболевание, характеризующееся снижением реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек, стойкой гликозурией на фоне нормальной концентрации ее в крови [40]. В зависимости от типа наследования выделяют: 1) тип А – аутосомно-доминантный (обусловлен мутацией гена SLC5A2 натрий-глюкозного котранспортера-2, хромосомы 16p11.2) и 2) тип В – аутосомно-рецессивный (мутация гена SLC5A1 натрий-глюкозного котранспортера-1, хромосомы 22q12.3) (табл. 2). Дефект натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2) в S1 и S2 сегментах, а также натрий-глюкозного котранспортера-1 (SGLT1) в S3 сегменте люминальной мембраны эпителиоцитов проксимальных канальцев, приводит к снижению реабсорбции глюкозы с развитием глюкозурии [39]. Частота встречаемости варьируют от 1 до 6% среди наследственных нефропатий. Заболевание может наблюдаться во всех возрастных группах. Постановка окончательного диагноза основывается на данных анамнеза, биохимического анализа мочи и генетического скрининга.

Ренальная глюкозурия типа А характеризуется наличием легкой глюкозурии и имеет благоприятный прогноз. Для коррекции необходима богатая углеводами диета. Тип В включает: глюкозурию, глюкозо-галактозную мальабсорбцию, нефрокальциноз/нефролитиаз, диарею и обезвоживание. Таким пациентам показана диета, исключая продукты, содержащие глюкозу и галактозу [37]. В целом, ренальная глюкозурия является доброкачественным заболеванием, не требующим специфической терапии.

### **Болезнь Дента**

Это рецессивное X-сцепленное заболевание с поражением проксимальных канальцев. Проявляется у пациентов мужского пола в детском либо юношеском возрасте. [11] Заболевание обусловлено мутациями гена CLCN5, расположенного на хромосоме Xp11A (1 тип болезни Дента), и гена OCRL1 (2 тип болезни Дента) хромосомы Xq26 (табл. 2). Частота встречаемости неизвестна (описано около 250 семей с болезнью Дента) [23].

Клиническая картина 1 типа болезни Дента включает низкомолекулярную протеинурию, гиперкальциурию, нефрокальциноз, гипофосфатемия, мочекаменную болезнь, рахит и медленно прогрессирующую почечную недостаточность. 2 тип болезни Дента характеризуется дополнительным поражением глаз, отставанием в психическом и физическом развитии [4].

При проведении УЗИ почек регистрируется признаки нефрокальциноза. Также, при постановке диагноза, учитываются данные генетического исследования и биохимического анализа крови и мочи.

Терапия включает мероприятия направленные на коррекцию ацидоза (растворы электролитов, внутрь) и снижение гиперкальциурии (гидрохлортиазид). При правильно подобранном лечении прогноз благоприятный.

### **Тубулопатии петли Генле**

Синдром Барттера. Это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением реабсорбции натрия и хлоридов в восходящей части петли Генле. Характеризуется гипокалиемией, гипохлоремией, метаболическим алкалозом и гиперальдостеронизмом [1]. Частота встречаемости среди пациентов с наследственными нефропатиями 1 : 1 000 000.

В зависимости от клинических особенностей, синдром Бартера подразделяют на неонатальный (диагностируется до рождения) и классический (проявляется в раннем детском возрасте). Неонатальный относится к тяжелой форме с антенатальным предлежанием плода, многоводием, преждевременными родами и полиурией [18]. Проявления классического типа более легкие. В раннем детском возрасте регистрируются полиурия, полидипсия и мышечная слабость. Выделяют 6 типов заболевания (табл. 2): тип I (неонатальный синдром Бартера). Мутация гена NKCC2 (локус SLC12A1, хромосома 15q21.1), приводящая к снижению активности натрий/калий хлоридного котранспортера в восходящей части петли Генле, уменьшению реабсорбции натрия, снижению внутрисосудистого объема, активации продукции ренина и альдостерона, повышению экскреции калия и метаболическому алкалозу; тип II (неонатальный синдром Бартера). Мутация гена ROMK (локус KCNJ1, хромосома 11q24.3), приводящая к нарушению функции АТФ-чувствительного калиевого канала в восходящей части петли Генле; тип III (классический синдром Бартера). Мутация гена CLCNKB (1p36.13), приводящая к изменению структуры почечно-специфичного хлоридного канала в восходящей части петли Генле, снижению реабсорбции хлоридов, гиповолемии, гипокалиемического метаболического алкалоза; тип IV (неонатальный синдром Бартера, ассоциированный с сенсоневральной тугоухостью). мутация гена BSND (1p32.3), приводящая к нарушению структуры мембрано-связанной субъединицы хлоридных каналов; тип V (транзиторный, X-сцепленный рецессивный) – мутация гена MAGE-D2. Он характеризуется многоводием, спонтанным разрешением полиурии, снижением концентраций ренина и альдостерона в крови, а также снижением уровня простагландина E2 в моче; тип VI (аутосомно-доминантная гипокальциемия). Мутация гена CASR, приводящая к нарушению реабсорбции кальция и магния. Характеризуется гипокальциемией, гиперкальциурией, гипокалиемией, метаболическим алкалозом и гиперальдостеронизмом [29]

Основные диагностические критерии заболевания: биохимический анализ крови, общий анализ мочи, УЗИ почек, генетический скрининг.

Лечение пожизненное и направлено на устранение дегидратации (изотонический раствор натрия и калия хлорида), применение ингибиторов биосинтеза простагландинов (индометацин) и антагонистов альдостерона (спиронолактон, эплеренон, амилорид). Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента могут быть использованы либо при наличии протеинурии, либо для коррекции гипокалиемии. [32]. Прогноз благоприятный.

### **Дистальные тубулопатии**

Синдром Гительмана. Это аутосомно-рецессивный тип тубулопатии, характеризующийся потерей электролитов. Мутации гена SLC12A3 в хромосоме 16q13 приводят к дисфункции NaCl-котранспортера в дистальных извитых канальцах почек, снижению реабсорбции NaCl с последующим развитием гиповолемии (табл. 2). Это сопровождается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и развитием гипокалиемии, гипомагниемии и метаболического алкалоза. Частота встречаемости – 25 : 1 000 000. Обычно заболевание протекать бессимптомно. Иногда в позднем детском или в подростковом возрасте могут появляться слабость, повышенная утомляемость, полиурия и полидипсия, иногда судороги [35]. Симптомы обусловлены гипокалиемией, гипомагниемией, гиперренинемией, гиперальдостеронизмом и гипокальциурией.

Основными диагностическими критериями служат биохимический анализ крови, мочи, УЗИ почек и генетический скрининг. Иногда единственным признаком синдрома Гительмана являются судороги, связанные с гипомагниемией. Описаны случаи, когда заболевание впервые было диагностировано во время беременности и проявлялось изменением электролитного баланса крови беременной [13].

Лечение синдрома Гительмана заключается в соблюдении диеты, богатой магнием и калием [8]. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

### **Дистальный ренальный тубулярный ацидоз (дРТА) (I тип)**

Это генетическое заболевание, связанное с нарушением экскреции ионов водорода в дистальных отделах нефрона. Характеризуется стойкой гиперхлоремией и системным метаболическим ацидозом. Частота встречаемости среди детей с наследственными нефропатиями 1 : 40 000.

В зависимости от локализации мутации в генах, кодирующих три различных транспортных белка в эпителиоцитах дистальных канальцев, выделяют 3 типа первичного дРТА (табл. 2) [33]: 1) Аутосомно-доминантный (мутация гена в локусе SLC4A1 хромосомы 17q21-22). Характеризуется нарушением структуры хлоридно-бикарбонатного антипортера-1, вследствие чего снижается

функция  $H^+$ -АТФазы базолатеральной мембраны кортикальных собирательных трубочек; 2) Аутосомно-рецессивный с тугоухостью (мутация гена в локусе АТР6V1B1 хромосомы 2p13). Отличается нарушением структуры V1 субъединицы  $H^+$ -АТФазы во вставочных клетках популяции А кортикальных собирательных трубочек; 3) Аутосомно-рецессивный без тугоухости (мутация гена в локусе АТР6V0A4 хромосомы 7q33-34). Она сопровождается повреждением альфа-4 субъединицы  $H^+$ -АТФазы вставочных клеток апикальной мембраны кортикальных собирательных трубочек [1, 7].

Считается, что у детей ДРТА всегда является первичным, т.е. наследственным. Заболевание манифестирует в возрасте 6 месяцев – 2 лет. Характерно отставание в физическом развитии и рахитоподобные деформации скелета, рвота, полидипсия, полиурия, нефрокальциноз, гиперкальциурия и уролитиаз. Для диагностики руководствуются результатами генетического скрининга, биохимических исследований крови и мочи, УЗИ почек и рентгенографии.

Целью терапии является восстановление роста, ликвидация изменений в костях и профилактика дальнейшего отложения кальция в почках. Лекарственная терапия включает: бикарбонат натрия и/или цитратную смесь, витамин  $D_3$  [31]. Если лечение начато до появления нефрокальциноза – прогноз благоприятный.

### **Нефрогенный несахарный диабет**

Это наследственное заболевание, характеризующееся полиурией и компенсаторной полидипсией. Заболевание развивается из-за снижения реабсорбции воды в собирательных трубочках. На наследственный нефрогенный несахарный диабет приходится 1-2% от всех случаев диабета центрального и ренального генеза. Частота встречаемости составляет 3 : 100 000.

В зависимости от типа наследования выделяют 2 формы: 1) X-сцепленная рецессивная и 2) аутосомно-рецессивная. Первая форма обусловлена мутацией гена AVPR2 в локусе Xq28 хромосомы, кодирующего рецептор к вазопрессину (V2R) в собирательных трубочках (табл. 2). Это приводит к невозможности связывания вазопрессина с собственным рецептором и снижению его антидиуретического эффекта. Различные мутации связаны с разной резистентностью к гормону. X-сцепленный вариант наследования характеризуется выраженной полиурией у лиц мужского пола, а у женщин заболевание протекает бессимптомно. У них полиурия может развиваться только при беременности.

Аутосомно-рецессивная форма заболевания обусловлена мутациями в гене аквапорина-2 (AQP2, локус 12q13 хромосомы). Характерно снижение количества каналов аквапорина-2, локализованных в собирательных трубочках, что снижает пассивную диффузию воды [1].

Первые симптомы заболевания (полидипсия, полиурия, рвота, снижение аппетита и нарушение физического развития) проявляются в раннем детском возрасте [38]. Типичными признаками обезвоживания являются сухость и снижение тургора кожи, углубленные глазные яблоки, увеличение периорбитальной складчатости и вдавленный передний родничок. После начала терапии большинство из этих симптомов исчезают. Стойкая полиурия может привести к развитию мегацистита почек, трабекулированного мочевого пузыря, гидроуретера и гидронефроза. Повторяющиеся эпизоды рвоты могут явиться причиной умственной отсталости [9].

Диагностическими критериями являются: биохимический анализ крови и общий анализ мочи, проба с экзогенным антидиуретическим гормоном и генетический скрининг. Основной целью терапии является восполнение потерь жидкости. Применяют 5% раствор глюкозы (при выраженной дегидратации), диуретики (гидрохлоротиазид), НПВС (индометацин блокирует в почках синтез простагландинов, являющихся антагонистами антидиуретического гормона) [12]. Также пациентам показана диета с низким содержанием соли и белка.

Врожденный нефрогенный несахарный диабет в раннем детском возрасте часто приводит к летальному исходу. Чем позже заболевание манифестирует, тем благоприятнее прогноз.

### **Псевдогипоальдостеронизм**

Это генетически обусловленное заболевание, связанное с низкой чувствительностью рецепторов канальцевого эпителия к альдостерону. Частота встречаемости 1:47 000 [1]. Снижение чувствительности к альдостерону влечет за собой снижение экскреции калия и водорода, а потеря натрия влечет за собой уменьшение объема жидкости в организме, развитие дегидратации и дистрофию [21]. В зависимости от типа наследования выделяют: 1) аутосомно-доминантный псевдогипоальдостеронизм I типа, 2) аутосомно-рецессивный псевдогипоальдостеронизм I типа и

3) аутосомно-доминантный псевдогипоальдостеронизм II типа (синдром Гордона) (табл. 2). Последний встречается крайне редко.

Аутосомно-доминантная ренальная форма заболевания обусловлена мутацией гена MLR (4q31.1 хромосомы) минералокортикоидных рецепторов в собирательных трубочках. Ауто-рецессивная полиорганная форма связана с мутациями в генах, кодирующих б, в, г субъединицы натриевых каналов собирательных трубочек (SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G, 12p13, 6p13).

Заболевание начинает проявляться в неонатальном периоде полидипсией и полиурией, задержкой физического развития, гиперкалиемией, метаболическим ацидозом и гиперальдостеронизмом (из-за потери отрицательной обратной связи). У пациентов с ауто-доминантным типом наследования заболевание протекает в легкой форме, за которой со временем следует спонтанная ремиссия. При ауто-рецессивной форме (частота встречаемости 10% среди всех форм псевдогипоальдостеронизма) добавляются симптомы со стороны органов-мишеней (потница, сыпь, муковисцидоз) [22].

Псевдогипоальдостеронизм типа II (синдром Гордона или семейная гиперкалиемическая гипертензия) имеет ауто-доминантный тип наследования. Мутации в генах WNK4, WNK1, KLHL3, CUL3, кодирующих киназы, приводят к повышению реабсорбции хлора и натрия в петле Генле и снижению экскреции калия и водорода в собирательных трубочках. Заболевание характеризуется стойкой гипертензией, гиперкалиемией, гиперхлоремией, умеренным метаболическим ацидозом, снижением в крови уровня ренина [34].

Диагностика основывается на данных анамнеза, биохимического анализа крови и мочи, генетического скрининга.

Пациентам с I типом псевдогипоальдостеронизма рекомендуют придерживаться диеты, богатой солью, при необходимости использовать бикарбонат натрия (для коррекции метаболического ацидоза). Терапия II типа включает диету с ограничением соли и диуретики (гидрохлортиазид). Прогноз более благоприятен для I типа (ауто-доминантного). При ауто-рецессивном II типе возможен летальный исход.

### **Синдром Лидлла (псевдоальдостеронизм)**

Это тубулопатия с ауто-доминантным типом наследования. Мутации в SCNN1B и SCNN1G генах (локус 16p12.2) приводят к нарушению структуры в и г субъединиц амилорид-чувствительных натриевых каналов в эпителиоцитах собирательных трубочек корковых нефронов (табл. 2). Это вызывает увеличение реабсорбции натрия и экскреции калия, увеличению объема крови, снижению синтеза ренина и альдостерона. Частота встречаемости – 1,5% среди детей с артериальной гипертензией [36].

Заболевание манифестирует в раннем детском возрасте. Его проявления: артериальная гипертензия, полиурия, отставание в физическом развитии. В крови регистрируется снижение активности ренина и альдостерона, гипокалиемия и метаболический алкалоз [19].

При постановке диагноза руководствуются данными анамнеза, биохимического анализа крови и мочи, генетическими исследованиями.

Терапия включает диету с низким содержанием соли, калийсберегающие диуретики (амилорид, триамтерен) [27]. Прогноз благоприятный при своевременной диагностике и адекватной терапии.

### **Заключение**

В настоящее время выявлены мутации генов, обуславливающие повреждение разных участков нефрона и, как следствие, приводящие к развитию нефропатий. В большинстве случаев они протекают тяжело, плохо поддаются лекарственной терапии и, в финальной стадии, приводят к хронической почечной недостаточности. Последняя требует проведения гемодиализа или трансплантации почки. Основной идеей данного обзора литературы явилось акцентирование внимания нефрологов на том, что в значительной степени недооценивается вклад наследственных нефропатий в развитие хронической почечной недостаточности. Обращается внимание на тщательный сбор анамнеза с целью выявления наследственных заболеваний почек у ближайших родственников. Очевидно, что большие достижения генетики по выявлению дефектных генов, в недостаточной степени учитываются при лечении профильных пациентов. Это приводит к увеличению частоты развития хронической почечной недостаточности с крайне неблагоприятным исходом.

## Литература (references)

1. Баранов А.А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с тубулопатиями // Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. – М.: Литтерра, 2015. – 31 с. [Baranov A.A. *Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi detyam s tubulopatiyami*. Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with tubulopathies // Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, Soyuz pediatrov Rossii. – М.: Litterra, 2015. – 31 p. (in Russian)]
2. Козыро И.А., Сукало А.В., Белькевич А.Г. Тубулопатии у детей : учебно-методическое пособие. – Минск: БГМУ, 2019. – 26 с. [Kozyro I.A., Sukalo A.V., Bel'kevich A.G. *Tubulopatii u detej : uchebno-metodicheskoe posobie*. Tubulopathy in children: a teaching aid. – Minsk: BGMU, 2019. – 26 p. (in Russian)]
3. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. – СПб.: Левша, 2008. – 600 с. [Papaian A.V., Savenkova N.D. *Klinicheskaya nefrologiya detskogo vozrasta*. Clinical pediatric nephrology. – SPb.: Levsha, 2008. – 600 p. (in Russian)]
4. Сукало А.В. Болезнь Дента: случай из практики. – Минск: БГМУ, 2016. – 14 с. [Sukalo A.V. *Bolezn' Denta: sluchaj iz praktiki*. Dent's disease: a case report. – Minsk: BGMU, 2016. – 14 p. (in Russian)]
5. Эрман М.В. Нефрология детского возраста. – СПб.: СпецЛит, 2010. – 684 с. [Erman M.V. *Nefrologiya detskogo vozrasta*. Pediatric nephrology. – SPb.: SpecLit, 2010. – 684 p. (in Russian)]
6. Bahr N.C., Yarlagadda S.G. Fanconi syndrome and tenofovir alafenamide: a case report // *Annals of Internal Medicine*. – 2019. – N2. – P. 9.
7. Batlle D., Haque S.K. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2012. – V.27, N10. – P. 3691-3704.
8. Beltagi A.E., Norbash A., Vattoth S. Novel brain MRI abnormalities in Gitelman syndrome // *Neuroradiology Journal*. – 2015. – V.28, N5. – P. 523-528.
9. Bichet D.G. Hereditary polyuric disorders: New concepts and differential diagnosis // *Seminars in Nephrology*. – 2006. – V.26, N3. – P. 224-233.
10. Braun D.A., Hildebrandt F. Ciliopathies // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2017. – N9. – P. 110-111.
11. Claverie-Martin F., Ramos-Trujillo E., Garcia-Nieto V. Dent's disease: clinical features and molecular basis // *Pediatric Nephrology*. – 2011. – V.26, N5. – P. 693-704.
12. Dayal D., Attri S.V., Bhalla A.K. et al. Response to low dose indomethacin in two children with nephrogenic diabetes insipidus // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – V.20, N4. – P. 178-181.
13. De Haan J., Geers T., Berghout A. Gitelman syndrome in pregnancy // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2008. – V.103, N1. – P. 69-71.
14. Finer G., Landau D. Clinical approach to proximal renal tubular acidosis in children // *Advances in Chronic Kidney Disease*. – 2018. – V25, N4. – P. 351-357.
15. Gosgrove D., Liu S. Collagen IV diseases: a focus on the glomerular basement membrane in Alport syndrome // *Matrix Biolage*. – 2017. – N57/58. – P. 57-58.
16. Habbig S., Mihatsch M.J, Heinen S. et al. C3 deposition glomerulopathy due to a functional factor H defect // *Kidney International*. – 2009. – N75. – P. 1230-1234.
17. Haldar C.I., Jeloka T. Alport's Syndrome: A Rare Clinical Presentation // *Indian Journal of Nephrology*. – 2020. – N2. – P. 129-131.
18. Han Y., Zhao X., Wang S. et al. Eleven novel SLC12A1 variants and an exonic mutation cause exon skipping in Bartter syndrome type I // *Endocrinology*. – 2020. – V64, N3. – P. 708-718.
19. Hanukoglu I., Hanukoglu A. Epithelial sodium channel (ENaC) family: Phylogeny, structure-function, tissue distribution, and associated inherited diseases // *Gene*. – 2016. – N2. – P. 95-132.
20. Haque S.K., Ariceta G., Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2012. – V.27, N12. – P. 4273-4287.
21. Harris A.N., Grimm P.R., Lee H.W. et al. Mechanism of hyperkalemia-induced metabolic acidosis // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2018. – V.29, N5. – P. 1411-1425.
22. Hatta Y., Nakamura A., Hara S. et al. Clinical and molecular analysis of six Japanese patients with a renal form of pseudohypoaldosteronism type I // *Endocrine Journal*. – 2013. – V.60, N3. – P. 299-304.
23. Hoopes R.R.Jr., Raja K.M., Koich A. et al. Evidence for genetic heterogeneity in Dent's disease // *Kidney International*. – 2004. – V.65, N5. – P. 1615-1620.
24. Junk A.K., Stefani F.H., Ludwig K. Bilateral anterior lenticonus: Scheimpflug imaging system documentation and ultrastructural confirmation of Alport syndrome in the lens capsule // *Arch Ophthalmology*. – 2000. – N118. – P. 895-897.
25. Kashtan C.E. Familial hematuria // *Pediatric Nephrology*. – 2009. – N24. – P. 1951-1958.
26. Klootwijk E.D., Reichold M., Unwin R.J. et al. Fanconi syndrome: taking a proximal look at the nephron. // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2015. – V30, N9. – P. 1456-1460.

27. Kozina A.A., Trofimova T.A., Okuneva E.G. et al. Liddle syndrome due to a novel mutation in the  $\gamma$  subunit of the epithelial sodium channel (ENaC) in family from Russia: a case report // BMC Nephrology. – 2019. – N26. – P. 389.
28. Kramer A., Boenink R., Stel V.S. et al. The ERA-EDTA registry annual report 2018: a summary // Clinical Kidney Journal. – 2021. – N14. – P. 107-123.
29. Lee B.H., Cho H.Y., Lee H.K. et al. Genetic basis of Bartter syndrome in Korea // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2012. – V24, N7. – P. 1516-1521.
30. Lu D., Rauhauser A., Li B. et al. Loss of Glis2/NPHP7 causes kidney epithelial cell senescence and suppresses cyst growth in the Kif3a mouse model of cystic kidney disease // Kidney International. – 2016. – V.6, N89. – P. 1307-1323.
31. Mohebbi N., Wagner C.A. Pathophysiology, diagnosis and treatment of inherited distal renal tubular acidosis // Journal of Nephrology. – 2018. – V.31, N4. – P. 511-522.
32. Nagao R., Suzuki S., Kawashima H. et al. Acute kidney injury in type 3 Bartter syndrome: angiotensin-converting enzyme inhibitors as a cause // Pediatrics International. – 2016. – V.58, N12. – P. 1373-1374.
33. Palazzo V., Provenzano A., Becherucci F. et al. The genetic and clinical spectrum of a large cohort of patients with distal renal tubular acidosis // Kidney International. – 2017. – V.91, N5. – P. 1243-1255.
34. Sakoh T., Sekine A., Mori T. et al. A familial case of pseudohypoaldosteronism type II (PHA2) with a novel mutation (D564N) in the acidic motif in WNK4 // Molecular Genetics & Genomic Medicine. – 2019. – V.7, N6. – P. 705.
35. Tuhta G.A., Tuhta A., Erdogan M. Gitelman syndrome with mental retardation: a case report // Journal of nephrology. – 2010. – V.23, N5. – P. 617-625.
36. Wang L., Yang K., Jiang X. et al. Prevalence of Liddle Syndrome Among Young Hypertension Patients of Undetermined Cause in a Chinese Population // Journal of Clinical Hypertension (Greenwich). – 2015. – V.17, N11. – P. 902-907.
37. Wang S., Zhao X., Zhang R. et al. Identification of ten novel SLC5A2 mutations and determination of the renal threshold for glucose excretion in Chinese patients with familial renal glucosuria // Clinica Chimica Acta. – 2019. – V490. – P. 102-106.
38. Wesche D., Deen P.M., Knoers N.V. Congenital nephrogenic diabetes insipidus: The current state of affairs // Journal of Pediatric Nephrology. – 2012. – V.27, N12. – P. 2183-2204.
39. Yu L., Hou P., Lv J.C. et al. A novel sodium-glucose co-transporter 2 gene (SGLT2) mutation contributes to the abnormal expression of SGLT2 in renal tissues in familial renal glucosuria // International Urology and Nephrology. – 2014. – V.46, N11. – P. 2237-2245.
40. Zhao X., Cui L., Lang Y. et al. A recurrent deletion in the SLC5A2 gene including the intron 7 branch site responsible for familial renal glucosuria // Scientific Reports. – 2016. – V.26, N6. – P. 33920.

### Информация об авторах

*Басалай Ольга Николаевна* – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармакологии имени профессора М.В. Кораблева УО «Гродненский государственный медицинский университет. E-mail: olhabasalay@gmail.com

*Бушма Михаил Иванович* – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии имени профессора М.В. Кораблева УО «Гродненский государственный медицинский университет. E-mail: pharma@grsmu.by

*Борисенок Ольга Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармакологии имени профессора М.В. Кораблева УО «Гродненский государственный медицинский университет. E-mail: pharma@grsmu.by

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

Поступила 08.03.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 616-03+616-06

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.23 EDN: KVLVLG

**СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, КАК КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ  
ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА**

© Данилов А.И., Марёхина Ю.В., Егорова А.Ю., Федоренко А.Р.

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

**Цель.** Осветить вопросы патогенеза, диагностики, антимикробной терапии и хирургического лечения инфекционного эндокардита, сопровождающегося развитием сердечной недостаточности.

**Методика.** На основании отечественных и международных рекомендаций представлены наиболее остро стоящие вопросы введения пациентов с инфекционным эндокардитом, сопровождающегося развитием сердечной недостаточности.

**Результаты.** Несмотря на установленные алгоритмы диагностики и использование современных антимикробных препаратов, инфекционный эндокардит представляет собой крайне актуальную проблему в связи с ростом частоты и непредсказуемости исходов. Сердечная недостаточность является наиболее частым осложнением инфекционного эндокардита и основным показанием к оперативному лечению в экстренном и плановом порядке.

**Заключение.** В статье представлены механизмы и закономерности развития сердечной недостаточности при инфекционном эндокардите, особенности введения пациентов при данной патологии, ближайший и отдаленный прогноз заболевания.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, сердечная недостаточность, эхокардиография, антимикробная терапия

## HEART FAILURE AS A CLINICALLY SIGNIFICANT COMPLICATION OF INFECTIVE ENDOCARDITIS

Danilov A.I., Marekhina Yu.V., Egorova A.Yu., Fedorenko A.R.

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

**Objective.** To highlight the issues of pathogenesis, diagnosis, antimicrobial therapy and surgical treatment of infectious endocarditis accompanied by the development of heart failure.

**Methods.** Based on domestic and international recommendations, the most pressing issues of managing patients with infectious endocarditis accompanied by the development of heart failure are presented.

**Results.** Despite the established diagnostic algorithms and the use of modern antimicrobial drugs, infectious endocarditis is an extremely urgent problem due to the increasing frequency and unpredictability of outcomes. Heart failure is the most frequent complication of infectious endocarditis and the main indication for emergency and planned surgical treatment.

**Conclusions.** The article presents the mechanisms and patterns of the development of heart failure in infectious endocarditis, the features of the introduction of patients with this pathology, the immediate and long-term prognosis of the disease.

**Keywords:** infective endocarditis, heart failure, echocardiography, antimicrobial therapy

**Введение**

Заболееваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) варьирует от 46,3 до 150 человек на 1 млн жителей в год, увеличиваясь с возрастом (у лиц старше 50 лет – 150 случаев, а у лиц старше 80 лет – 220 случаев на 1 млн человек) [4, 10].



В настоящее время рост заболеваемости ИЭ во многом обусловлен увеличением числа кардиохирургических вмешательств по поводу пороков сердца, установки внутрисердечных устройств, аортокоронарного шунтирования и других инвазивных медицинских процедур (установка сосудистых катетеров или выполнение диагностических/лечебных манипуляций). В ряде стран, включая Российскую Федерацию, сохраняется высокая доля ИЭ, обусловленного инъекционным введением наркотических веществ [1, 2].

В последние десятилетия растет доля первичного ИЭ (31-57,4%). Среди заболеваний сердца, предрасполагающих к развитию вторичного ИЭ, наблюдается увеличение роли протезов клапанов сердца (21%), дегенеративных пороков сердца у пожилых людей (15,7%). Чаще встречаются пациенты с повторным развитием ИЭ, в то время как уменьшилась доля пациентов с предшествующими ревматическими пороками сердца [11, 12].

Согласно имеющимся данным в 2010-2020 гг. в стационарах Российской Федерации госпитальная летальность от ИЭ составила 23,1%, в г. Москва – 34,7%), что подтверждает актуальность описываемой в данной статье патологии и необходимость поиска дополнительных возможностей для снижения количества жизне-угрожающих осложнений [4].

Следует отметить, что клиническая картина ИЭ полиморфна, что создает большие трудности в диагностике заболевания. Вместе с тем, согласно установленным данным, сердечная недостаточность является наиболее частым осложнением ИЭ, влияющим на прогноз, и основным показанием к оперативному лечению в экстренном и плановом порядке [13].

### **Патогенез сердечной недостаточности при инфекционном эндокардите**

Симптомы сердечной недостаточности в дебюте заболевания выявляются у 7,5% больных. На фоне прогрессирования заболевания застойная сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA отмечается у 46,6% больных ИЭ [5].

Сердечная недостаточность обычно вызвана возникновением новой или ухудшением текущей тяжелой аортальной или митральной регургитации; в редких случаях к сердечной недостаточности приводят также внутрисердечная фистула или, еще реже, обструкция отверстия клапана. Регургитация при ИЭ нормального клапана может развиваться вследствие разрыва митральной хорды, отрыва створки (флотирующая створка), перфорации створки или нарушения вегетациями смыкаемости створок [4].

Особенная ситуация – инфекция передней митральной створки, вторичная по отношению к ИЭ аортального клапана ввиду обратного тока крови. Формирование аневризмы на стороне предсердия митральной створки может позднее привести к перфорации митрального клапана.

Выявлено различие выживаемости в зависимости от локализации инфекционного процесса на клапанах сердца. Так, в целом, локализация процесса на аортальном клапане характеризуется худшим прогнозом [3].

В частности, при остро развившейся аортальной недостаточности большой объем регургитации действует на нормальных размеров левый желудочек. В дальнейшем наблюдается расширение полости левого желудочка, что приводит к нарастанию конечного диастолического давления в левом желудочке и впоследствии к повышению давления в левом предсердии и развитию легочной гипертензии. В таких случаях для поддержания сердечного выброса запускаются компенсаторные механизмы, в частности, механизм Франка-Старлинга и увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС).

При этом следует отметить, что поражение миокарда при ИЭ встречается при морфологическом исследовании в более половины случаев, что может препятствовать развитию компенсаторного механизма Франка-Старлинга. И из компенсаторных механизмов поддержки сердечного выброса остается лишь повышение ЧСС. Однако, этот механизм работает лишь до определенной частоты, дальнейшее увеличение ЧСС приводит к еще большему уменьшению сердечного выброса [3].

### **Диагностика сердечной недостаточности при инфекционном эндокардите**

Клинические проявления сердечной недостаточности включают одышку, тахикардию, шум в области сердца, отечный синдром. В более тяжелых случаях может отмечаться отек легких и кардиогенный шок [5].

В дополнении к клинической картине ключевая роль в диагностике описываемой патологии принадлежит визуализирующим методам диагностики, прежде всего эхокардиографии. Всем пациентам с подозрением на ИЭ рекомендовано выполнять трансторакальную эхокардиографию как способ визуализации первого выбора. Для диагностики перфорации клапана, вторичного поражения митрального клапана и аневризм лучше всего применять чреспищеводную эхокардиографию [7, 8].

Эхокардиографию рекомендуют применять также для оценки гемодинамических последствий дисфункции клапана, измерения давления в легочной артерии и измерения и мониторинга систолической функции левого желудочка и давления наполнения левого и правого желудочков [4].

Спиральную компьютерную томографию сердца с ЭКГ-синхронизацией рекомендуют применять у пациентов с ИЭ для выявления абсцессов/псевдоаневризм с диагностической ценностью, одинаковой в сравнении с чреспищеводной эхокардиографией, и даже более высокой в отношении информации о перивальвулярном распространении, включая анатомию псевдоаневризм, абсцессы и фистулы [6].

Пациентам с ИЭ протезированного клапана рекомендовано выполнение спиральной компьютерной томографии сердца с ЭКГ-синхронизацией с внутривенным контрастированием для оценки парапротезных осложнений [6].

Потенциальную роль в диагностике и мониторинге сердечной недостаточности при ИЭ имеет мозговой натрийуретический пептид [4, 9].

### **Хирургические возможности коррекции сердечной недостаточности**

В связи с высоким риском осложнений при ИЭ, по данным ряда авторов в хирургическом лечении нуждаются до 50% пациентов, перенесших ИЭ [3, 4].

Большинство специалистов считают, что оперативное лечение позволяет избежать резкого прогрессирования сердечной недостаточности и разрушения клапанного аппарата сердца, а также снизить вероятность тромбоэмболических осложнений. Вместе с тем, проведение данного лечения во время активной фазы сопряжено существенными рисками, прежде всего у коморбидных пациентов. В связи с этим, проведение оперативного лечения у пациентов с ИЭ в значительной степени носит индивидуальный характер [13].

Оперативное лечение проводят в неотложном порядке независимо от состояния инфекции, если, несмотря на медикаментозную терапию, сохраняются отек легких или кардиогенный шок. Пациентам с ИЭ и паравальвулярными абсцессами, псевдоаневризмами и фистулами (наиболее частая причина неконтролируемого течения инфекции) рекомендовано срочное (неотложное) хирургическое лечение [4].

У пациентов с ИЭ после хирургического лечения имеется высокий риск развития осложнений в послеоперационном периоде. Среди наиболее частых осложнений ИЭ в послеоперационном периоде выделяют: тяжелую коагулопатию, требующую динамического контроля и коррекции; рестернотомию ввиду кровотечения или тампонады сердца; инсульт; синдром малого сердечного выброса; пневмонию и атриовентрикулярные блокады после радикальной резекции абсцесса корня аорты [4].

### **Заключение**

За последние десятилетия в этиологической структуре ИЭ произошли существенные изменения. Основным из таких изменений является то, что ведущим возбудителем стал *Staphylococcus aureus*, вместо стрептококков группы *viridans*. Данная тенденция наблюдается в большинстве стран, в том числе и в Российской Федерации. Это в свою очередь объясняется изменениями в соотношении факторов риска данной патологии. Среди них первостепенное значение в настоящее время играют инъекционная наркомания, инвазивные диагностические и лечебные манипуляции на сердце и крупных сосудах, в то время, как стоматологические манипуляции и плохая гигиена полости рта играют второстепенное значение.

Следует отметить, что превалирование в этиологической структуре ИЭ стафилококков обуславливает более острое течение инфекционного процесса и, как следствие, более частое

развитие осложнений, наиболее частым из которых является сердечная недостаточность. Средне-тяжелая и тяжелая сердечная недостаточность – это самый важный предиктор госпитальной и 6-месячной смертности

Согласно разработанным рекомендациям, визуализирующие методы диагностики играют ключевую роль при введении пациентов с ИЭ, позволяющие определить лечебную тактику. Так, обнаружение абсцесса фиброзного кольца, фистул между камерами сердца, раннего ИЭ протезированного клапана, гемодинамически значимых парапротезных фистул или признаков частичного отрыва протеза служит показанием к проведению хирургического вмешательства.

Своевременное применение антибиотиков в клинической практике привело к более благоприятному исходу ИЭ. Кроме того, расширение возможностей клапанной хирургии и проведение ее на ранних стадиях заболевания позволяет проводить радикальную коррекцию гемодинамических последствий заболевания и улучшать прогноз.

### Литература (references)

1. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – Т.62, №1-2. – С. 7-11. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Deknich A.V. *Antibiotiki i himioterapiya*. Antibiotics and chemotherapy. – 2017. – V.62, N1-2. – P. 7-11. (in Russian)]
2. Данилов А.И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №4. – С. 113-117. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Lymets L.L. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2018. – V.17, N4. – P. 113-117. (in Russian)]
3. Минаков Э.В., Некрасова Н.В., Соболев Ю.А., Чопоров О.Н. Влияние сердечной недостаточности на прогноз у больных с инфекционным эндокардитом // Российский кардиологический журнал. – 2005. – Т.56, №6. – С. 5-10. [Minakov E.V., Nekrasova N.V., Sobolev Yu.A., Choporov O.N. *Rossijskij kardiologičeskij žurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2005. – V.56, N6. – P. 5-10. (in Russian)]
4. Тюрин В.П. Инфекционные эндокардиты. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 368 с. [Tyurin V.P. *Infekcionnye endokarditity*. Infectious endocarditis. - Moscow: GEOTAR-Media, 2012. – 368 p. (in Russian)]
5. Anguera I., Miro J.M., Evangelista A., Cabell C.H. et al. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves // *American Journal of Cardiology*. – 2006. – N98. – P. 1254-1260.
6. Bertagna F., Giubbini R., Treqlia G. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: suggestions to increase diagnostic accuracy // *Journal of the American College Cardiology*. – 2014. – V. 63, N4. – P. 378-379.
7. Bongiorno M.G., Cori A., Soldati E., Zucchelli G. et al. Intracardiac Echocardiography in Patients with Pacing and Defibrillation Leads: A Feasibility Study // *Echocardiography*. – 2008. – N6(25). – P. 632-638.
8. Branham R., Finley A.C., Abernathy J.H. Using transesophageal echocardiography to assess cardiovascular implantable electronic device endocarditis // *Anesthesia and Analgesia*. – 2015. – V.120, N5. – P. 1008-1010.
9. Bruun N.E., Habib G., Thuny Fr., Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis // *European Heart Journal*. – 2014. – N10(35). – P. 624-632.
10. Dayer M.J., Jones S., Prenderqast B. et. al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis // *Lancet*. – 2015. – V.385. – P. 1219-1228.
11. Erwin J.P., Otto C.M. Infective endocarditis: old problem, new guidelines and still much to learn // *Heart*. – 2014. – V.100, N13. – P. 996-998.
12. Fitzsimmons K., Bamber A.I., Smalley H.B. Infective endocarditis: changing aetiology of disease // *British Journal of Biomedical Science*. – 2010. – V. 67, № 1. – P. 35-41.
13. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et. al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) // *European Heart Journal*. – 2015. – V.36(44). – P. 3075-3128.

### Информация об авторах

Данилов Андрей Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

*Марёхина Юлия Владимировна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mariohina@mail.ru

*Егорова Ангелина Юрьевна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: E-mail: l\_116\_egorova\_a\_yu@mail.ru

*Федоренко Алёна Романовна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: fedorenkl.lena@yandex.ru

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

Поступила 23.05.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 616.71-053.2-056.527

3.1.25 Лучевая диагностика и терапия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.24 EDN: KWPVFX

**ИЗМЕНЕНИЯ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЛУЧЕВЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ**

© Леднев С.А., Юрова И.Ю., Леднева В.С., Ульянова Л.В., Разуваева Ю.Ю.

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронежская область, Воронеж, улица Студенческая, 10**Резюме*

**Цель.** Представить актуальные данные связи изменения плотности костной ткани у детей по результатам лучевых диагностических методов.

**Методика.** В работе использованы материалы полнотекстных статей, доступные в открытых источниках.

**Результаты.** Ожирение относится к числу самых распространенных хронических заболеваний в мире и достигает масштабов неинфекционной эпидемии. Одной из значимых проблем современной медицины является остеопороз и занимает четвертое место среди неинфекционных заболеваний после сердечно-сосудистой патологии, онкологических заболеваний и сахарного диабета. ВОЗ считает остеопороз одной из значимых проблем педиатрии. Жировая ткань может оказать благоприятное воздействие на костную ткань. Положительная связь между массой тела и костной массой может быть связана с несколькими возможными механизмами: увеличение массы тела увеличивает механическую нагрузку на скелет и способствует ее укреплению, ассоциация увеличения жировой ткани с увеличенной секрецией костно-активных, анаболических гормонов  $\beta$ -клетки поджелудочной железы и секреции костно-активных факторов из адипоцитов.

**Заключение.** Главным показателем здоровья кости является её плотность, которая поддерживается чётким балансом между процессами образования кости и резорбции. Оценить плотность костной ткани можно следующими исследованиями: рентгенография костно-суставной системы, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA), количественная компьютерная томография (QCT), ультразвуковая остеоденситометрия. По результатам актуальных исследований факты нарушения минеральной плотности костной ткани более выражены у детей с ожирением. В настоящее время данные различных исследований, по влиянию жировой ткани на МПК, расходятся, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

*Ключевые слова:* компьютерная томография, ожирение, дети, костная ткань, лучевая диагностика

**CHANGES IN BONE DENSITY IN OBESE CHILDREN ACCORDING TO THE RESULTS OF RADIATION DIAGNOSTIC METHODS**

Lednev S.A., Yurova I.Yu., Ledneva V.S., Ulyanova L.V., Razuvaeva Yu.Yu.

*Voronezh State Medical University, 10, Studentskaja St., 394036, Voronezh, Russia**Abstract*

**Objective.** To present current data on the relationship of changes in bone density in children based on the results of radiation diagnostic methods.

**Methods.** The work uses materials of full-text articles available in open sources.

**Results.** Obesity is one of the most common chronic diseases in the world reaching the scale of a non-communicable epidemic. One of the significant problems of modern medicine is osteoporosis that ranks fourth among non-communicable diseases after cardiovascular pathology, oncological diseases and diabetes mellitus. WHO considers osteoporosis to be one of the significant problems of pediatrics. Adipose tissue can have a beneficial effect on bone tissue. The positive relationship between body weight and bone mass can be associated with several possible mechanisms: an increase in body weight increases the mechanical load on the skeleton and contributes to its strengthening, the association of an increase in adipose tissue with increased secretion of bone-active, anabolic hormones beta cells of the pancreas and the secretion of bone-active factors from adipocytes.

**Conclusion.** The main indicator of bone health is its density, which is maintained by a clear balance between the processes of bone formation and resorption. Bone density can be assessed by the following studies: radiography of the osteoarticular system, dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), quantitative computed tomography (QCT), ultrasound osteodensitometry. According to the results of current studies, violations of bone mineral density are more pronounced in obese children. Currently, data from various studies on the effect of adipose tissue on BMD differ, which requires further study of this issue.

*Keywords:* computed tomography, obesity, children, bone tissue, radiation diagnostics

## Введение

По статистике ВОЗ, более миллиарда человек на планете имеют лишнюю массу тела, зарегистрировано более 300 млн. больных ожирением. Ожирение относится к числу самых распространенных хронических заболеваний в мире и достигает масштабов неинфекционной эпидемии. Избыточную массу тела имеют 30 млн. детей и подростков, и 15 млн. страдают ожирением. Медико-социальное значение ожирения заключается в том, что люди, имеющие данное заболевание подвержены риску развития таких патологических состояний, как СД, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, заболевания ЖКТ и пр. [10, 12]. Одной из значимых проблем современной медицины является остеопороз и занимает четвертое место среди неинфекционных заболеваний после сердечно-сосудистой патологии, онкологических заболеваний и сахарного диабета. Прогрессивное увеличение количества пациентов с остеопорозом происходит вследствие омоложения заболевания [2, 3, 11]. ВОЗ считает остеопороз одной из значимых проблем педиатрии. По данным разных авторов, сниженные показатели МПК имеют 38-43% российских детей в возрасте 5-18 лет без сопутствующей соматической патологии.

Цель исследования – представить актуальные данные связи изменения плотности костной ткани у детей по результатам лучевых диагностических методов.

Ожирение и остеопороз – два метаболических заболевания, ранее считавшиеся взаимоисключающими. Обе болезни имеют генетическую основу и подвержены различным влияниям окружающей среды; они начинаются в молодом возрасте, хотя развитие полной клинической картины может занять десятилетия, связаны со значительной заболеваемостью и смертностью, и обе могут присутствовать у одного пациента одновременно, многократно усиливая свое патологическое влияние [5,9,11,12].

Жировая ткань может оказать благоприятное воздействие на костную ткань [1,10]. Положительная связь между массой тела и костной массой может быть связана с несколькими возможными механизмами: 1) Увеличение массы тела увеличивает механическую нагрузку на скелет (особенно кортикальную часть) и способствует ее укреплению; 2) Ассоциация увеличения жировой ткани с увеличенной секрецией костно-активных, анаболических гормонов  $\beta$ -клетки поджелудочной железы (т. е. инсулина, амилина и прептина) и секреции костно-активных факторов из адипоцитов (т. е. эстрогена, лептина и адипонектина).

Несмотря на многочисленные свидетельства того, что жировая ткань защищает скелет, число исследований, свидетельствующих об обратном, увеличивается. Растущая эпидемия ожирения подняла тревогу среди педиатров, особенно потому, что количество переломов детей также экспоненциально растет. Эндокринологи, которые лечат взрослых, также должны быть осторожны, так как дети с ожирением могут не достигать пика костной массы, что увеличивает последующий риск переломов во взрослом возрасте, и это необходимо учитывать как дополнительный фактор риска [1, 6, 7].

Главным показателем здоровья кости является её плотность, которая поддерживается чётким балансом между процессами образования кости и резорбции [8, 10, 12]. В развивающемся растущем организме процессы перестройки костной ткани характеризуются преобладанием костеобразования над резорбцией, в результате чего костная ткань увеличивается до достижения максимальной величины плотности, т.е. «пика костной массы», определяющей её прочность на протяжении всей последующей жизни [4, 11, 12].

Оценить плотность костной ткани можно следующими исследованиями: 1) Рентгенография костно-суставной системы; 2) Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA); 3) Количественная компьютерная томография (QCT); 4) Ультразвуковая остеоденситометрия.

Рентгенография костно-суставной системы – это основной рентгенологический симптом остеопороза – повышение рентгенопрозрачности костной ткани, определяющееся в основном в костях, где преобладает трабекулярная костная ткань. В кортикальной костной ткани коротких и длинных трубчатых костей симптомы остеопороза: уменьшение толщины кортикальной кости; расширение костномозговых пространств за счёт эндостальной, субэндостальной и интракортикальной костной резорбции; снижение кортикального индекса. Относится к полуколичественным методам оценки снижения МПКТ и основывается на оценке трабекулярного рисунка проксимального отдела бедренной кости. В классификации по Сингху выделены 6 степеней: 6-я, 5-я, 4-я степени относятся к норме; 3-2 степень: резкое истончение или отсутствие трабекул в центральной части проксимального отдела бедренной кости, истончение и уменьшение количества трабекул в основании большого вертела, верхнего отдела шейки бедренной кости и нижней части бедренной головки; 1 степень: видны отдельные трабекулы в основании бедренной головки.

Рентгеноморфометрическое исследование – деформационные изменения наиболее точно и объективно могут быть выявлены и оценены при рентгеноморфометрическом исследовании на боковых рентгенограммах грудного (ТIV-XII) и поясничного (LI-IV) отделов позвоночника. Морфометрический анализ тел позвонков предполагает измерение высоты тела позвонка – передней (ha), средней (hm) и задней (hp) – и вычисление индексов тел позвонков: передний/задний индекс (ha/hp); средний/задний индекс (hm/hp); задний/задний индекс (hp/hp1 или hp/hp2).

Метод полуколичественной оценки деформаций тел позвонков по Genant: степень 0 – нормальный недеформированный позвонок; степень 1 – слабая деформация тел позвонков, снижение индексов тел позвонков равно 0,76-0,79; степень 2 – умеренная деформация, снижение индексов тел позвонков равно 0,61-0,75, степень 3 – выраженная деформация, снижение индексов тел позвонков <0,6.

Рентгенологические изменения позвоночника при остеопорозе: вертикальная исчерченность тел позвонков; рамочная структура тела позвонка; повышение прозрачности тел позвонков; снижение высоты тел позвонков; клиновидная деформация позвонков; «рыбьи позвонки»; симптом «кляш»; симптом выравнивания.

Рентгенография костно-суставной системы является единственным методом исследования, позволяющим оценивать анатомические особенности, истинную форму и размеры костей, а также структуру костной ткани и различные повреждения, в том числе переломы. Низкая чувствительность метода, позволяющая определить уменьшение костной массы тогда, когда степень снижения минерализации достигает 20-40%.

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA) – это средство измерения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с помощью спектральной визуализации. Основные показатели минерализации костной ткани при обследовании методом DXA: костный минеральный компонент (bone mineral content, BMC) — показывает количество минерализованной ткани (г) при сканировании костей, обычно определяется длиной сканирующего пути (г/см); минеральная плотность костной ткани (МПК или bone mineral density, BMD) – обычно оценивается количество минерализованной костной ткани на сканируемой площади – (г/см<sup>2</sup>).

Индивидуальная МПК сравнивается с референсной базой данных – оценка с использованием T- и Z-критериев. Интерпретация результатов исследования минеральной плотности костной ткани по T-критерию: нормальные показатели МПК – от +2,5 до -1 стандартных отклонений от пиковой костной массы; остеопения – от -1 до -2,5 стандартных отклонений; остеопороз – -2,5 стандартных отклонений и ниже; тяжёлый остеопороз – -2,5 стандартных отклонений и ниже с наличием в анамнезе одного и более переломов.

У детей индивидуальная МПК сравнивается с соответствующими педиатрическими базами данных, включающими специфические для возраста, пола и роста Z-критерии. T-индекс не должен использоваться у детей и подростков для оценки МПК. Заключение о «снижении костной массы по сравнению с возрастной нормой» может быть сделано только на основании Z-критерия менее -2,0 SD. При Z-критерии более -2,0 SD можно говорить о минеральной плотности костной ткани в пределах возрастной нормы.

(DXA) - современный, высокоточный, неинвазивный, относительно безопасный, не требующий активного участия пациента метод определения минеральной плотности костной ткани. Является «золотым стандартом» исследования костной массы и диагностики остеопороза. Более точно оценивает снижение МПК, в отличие от стандартной рентгенографии костей. На данный момент единственный стандартизированный метод диагностики остеопороза, позволяющий проводить

сравнительную оценку результатов исследования на приборах от разных производителей. Высокая стоимость и отсутствие возможности бесплатного обследования ограничивает её применение.

Количественная компьютерная томография (QCT) – применяется для выявления и оценки плотности костей позвоночника. Причем для подобного способа исследования не имеет значение размер кости. Ввиду чего, его успешно применяют как для обследования взрослых лиц, так и детей. Этот метод сканирования позвоночника считается наиболее чувствительным и информативным на сегодняшний день. При этом наиболее информативен этот метод для определения переломов. Кроме того, к ККТ прибегают и в том случае, когда возникает необходимость в выявлении и определении метастатических поражений костной ткани. Но, несмотря на высокую информативность, у данного способа диагностики есть и недостатки. При обследовании методом ККТ задействуются повышенные дозы облучения, если сравнивать с денситометром (DXA). В отличие от DXA, которая визуализирует в технике 2D, QCT формирует 3D-измерение трабекулярной и кортикальной плотности, без наложения прилежащих костных структур и окружающих тканей: 1) Возможность определения трабекулярной и кортикальной кости по отдельности. 2) Помимо исследования аксиального отдела скелета QCT способна проводить денситометрию периферических отделов. 3) Относительно большая суммарная лучевая нагрузка при динамическом наблюдении. 4) Высокая экономическая затратность при проведении исследования. 5) Точность диагностики ККТ ненамного выше, чем при рентгеновской абсорбциометрии.

Ультразвуковая остеоденситометрия (костная ультрасонометрия) – на сегодня самый современный метод исследования плотности костей. Применяется он, как правило, при проведении обследования на предмет остеопороза. Данное исследование помогает оценить плотность костей и выявить ранние признаки остеопороза. Ультразвуковая костная денситометрия совершенно безопасна, у нее практически нет противопоказаний. Исследование не занимает много времени и позволяет быстро получить достоверную информацию. Области интереса при проведении ультразвуковой остеоденситометрии являются кости предплечья, пяточная, большеберцовая кости, фаланги пальцев. Метод основан на определении параметров распространения и поглощения ультразвука в кости. При прохождении ультразвука через кость его характеристики изменяются в зависимости от состояния костной ткани. Основными параметрами костной ультрасонометрии являются скорость звука (SOS) и широкополосное ослабление ультразвука (BUA).

На основании полученных результатов проводится расчет индекса прочности костной ткани. Полученные показатели сравниваются со встроенной базой данных. Скоростью распространения ультразвуковой волны ( $V$ , м/с) – это время, которое проходит ультразвук через объект исследования от источника излучения до преобразователя. Данный параметр имеет зависимость от эластичности и минеральной плотности кости. Показатель затухания ультразвуковой волны характеризует прохождение ультразвука через костную ткань и зависит от костной массы, количества, размеров и пространственной ориентации костных трабекул. Данный параметр выражается в дБ/МГц. Чувствительность и специфичность ультразвуковой остеоденситометрии в диагностике остеопороза ниже, чем DXA.

На качество исследования с помощью ультразвуковой остеоденситометрии влияет значительно больше субъективных факторов, чем с помощью DXA-денситометров (влияют усилия прижатия ультразвуковых датчиков, состояние кожи в области измерения, температура). Результаты сканирования костной ткани при проведении ультразвуковой остеоденситометрии не стандартизированы, что неизбежно уменьшает качество диагностики. Основная область применения ультразвуковой остеоденситометрии в настоящее время – это скрининговые исследования для выявления лиц с вероятностью костной патологии с обязательной последующей верификацией более высокоточными методами.

Исследование Н.Н. Каладзе и Н.Н. Скоромной в 2016 г. «Связь между лептином, минеральным обменом и данными денситометрии у детей с избыточной массой тела»: было обследовано 30 детей (14 девочек, 16 мальчиков) с различной массой тела, не имеющих хронической патологии, в возрасте от 10 до 15 лет. Детям проводилось антропометрическое исследование, изучение показателей минерального обмена (кальций, фосфор, магний, щелочная фосфатаза), определение уровня лептина и адипонектина, определение МПК с помощью ультразвуковой остеоденситометрии. Из 30 обследованных детей 6 имели избыточную массу тела, у 15 было зарегистрировано ожирение, дефицит массы тела наблюдался у 9 детей [10].

Были сделаны выводы: У детей с избыточной массой тела и ожирением уровень лептина превышал норму. Активность ЩФ была снижена. На фоне гиперлептинемии наблюдалась гипокальциемия у 28,57% пациентов. У детей, имеющих высокие значения ИМТ, показатель прочности кости напрямую коррелировал с уровнем Са,в крови; более низкие показатели



скорости распространения ультразвуковой волны (СРУ) – показатели влияющие на толщину кортикального слоя. Широкополостное затухание ультразвука в группе детей, имеющих избыточную массу тела, имел наибольшее значение относительно средне-популяционных величин. Результирующий показатель ИП костной ткани у обследованных детей был выше средне популяционных значений, с наибольшими показателями у детей с избыточной массой тела, тогда как у 3 детей, имеющих недостаточную массу тела, показатель костной прочности был ниже нормативных значений.

Таким образом, проведенное исследование показало, что, несмотря на нормальные значения результирующего показателя индекса прочности кости у детей с избыточной массой тела наблюдались изменения показателей, характеризующих состояние кортикального слоя кости на фоне гипокальциемии и гиперлептинемии.

Исследование М.Ж. Ашуровой и Л.М. Гарифулиной 2020 г. «Минеральная плотность костей и уровень витамина Д у детей с ожирением»: было обследовано 15 детей с избыточной массой тела и 15 детей с ожирением 1-2 степени и абдоминальным типом ожирения. Группу сравнения составили 20 детей, сопоставимых по возрасту и полу с нормальным показателем ИМТ [1]. Детям проводилось определение ИМТ, уровня холестерина, витамина Д, ультразвуковая остеоденситометрия. Было выявлено: В группе детей с избыточной массой тела остеопения наблюдалась у 53,3%, остеопороз у 20%. В группе детей с ожирением остеопения наблюдалась у 53,3%, остеопороз у 40%. В группе контроля выявлена остеопения у 50%, случаи минеральной плотности костей в пределах нормы у 45% детей, и всего у 5% отмечалось признаки остеопороза. Достоверной разницы между мальчиками и девочками в отношении развития остеопении и остеопороза в группах с избыточной массой тела и ожирением не было, тогда как случаи остеопении преобладали у девочек в контрольной группе. Выявлено, что уровень витамина Д достоверно не зависел от массы тела и у большинства детей в обеих группах был в дефиците.

Таким образом, факты нарушения минеральной плотности костной ткани более выражены у детей с ожирением, при этом установлена низкая обеспеченность витамином D среди детей и подростков школьного возраста, независимо от массы тела.

## Заключение

Самым достоверным методом исследования МПК является DXA (точность диагностики ККТ ненамного выше, чем при DXA, однако значительно больше лучевая нагрузка и стоимость). DXA должна проводиться совместно с рентгенографией костно-суставной системы (является единственным методом исследования, позволяющим оценивать анатомические особенности, истинную форму, размеры костей, структуру костной ткани, повреждения) – это даст значительно больше объективной информации при оценке остеопороза и его осложнений [1, 12]. Основная область применения костной ультрасонометрии в настоящее время – это скрининговые исследования для выявления лиц с вероятностью костной патологии с обязательной последующей верификацией на аксиальном DXA-денситометре. В настоящее время данные различных исследований, по влиянию жировой ткани на МПК, расходятся, что требует дальнейшего изучения данного вопроса.

## Литература (references)

1. Ашурова М.Ж., Гарифулина Л.М. Минеральная плотность костей и уровень витамина Д у детей с ожирением // Детская медицина Северо-Запада. – 2020. – №1. – С. 44. [Ashurova M. Zh., Garifulina L.M. *Detckaya medicina Severo-Zapada*. Children's medicine of the North-West. – 2020. – №1 – С. 44. (in Russian)]
2. Лесняк О.М. Новая парадигма в диагностике и лечении остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – №1. – С. 23-28. [Lesnyak O.M.. *Osteoporoz I osteopatii*. Osteoporosis and osteopathies. – 2012. - №1 – С. 23-28. (in Russian)]
3. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз в Российской Федерации: проблемы и перспективы // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №5. – С. 14-18. [Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. Scientific and practical rheumatology. – 2010. – №5 – С. 14-18. (in Russian)]

4. Лесняк О.М., Ершова О.Б., Белова К.Ю. Эпидемиология остеопоротических переломов в Российской Федерации и российская модель FRAX // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – №3. – С. 3-8. [Lesnyak O.M., Ershova O.B., Belova K. Yu. *Osteoporoz I osteopatii*. Osteoporosis and osteopathies. – 2014. – N3 – P. 3-8. (in Russian)]
5. Никитинская О.А., Торощова Н.В. Оценка 10-летней вероятности остеопоротических переломов с помощью российской модели FRAX в популяционных выборках 5 регионов России // Медицинский совет. – 2017. – №1S. – С. 103-107. [Nikitinskaya O.A., T oроptcova N.V. *Meditsinskii sovet*. Medical advice. – 2017. – N1S – P. 103-107. (in Russian)]
6. Рахманов А.С., Бакулин А.В. Костная денситометрия в диагностике остеопении // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – N1. – С. 28-30. [Rahmanov A.S., Bakulin A.V. *Osteoporoz I osteopatii*. Osteoporosis and osteopathies. – 1998. – N1 – С. 28-30. (in Russian)]
7. Скромная Н.Н., Каладзе Н.Н. Связь между лептином, минеральным обменом и данными денситометрии у детей с избыточной массой тела // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2016. – №1. – С. 41-45. [Skromnaya N.N., Kaladze N.N. *Vestnik fizioterapii I kurortologii*. Bulletin of physiotherapy and balneology. – 2016. – №1 – С. 41-45. (in Russian)]
8. Смирнов А.А. Сравнительная характеристика методов измерения костной массы // Медицинские новости. – 1997. – №2 – С. 16-34. [Smirnov A.A. *Medicinskie novosti*. Medical news. – 1997. – N2 – С. 16-34. (in Russian)]
9. Cosman F., de Beur S. J., LeBoff M. S. et al. Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis // Osteoporosis. Int. Springer London, 2014. – V.25, N10. – P. 2359-2381.
10. Kanis J. A. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organization. – UK: University of Sheffield, 2007.– 339 p.
11. Kanis J.A. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. UK, 2008.
12. Ziemlewicz T.J., Binkley N., Pickhardt P.J. Opportunistic Osteoporosis Screening: Addition of Quantitative CT Bone Mineral Density Evaluation to CT Colonography // Journal of the American College of Radiology. – 2015. – V.12, N10. P. 1036-1041.

### Информация об авторах

*Леднев Сергей Александрович* – аспирант кафедры инструментальной диагностики ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: sergeylednev242@gmail.com

*Юрова Ирина Юрьевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: yurova.i-yurova@yandex.ru

*Леднева Вера Сергеевна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: lvsmed@yandex.ru

*Ульянова Людмила Владимировна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: lusha8722@yandex.ru

*Разуваева Юлия Юрьевна* – аспирант кафедры факультетской и паллиативной педиатрии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: peshkovayusya@yandex.ru

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

Поступила 18.01.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 616-053.2

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.25 EDN: LPMLWT

**ОЖИРЕНИЕ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ**© **Муравьев А.А., Бекезин В.В.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Провести анализ результатов научных исследований, систематических обзоров и мета-анализов по проблеме эпидемиологии, патогенеза, течения, а также лечения бронхиальной астмы у детей с ожирением.

**Методика.** Сбор и оценка результатов основных научных исследований по проблеме бронхиальной астме у детей с ожирением с использованием баз данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), Medscape (<https://www.medscape.com/>), глубина поиска – 2012-2023 гг.

**Результаты.** БА и ожирение считаются глобальными проблемами современного здравоохранения во всём мире. Выявлена определённая взаимосвязь между этими состояниями, однако причины по-прежнему ещё не до конца изучены. Ожирение является одним из факторов риска развития БА у детей, которая может манифестировать на протяжении всего периода жизни и, обладая многофакторностью, прежде всего зависит от пола ребёнка, расы или этнической принадлежности и предрасположенности к аллергии. Большинство исследований подтверждает наличие у пациентов специфического фенотипа «ожирение-БА», при котором ожирение модифицирует течение БА. Существуют данные в пользу генетически-опосредованного сочетания ожирения и БА. Ожирение снижает основы нормального функционирования дыхательной системы. Жировая ткань также может провоцировать развитие гипоксических процессов, способствуя циркуляции моноцитов, выработке воспалительных цитокинов. Кортикостероиды обладают менее выраженным эффектом у лиц с повышенной массой тела, что, вероятно, связано с изменениями в организме при ожирении. Специфическая диета снижает риск развития астмы и способствует лучшему контролю БА.

**Заключение.** Сочетание ожирения и БА является малоизученным состоянием, требующим дальнейшего мониторинга, а понимание механизмов взаимосвязи этих нозологий, вне всякого сомнения, будет способствовать не только ранней диагностике, но и снижению частоты обострений БА и повышению качества жизни.

*Ключевые слова:* ожирение, бронхиальная астма, дети

**OBESITY AND BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN**

Muravyev A.A., Bekezin V.V.

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

**Objective.** To analyze the results of scientific investigations, systematic reviews and meta-analysis in epidemiology, pathogenesis and treatment of bronchial asthma in children with obesity.

**Methods.** Collection and estimation of the main results of scientific investigations in bronchial asthma in children with obesity using databases PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), Medscape (<https://www.medscape.com/>),. The search depth is 2012-2023 years.

**Results.** Bronchial asthma and obesity are concerned to be a global problem of modern healthcare worldwide. There is a connection between these conditions, but the reasons are not fully investigated. Obesity is one of the risk factors of BA in children, which can be manifested at any time during the life and it is a multifactorial disease, and it depends on sex, race, ethnicity, and allergic potential. Most of investigations confirm a specific obesity asthma phenotype, which can modify BA. There is some evidence in genetic-mediated combination obesity and BA. Obesity can reduce the principles of normal function of the respiratory system. Adipose tissue can cause a hypoxic process, producing monocytes and inflammatory cytokines. Corticosteroids have a less effect on obese patients with BA, which is the reason of changes of tissues in obesity. Specific diet is able to reduce the risk of BA and better control.

**Conclusion.** A combination of obesity and asthma is a neglected condition, which needs a continuous monitoring, and the understanding of the mechanism of this disease will help us in early diagnostics, reducing the exacerbations of BA and improving the quality of life.

*Keywords:* obesity, bronchial asthma, children

## Введение

Ожирение является значимой проблемой здравоохранения, причём она может как провоцировать развитие бронхиальной астмы (БА), так и модифицировать её течение в детской и взрослой популяции. Лица с ожирением имеют повышенный риск развития БА, а пациенты с сочетанием этих двух заболеваний имеют более частые и тяжелые обострения, сниженный ответ на проводимую антиастматическую терапию, и, как следствие, сниженный уровень качества жизни. За последние несколько десятков лет в мире регистрируется значительно увеличение частоты встречаемости пациентов с бронхиальной астмой (БА) и ожирением, что немаловажно для практического здравоохранения в мире.

БА у лиц с ожирением является комплексным синдромом, включая различные фенотипы заболевания, которые ещё не до конца изучены. В данной обзорной статье мы суммировали результаты научных исследований, систематических обзоров и мета-анализов по эпидемиологии, механизмам, вовлеченным в патогенез, включая влияние диеты и нутриентов, роли кишечной микрофлоры, воспалению и метаболическим нарушениям, а также генетической предрасположенности. Также мы описали современные данные по течению данного заболевания, возможным механизмам снижения эффективности базисной противоастматической терапии, а также современным возможностям терапии данной сочетанной патологии.

Цель исследования – провести анализ результатов научных исследований, систематических обзоров и мета-анализов по проблеме эпидемиологии, патогенеза, течения, а также лечения бронхиальной астмы у детей с ожирением.

## Методика

Проведены сбор и оценка результатов основных исследований, систематических обзоров и мета-анализов по проблеме эпидемиологии, патогенеза, течения и терапии бронхиальной астмы у детей с ожирением. В качестве основных источников информации использовались базы данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) и Medscape (<https://www.medscape.com/>). Глубина поиска составила 11 лет (с 2012 по 2023 г.), преимущество отдавали результатам научных публикаций на английском языке.

## Результаты исследования

Ожирение является одной из ведущих проблем современного здравоохранения во всём мире, которая ассоциируется не только с нарушением пищевого поведения, но и различными состояниями, такими как сахарный диабет, артериальная гипертензия, злокачественными новообразованиями, заболеваниями лёгочной системы [1], деменцией, инсультами, остеопорозом, что, несомненно, снижает качество жизни и её продолжительность [4].

Являясь комплексным и многофакторным состоянием, ожирение может манифестировать под действием как генетических, так и не генетических детерминант [16]. Генетическая предрасположенность к ожирению редка и может быть вызвана единичными мутациями в генах, участвующих в регуляции жирового обмена (например, лептина), а также может приводить к синдромам Прадера-Вилли, Альстром-синдрому и другим редким синдромам [18]. К негенетическим факторам ожирения относят эндокринные заболевания, патологию со стороны центральной нервной системы, особенности диеты, низкую физическую активность, плохое качество сна, национальность и социально-экономическое развитие страны [19].

Уровень распространения ожирения можно сравнить с пандемией [4]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за период с 1976 по 2016 года частота встречаемости ожирения утроилась и уже в 2016 году 39% взрослого населения во всём мире имели избыточную массу тела и 13% – ожирение [4]. В детской популяции также отмечается драматический рост данного заболевания – в 2016 году в мире насчитывалось более 340 миллионов детей в возрасте 5-

19 лет с данной патологией [42]. Однако в группе детей младше 5 лет отмечается умеренный рост ожирения – в среднем с 4,5% до 5,8% с 1990 по 2018 года [6], причём среди мальчиков уровень увеличился с 3,9% до 7,2%, а среди девочек – с 3,7% до 6,4%. В связи с этим снижение веса в детской популяции к 2025 году является одной из важных составляющих комплексного плана осуществления действий в области питания матерей, а также детей грудного и раннего возраста [42]. За последние 10 лет была выявлена гетерогенность в распределении ожирения среди детей: в странах с высоким социально-экономическим статусом отмечается снижение, а в странах Африки, Азии и Латинской Америки – увеличение [37]. Кроме того, была выявлена тенденция к различному распространению ожирения как внутри одной страны, так и региональные особенности, а их выявление и понимание причин такого разнообразия может способствовать выработке наиболее эффективной стратегии по предупреждению распространения данного состояния [5].

Бронхиальная астма является одной из самых частых хронических заболеваний в детской популяции и наиболее частой причиной госпитализаций среди детей в возрасте до 15 лет [27]. В экономически-развитых странах частота встречаемости бронхиальной астмы в 8-10 раз выше по сравнению с развивающимися странами. В странах с высокой экономикой бронхиальная астма наиболее часто встречается среди группы лиц с низкими доходами, проживающими в городах [14]. Лонгитудинальные исследования показали устойчивую взаимосвязь между наличием бронхиальной астмы или экземы у мамы и появлением этих заболеваний чаще у дочерей, а наличие этих заболеваний у отцов наиболее часто приводило к развитию астмы и/или экземы у сыновей [2].

До пубертатного периода вероятность развития БА выше в 3 раза у мальчиков, а течение подросткового периода – вероятность манифестации примерно одинаковая. Однако в периоде старше 18 лет, наиболее часто БА развивается у лиц женского пола [14]. Ежегодно около 1,8 миллиона детей младше 18 лет получают госпитально лечение по поводу данного заболевания, а стоимость затрат на лечение ежегодно в мире составляет около 726,1 млн. долларов США [8]. В США насчитывается около 6,5 млн. детей с БА, из которых 17% с ожирением, а в 15% из них – это дети с избыточной массой тела [3]. Согласно анализу состояния детей в возрасте до 5 лет из 144 стран мира, более 43 млн. детей обладали избыточной массой тела, а 92 млн. – подвержены риску ожирения [32].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), дети с индексом массы тела (ИМТ), находящимся в промежутке от 85 до 95 перцентиля, обладают избыточной массой тела, а с ИМТ более 95 перцентиля – с ожирением. Всё это, неоспоримо, привело к тому, что БА и ожирение считаются глобальными проблемами современного здравоохранения во всём мире. Выявлена определённая взаимосвязь между этими состояниями, однако причины по-прежнему ещё не до конца изучены. Ожирение является одним из факторов риска развития БА у детей, которая может манифестировать на протяжении всего периода жизни и, обладая многофакторностью, прежде всего зависит от пола ребёнка, расы или этнической принадлежности и предрасположенности к аллергии [1].

Большинство исследований подтверждает наличие у пациентов специфического фенотипа «ожирение-БА», при котором ожирение модифицирует течение БА [21, 43]. Было доказано, что иногда астма может являться предрасполагающим фактором развития ожирения, или эти два состояния могут появляться одновременно [3]. По данным исследователей из США, при обследовании в течение 10 лет более 2000 детей без избыточной массы тела, было выявлено, что дети с диагнозом БА приобретали избыточный вес на 50% чаще, чем дети без БА. Причин этой взаимосвязи множество: это и резистентность к инсулину, дислипидемия и распределение жира в организме, диетические предпочтения, приём лекарственных препаратов [37]. Основные изменения, которые происходят в организме у пациентов с сочетанной патологией БА-ожирение представлены на рис. 1.

По данным мета-анализа, проведённого по результатам исследований в Швеции, Германии, Бразилии, Беларуси и США, дети с тенденцией к ожирению на первом году жизни имели более высокий риск развития астмы в течение первых шести лет жизни [2]. Существуют данные в пользу генетически-опосредованного сочетания ожирения и БА, связанного с полиморфизмом рецепторов в жировой ткани. Эпидемиологические исследования показывают, что воздействие различных факторов на в околозачаточный период, а также на плод, может способствовать экспрессии генов, что влечёт за собой развитие болезни в течение жизни [15]. По данным мета-анализа более 108000 участников, ожирение и высокие прибавки в весе матери во время беременности ассоциируются с 15% риском развития астмы у детей [3]. Однако, данный вариант сочетания патологий встречается намного реже, чем негенетические формы.



Рис. 1. Изменения, характерные для фенотипа «БА-ожирение»

Были выявлены гены, ассоциированные с развитием БА и избыточной массы тела – PRKCA, LEP, and ADRB3 [20, 30]. В ходе самого большого генетического исследования в детской и взрослой популяциях GWAS было установлено, что ген DENND1B также является детерминантой возможного развития данных нозологий [28]. Влияние ожирения в детском возрасте на легочных объем исследовано недостаточно. Было показано, что дети с ожирением обладают меньшим функциональным объёмом легких, остаточным объёмом и резервным объемом выдоха по сравнению с детьми без ожирения [9], а также наличием резистентности к инсулину и снижением уровня липопротеидов высокой плотности [35].

Выделяют несколько патофизиологических механизмов сочетания астмы и ожирения: механические нарушения, секреция адипокинов и гипоксическое воспаление [37]. Есть предположение, согласно которому в основе взаимосвязи ожирения и БА лежит инсулинорезистентность или нарушение толерантности к глюкозе. Было показано, что у детей с ожирением и бронхиальной астмой и подтвержденной инсулинорезистентностью отмечается повышенная гиперреактивность бронхов по сравнению с детьми без нарушения толерантности к глюкозе. Инсулинорезистентность способствует выработке провоспалительных молекул (ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), а также способствует гиперинсулинемии, которая ответственна за ингибирование пресинаптических M2 рецепторов, ответственных за гиперреактивность бронхов [37].

Так, ожирение снижает основы нормального функционирования дыхательной системы: снижает растяжимость и объем легких, а также уменьшает диаметр дыхательных путей [3] и повышает гиперреактивность лёгких. Жировая ткань способствует секреции ряда гормонов, отвечающих за метаболизм и воспаление – лептина и резистина, способных активировать нейтрофильный хемотаксис, Т-киллеров и макрофагов, а также продукцию интерферонов и интерлейкина-6 [38]. Была обнаружена взаимосвязь между продукцией лептина в организме и снижением объемом формованного выдоха за 1 секунду у лиц с БА и ожирением, что, вероятно связано с формированием инструктивного компонента из-за активации Th-1-иммунного ответа [34]. Большинство детей с ожирением и БА обладают неадекватным Th1-ответом, являющимся фактически триггером к системному ответу иммунной системы, резистентности к инсулину и повреждению липидного метаболизма [33].

Жировая ткань также может провоцировать развитие гипоксических процессов, способствуя циркуляции моноцитов, выработке воспалительных цитокинов (моноцитарный хемотаксический фактор-1), фактор некроза опухоли, цитокинам и активации Th-1 иммунного ответа, что приводит к нейтрофильной инфильтрации бронхов [36].

Дети с БА находятся в большем риске по развитию избыточного веса по сравнению с детьми без БА в связи с их меньшей физической активностью из-за страха развития обострения БА. Согласно результатам исследования, проведенным на 156 детях с БА, была установлена корреляция между ожирением и риском развития и тяжестью бронхоспазма, вызванного физической активностью – у лиц с сочетанием ожирения и БА риск развития бронхоспазма был намного выше по сравнению с пациентами без ожирения, что, вероятно, связано с низкой физической активностью, малоподвижным образом жизни, низким уровнем готовности к физической активности со стороны сердечно-сосудистой системы, что снова приводит к возможному повышению массы тела и ухудшению контроля БА [37].

Дети с БА должны находиться в группе риска развития ожирения, т.к. отмечается высокая взаимосвязь между этими заболеваниями. Роль ожирения в развитии аллергического ринита четко

не определена [4]. Было показано, что среди детей с аллергическим ринитом ожирение не повышало риск развития бронхиальной астмы. Среди детей без наличия аллергического ринита риск возникновения бронхиальной астмы, ассоциированной с ожирением, был наибольшим среди детей в возрасте 7-11 лет. Возраст и пол также влияют на развитие данного заболевания – девочки до 12 лет имеют больший риск развития бронхиальной астмы, а мальчики – после двенадцатилетнего возраста [22]. В проспективном исследовании было показано, что избыточная масса тела является причиной развития обструктивного синдрома и экземы, особенно среди группы девочек в возрасте 6-12 лет. Более того, не было выявлено взаимосвязи между избыточной массой тела и атопией, по механизму, отличающемуся от эозинофильной инфильтрации [31]. Данные эпидемиологических исследований во взрослой популяции также подтверждают половые различия частоты развития астмы, частота развития которой выше у женщин, что может объясняться высоким уровнем эстрогенов [7].

У лиц с избыточной массой тела и БА как правило отмечается более выраженные симптомы, более частые и сильные обострения, резистентность к действию нескольких противоастматических препаратов, и, как следствие, снижение качества жизни и ухудшения исхода [29]. Традиционно астма у детей ассоциируется с атопией и эозинофильным воспалением в бронхах. Однако данные последних исследований показывают, что не смотря на новые подходы к лечению астмы (включая новые стратегии использования комбинаций ингаляционных и биологических препаратов), около 5-10% пациентов относятся к фенотипу с устойчивой резистентностью к стандартной терапии, более выраженной бронхиальной реактивностью и, как следствие, склонностью к частым обострениям [37].

В исследовании 30000 пациентов, проведенном в Португалии, было выявлено, что избыточный вес коррелирует с БА: отношение шансов развития тяжелой БА (посещение врача по поводу обострения БА за последние 12 месяцев) при избыточной массе тела ( $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ ), степени ожирения I ( $30,0-34,9 \text{ кг/м}^2$ ), степени ожирения II ( $35,0-39,9 \text{ кг/м}^2$ ) и степень ожирения III ( $\geq 40,0 \text{ кг/м}^2$ ) возрастали и определялись как 1,36, 1,50 и 3,70, соответственно [41].

Специфические микронутриенты также могут способствовать взаимосвязи ожирения и БА. Появление ожирения связывают также и с низким уровнем витамина D – было доказано, что его недостаток в пренатальном периоде может способствовать ожирению у новорожденных [4], а применение витамина D во время пренатального периода приводит к снижению частоты развития бронхообструкций детей до трехлетнего возраста. Это, вероятно, является очень важным моментом для развития астмы у детей с ожирением, и в литературных источниках приводится большое количество исследований по связи дефицита витамина D и риска развития респираторных инфекций, обострений астмы, резистентности к кортикостероидам, а также предрасположенности к развитию ожирения.

Специфическая диета и алиментарные факторы риска также могут влиять на состояние детей. Грудное вскармливание ассоциируется с низким риском развития как ожирения, так и БА [10, 44]. Диета с высоким содержанием сахара и низким содержанием овощей и зерновых продуктов является фактором риска развития БА. Наличие в рационе Омега-3 способствует снижению частоты развития БА, но в тоже время избыток Омега-6 и жирных кислот – ассоциируются с высоким риском развития астмы в детском возрасте [11, 24].

Установлено, что диета может приводить к изменениям кишечной микробиоты, которая в свою очередь способствует развитию ожирения, а ожирение – развитию аллергической реакции со стороны респираторного тракта [17, 41]. Бактериальная колонизация кишечника играет ключевую роль в ферментации пищевых волокон и продукции короткоцепочечных жирных кислот. Диеты, приводящие к ожирению, обычно в своем составе содержат много жира и мало нерастворимой клетчатки. Нерастворимая клетчатка обычно ассоциируется с изменениями в кишечной микробиоте и появлением короткоцепочечных жирных кислот, которые способствуют снижению вероятности развития ожирения и БА [26]. Результаты множества исследований показывают, что БА, связанная с ожирением, является неатопической, хотя ожирение само по себе связано с атопией [31]. В странах Европы вследствие гипердиагностики бронхиальной астмы как у взрослых, так и у детей с ожирением, отмечаются различные типы ответа на стандартную терапию, а также появления неспецифических нежелательных явлений в виде диспноэ [23, 25].

### **Лечение пациентов с ожирением и бронхиальной астмой**

Астматические симптомы и, как следствие, потребление антиастматических препаратов, увеличивается с повышением ИМТ [23]. Вероятно, это может быть связано с применением системных кортикостероидов для лечения тяжелой формы БА, что способно усиливать набор массы тела [5]. Низкие дозы ингаляционных кортикостероидов обычно хорошо купируют симптомы БА у большинства детей. Однако, у примерно 5% среди всех детей с БА в возрасте от 6

лет и старше отмечаются частые обострения даже не смотря на максимальные дозы антиастматических препаратов [37]. Кортикостероиды обладают менее выраженным эффектом у лиц с повышенной массой тела, что, вероятно, связано с изменениями в организме при ожирении: снижением мононуклеаров в периферической крови и бронхоальвеолярном лаваже, повышенной экспрессией цитокинов 2 типа в бронхах [6]. Кроме того, было показано, что ожирение приводит более частому возникновению нейтрофил-зависимого воспаления, чем к эозинофил-зависимому, что также может говорить в пользу того, что у лиц с ожирением БА может быть не связана с атопией [40].

Согласно исследованию, проведённому в Нидерландах, из 338 детей с ожирением и БА, более 92% пациентов получали лечение от БА, а в 27,2% случаев – были выявлены повышенные дозы стандартной терапии БА [23].

По сравнению с пациентами с нормальной массой тела, пациенты с ожирением имеют меньше шансов адекватно контролировать течение БА. Вероятно, одной из причин является изменения организма, связанные с ожирением, а также с противовоспалительным эффектом глюкокортикоидов. Способность дексаметазона активировать МКР-1 – ген, отвечающий за восприимчивость организма к кортикостероидам, в мононуклеарах периферической крови и в клетках бронхоальвеолярного лаважа снижается у лиц с ожирением. Ряд исследований показывает, что ожирение снижает ответ организма на прием кортикостероидов: эти препараты действуют на процессы, вызванные аллергической реакцией, однако у пациентов с ожирением тяжелые формы БА являются не атопическими [12].

Следует также помнить, что снижение веса не всегда способствует улучшению состояния детей по поводу БА и данный вопрос не до конца изучен [29]. Однако, данные во взрослой популяции с сочетанием БА и ожирения свидетельствуют о том, что программы по снижению веса и регулярные физические упражнения способствуют улучшению качества жизни, снижают выраженность симптомов БА, улучшают качества сна и снижают уровень депрессии [13].

В последнее время особый интерес вызывает эффект действие витамина Д на исход БА в детской и взрослой популяции. Добавление этого витамина в рацион является важным для детей с ожирением и БА, поскольку оба эти заболевания ассоциированы с воспалением и снижением уровня 25(ОН)D. Как показывают ряд исследований, у детей с БА, получающие витамин Д, обострения встречаются реже, однако данный вопрос требует дальнейшего изучения [37].

При анализе данных 566 детей в возрасте 4-13 лет с БА, получающих поддерживающую терапию кортикостероидами, было установлено, что дети с ожирением и БА средней и тяжелой степени тяжести обладают меньшей приверженностью к терапии по сравнению с детьми с легкой степенью. Что подтверждает необходимость тщательного наблюдения за детьми с избыточной массой тела и БА [12].

Результаты эпидемиологических исследований показывают, что специфическая диета снижает риск развития астмы и способствует лучшему контролю БА. Было выявлено, что соблюдение диеты является важным фактором не только для профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта, но и воспалительных заболеваний респираторного тракта. Так, диета влияет на кишечную микробиоту, а она в свою очередь на концентрацию циркулирующих короткоцепочечных жирных кислот, которые стимулируют гаматопоз дендритных клеток в красном костном мозге и, как следствие – происходит снижение аллергического воспаления [41].

В педиатрической практике обычно не применяются специальные лекарственные препараты для снижения веса у пациентов с БА и показаны лишь в случае тяжелых осложнений, связанных с ожирением [39]. Орлистан – это единственный широко применяемый препарат для снижения веса в педиатрической практике, однако данные о его действии в отношении БА ограничены.

## **Заключение**

Не смотря на проводимую базисную терапию, для пациентов с ожирением и БА очень важным моментом является оптимизация уклада жизни, в том числе выполнение физической активности на достаточном уровне, коррекция диеты, а также усиление мотивации пациентов к приверженности терапии, что несомненно приведет к снижению частоты обострений БА. Одним из перспективных направлений в медицине является определение биомаркеров, связанных с ожирением и БА, поскольку это позволит выявить не только фенотип каждого пациента, но и позволит более качественно подходить к вопросам терапии этой сочетанной патологии.



Следует отметить, что сочетание ожирения и БА является малоизученным состоянием, требующим дальнейшего мониторинга, а понимание механизмов взаимосвязи этих нозологий, вне всякого сомнения, будет способствовать не только ранней диагностике, но и снижению частоты обострений БА и повышению качества жизни.

## Литература (references)

1. Arroyo-Johnson C., Mincey K. D. Obesity Epidemiology Worldwide // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 2016. – N4 (45). – P. 571-579.
2. Arshad S.H. The effect of parental allergy on childhood allergic diseases depends on the sex of the child // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – N2 (130). – P. 427-434.e6.
3. Beuther D.A., Weiss S.T., Sutherland E.R. Obesity and Asthma // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2006. – N2 (174). – P. 112-119.
4. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2019. – N5 (15). – P. 288-298.
5. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2019. – N5 (15). – P. 288-298.
6. Cesare M.Di. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action // *BMC Medicine*. – 2019. – N1 (17). – P. 212.
7. Chen Y. Increased Effects of Smoking and Obesity on Asthma among Female Canadians: The National Population Health Survey, 1994-1995 // *American Journal of Epidemiology*. – 1999. – N3 (150). – P. 255-262.
8. Cheryl D. Fryar, Margaret D. Carroll, Joseph Afful Prevalence of Overweight, Obesity, and Severe Obesity Among Adults Aged 20 and Over: United States, 1960–1962 Through 2017–2018 [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity-adult-17-18/obesity-adult.htm#Citation> (reference date: 03.05.2023).
9. Davidson W.J. Obesity negatively impacts lung function in children and adolescents // *Pediatric Pulmonology*. – 2014. – N10 (49). – P. 1003-1010.
10. Dogaru C.M. Breastfeeding and Childhood Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis // *American Journal of Epidemiology*. – 2014. – N10 (179). – P. 1153-1167.
11. D'Vaz N. Fish oil supplementation in early infancy modulates developing infant immune responses // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2012. – N8(42). – P. 1206-1216.
12. Fainardi V. An Overview of the Obese-Asthma Phenotype in Children // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – N2(19). – C. 636.
13. Freitas P. D. et al. Exercise Improves Physical Activity and Comorbidities in Obese Adults with Asthma // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 2018. – N7 (50). – P. 1367-1376.
14. Girish D. Sharma Pediatric Asthma. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1000997-overview> (reference date: 03.05.2023).
15. Hallstrand T. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2005. – N6 (116). – P. 1235-1241.
16. Han J.C., Lawlor D.A., Kimm S.Y. Childhood obesity // *The Lancet*. – 2010. – N9727 (375). – P. 1737–1748.
17. Hilty M. et al. Disordered Microbial Communities in Asthmatic Airways // *PLoS ONE*. – 2010. – N1 (5). – P. e8578.
18. Karra E., Chandarana K., Batterham R.L. The role of peptide YY in appetite regulation and obesity // *The Journal of Physiology*. – 2009. – N1 (587). – P. 19-25.
19. Koyuncuoğlu Güngör N. Overweight and Obesity in Children and Adolescents // *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. – 2014. – P. 129–143.
20. Kuo N.-W.  $\beta$ 3-Adrenergic receptor gene modifies the association between childhood obesity and asthma // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2014. – N3 (134). – P. 731-733.e3.
21. Lang J.E. Does Age Impact the Obese Asthma Phenotype? // *Chest*. – 2011. – N6 (140). – P. 1524-1533.
22. Lang J.E. Effects of age, sex, race/ethnicity, and allergy status in obesity-related pediatric asthma // *Pediatric Pulmonology*. – 2019. – N11 (54). – P. 1684-1693.
23. Lentferink Y. E. et al. Asthma medication in children who are overweight/obese: justified treatment? // *BMC Pediatrics*. – 2019. – N1 (19). – P. 148.
24. Li J. Intakes of long-chain omega-3 (n-3) PUFAs and fish in relation to incidence of asthma among American young adults: the CARDIA study, // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2013. – N1 (97). – P. 173-178.
25. Looijmans-van den Akker I., Luijck K. van, Verheij T. Overdiagnosis of asthma in children in primary care: a retrospective analysis // *British Journal of General Practice*. – 2016. – N644 (66). – P. e152-e157.

26. Marsland B.J., Gollwitzer E.S. Host-microorganism interactions in lung diseases // *Nature Reviews Immunology*. – 2014. – N12 (14). – P. 827-835.
27. Mazur M. Trends in the Epidemiology of Allergic Diseases of the Airways in Children Growing Up in an Urban Agglomeration // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – N8 (11). – P. 2188.
28. Melén E. Genome-wide association study of body mass index in 23 000 individuals with and without asthma // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2013. – N4 (43). – P. 463-474.
29. Mohan A. The Effects of Obesity in Asthma // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2019. – N10 (19). – P. 49.
30. Murphy A. et al. PRKCA: A Positional Candidate Gene for Body Mass Index and Asthma // *The American Journal of Human Genetics*. – 2009. – N1 (85). – P. 87-96.
31. Murray C. S. Body mass index in young children and allergic disease: gender differences in a longitudinal study // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2011. – N1 (41). – P. 78-85.
32. Onis M. de, Blössner M., Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2010. – N5 (92). – P. 1257-1264.
33. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – N4 (141). – P. 1169-1179.
34. Rastogi D. Obesity-Associated Asthma in Children // *Chest*. – 2012. – N4 (141). – P. 895-905.
35. Rastogi D. Association of Pulmonary Function with Adiposity and Metabolic Abnormalities in Urban Minority Adolescents // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2014. – N5 (11). – P. 744-752.
36. Rastogi D. Inflammation, Metabolic Dysregulation, and Pulmonary Function among Obese Urban Adolescents with Asthma // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2015. – N2 (191). – P. 149-160.
37. Sansone F. Asthma and Obesity in Children // *Biomedicine*. – 2020. – N7 (8). – P. 231.
38. Sood A., Shore S. A. Adiponectin, Leptin, and Resistin in Asthma: Basic Mechanisms through Population Studies // *Journal of Allergy*. 2013. (2013). C. 1-15.
39. Styne D.M. Pediatric Obesity – Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2017. – N3 (102). – P. 709-757.
40. Tashiro H., Shore S. A. Obesity and severe asthma // *Allergy International*. – 2019. – N2 (68). – P. 135-142.
41. Trompette A. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis // *Nature Medicine*. – 2014. – N2 (20). – P. 159-166.
42. WHO Obesity and overweight. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (reference date: 03.05.2023).
43. Wood L.G. Metabolic Dysregulation. Driving the Obese Asthma Phenotype in Adolescents? // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2015. – N2 (191). – P. 121-122.
44. Yan J. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis // *BMC Public Health*. – 2014. – N1 (14). – P. 1267.

### Информация об авторах

*Муравьев Александр Алексеевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: alex.a.muravyev@gmail.com

*Бекезин Владимир Владимирович* – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

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

Поступила 18.05.2023

Принята к печати 15.06.2023

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 615.451.454

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.26 EDN: MNNDСM

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА КОРРИГИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НА БАЗЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ОБЪЕКТОВ****© Авакян А.А.<sup>1</sup>, Ахмедов Ф.А.<sup>2</sup>, Лосенкова С.О.<sup>3</sup>, Огай М.А.<sup>1</sup>, Степанова Э.Ф.<sup>1</sup>, Нам Н.Л.<sup>4</sup>, Ларский М.В.<sup>1</sup>, Баркаев Г.С.<sup>5</sup>, Каибова С.Р.<sup>5</sup>**<sup>1</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, Россия, 357532, Пятигорск, пр-т Калинина, 11<sup>2</sup>Научно-исследовательский фармацевтический центр Республики Таджикистан, 734035, Душанбе, ул. Маяковского, 2<sup>3</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>4</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 7<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет», Россия, 367000, Махачкала, ул. Ленина, 1*Резюме*

**Цель.** Проведение фармацевтических исследований для разработки корригированных лекарственных форм (леденцы, сироп лекарственный) на основе экстракционных препаратов из плодов боярышника кроваво-красного, плодов шелковицы белой и шиповника собачьего.

**Методика.** Леденцы получали в лабораторных условиях согласно требованиям ОФС «Леденцы» ГФ XIV издания на основе спирто-водного извлечения из плодов боярышника кроваво-красного (1:10) с использованием в качестве консерванта кислоты лимонной. Сироп лекарственный получали согласно требованиям ОФС «Сиропы» ГФ XIV издания на основе сока из плодов шелковицы белой и жидкого экстракта шиповника собачьего. Консервант при этом не использовали, так как сгущенный сок плодов шелковицы обладает бактерицидными свойствами. Количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в анализируемых образцах леденцов проводили методом дифференциальной спектрофотометрии с использованием методики НД на настойку боярышника (ООО «Гиппократ», Россия, Самара). Расчет количественного содержания суммы флавоноидов в леденцах проводили с использованием стандартного образца гиперозида (ООО «Фитопанacea», содержание 98,5%).

**Результаты.** В условиях лаборатории изготовлены корригированные лекарственные формы (ЛФ) – леденцы на основе спирто-водного извлечения из плодов боярышника кроваво-красного и сироп лекарственный на основе сгущенного сока шелковицы белой и экстракта шиповника собачьего. Использование сгущенного сока из плодов шелковицы белой позволило не применять в качестве основы простой сахарный сироп, а воспользоваться приготовленным природным, который содержит богатую комбинацию не только сахаров, но и макро- и микроэлементов (железо, рибофлавин, витамины С и К, калий, фосфор, кальций, значительное количество органических соединений, в том числе антоцианов, лютеин и др.). Разработана методика анализа количественного содержания суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в составе леденцов методом дифференциальной спектрофотометрии.

**Заключение.** Проведенные фармацевтические исследования позволили авторам разработать технологические схемы производства леденцов на основе спирто-водного извлечения из плодов боярышника кроваво-красного и сиропа лекарственного на основе сгущенного сока шелковицы белой и экстракта шиповника собачьего с целью масштабирования процесса их создания.

**Ключевые слова:** леденцы, сироп лекарственный, боярышник кроваво-красный, шелковица белая, шиповник собачий, дифференциальная спектрофотометрия

## PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF CORRECTED DOSAGE FORMS BASED ON PLANT OBJECTS

Avakian A.A.<sup>1</sup>, Akhmedov F.A.<sup>2</sup>, Losenkova S.O.<sup>3</sup>, Ogai M.A.<sup>1</sup>, Stepanova E.F.<sup>1</sup>, Nam N.L.<sup>4</sup>, Larsky M.V.<sup>1</sup>, Barkaev G.S.<sup>5</sup>, Kaibova S.R.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the Volga State Medical University, 11, Kalinin Ave., 357532, Pyatigorsk, Russia

<sup>2</sup>Scientific Research Pharmaceutical Center of the Republic of Tajikistan, 2, Mayakovskiy St., 734035, Dushanbe, Tajikistan

<sup>3</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

<sup>4</sup>Russian National Research Medical University named after NI. Pirogov, 1, build. 7, Ostrovityanova St., 117513, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Dagestan State Medical University, 1, Lenina St., 367000, Makhachkala, Russia

### Abstract

**Objective.** Conducting pharmaceutical research for the development of corrected dosage forms (lozenges, syrup officinalis) based on extraction preparations from blood red hawthorn fruits, white mulberry fruits and dog rose hips.

**Methods.** Lozenges were obtained in the laboratory in accordance with the requirements of the General Procedure "Lollipops" of the XIV edition on the basis of alcohol-water extraction from the fruits of blood-red hawthorn (1: 10) using citric acid as a preservative. Medicinal syrup was obtained in accordance with the requirements of the General Procedure Complex "Syrups" of the GF XIV edition based on the juice from the fruits of white mulberry and liquid extract of dog rose hips. The preservative was not used, since the condensed juice of mulberry fruits has bactericidal properties. Quantitative determination of the sum of flavonoids in terms of hyperoside in the analyzed samples of lozenges was carried out by differential spectrophotometry using the ND technique for hawthorn tincture (LLC "Hippocrates", Russia, Samara). The calculation of the quantitative content of the amount of flavonoids in lozenges was carried out using a standard sample of hyperozide (LLC "Phytopanacea", the content of 98.5%).

**Results.** In the laboratory, corrected dosage forms (LF) were made - lozenges based on alcohol-water extraction from the fruits of blood red hawthorn and medicinal syrup based on condensed white mulberry juice and dog rosehip extract. The use of condensed juice from the fruits of white mulberry made it possible not to use a simple sugar syrup as a basis, but to use the prepared natural one, which contains a rich combination of not only sugars, but also macro- and microelements (iron, riboflavin, vitamins C and K, potassium, phosphorus, calcium, a significant amount of organic compounds, including anthocyanins, lutein, etc.). A method for analyzing the quantitative content of the sum of flavonoids in terms of hyperoside in the composition of lozenges by the method of differential spectrophotometry was developed.

**Conclusion.** The conducted pharmaceutical research allowed the authors to develop technological schemes for the production of lozenges based on alcohol-water extraction from the fruits of blood-red hawthorn and medicinal syrup based on condensed white mulberry juice and dog rosehip extract in order to scale the process of their creation.

**Keywords:** lozenges, syrup officinalis, blood-red hawthorn, white mulberry, dog rose hips, differential spectrophotometry

### Введение

Согласно литературным данным к скорректированным лекарственным формам (ЛФ) относятся сиропы лекарственные, леденцы, пастилки. Несмотря на известные преимущества скорректированных лекарственных форм входят они в перечень далеко не всех фармакотерапевтических групп лекарственных препаратов (ЛП) [1, 2].

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке в форме сиропов зарегистрировано не более 1% ЛП [1]. В настоящее время лекарственные сиропы на российском фармацевтическом рынке представлены следующими фармакотерапевтическими группами: отхаркивающие, противокашлевые, слабительные, противоаллергические, препараты для устранения симптомов «простуды» и ОРЗ, противовирусные, иммуностимуляторы, препараты железа, потогонные, антибиотики, метаболические, ноотропные, седативные, нестероидные противовоспалительные

средства, противорвотные, противогрибковые, противоэпилептические, поливитаминные, желчегонные («Холосас», Демидовский сироп, «Холемакс»). Среди вышеперечисленных наименований сиропов 57% производятся зарубежными производителями, 37% отечественными и 6% как зарубежными, так и отечественными производителями [1].

Леденцы – твердая дозированная лекарственная форма, получаемая способом выливания, содержащая одно или несколько действующих веществ, равномерно распределенных в соответствующей основе, предназначенная для рассасывания с целью оказания местного действия в полости рта и глотке [6]. Леденцы, как правило, имеют округлую форму, гладкую и однородную поверхность. Допускается неравномерность окрашивания, наличие пузырьков воздуха в карамельной массе и незначительная неровность краев. Диаметр леденцов округлой формы составляет, как правило, от 15 до 20 мм.

Ассортимент леденцов и пастилок на отечественном фармацевтическом рынке невелик. В основном это леденцы и пастилки с шалфеем («Натур Продукт Европа Б.В.» – Нидерланды, ООО «Валента» – Россия), пастилки гематоген (ООО «Возрождение и Развитие» – Россия), пастилки лазолван (амброксол) (АО «Санофи Россия», Россия, «Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ», Германия). Поэтому расширение ассортимента таких лекарственных форм как леденцы, сиропы, пастилки является актуальной задачей. Анализ имеющейся номенклатуры леденцов не выявил среди них наименований ЛП, избирательно влияющих на сердечно-сосудистую систему [4, 5, 7].

Цель: проведение фармацевтических исследований для разработки скорректированных лекарственных форм (леденцы, сироп лекарственный) на основе экстракционных препаратов из плодов боярышника кроваво-красного, плодов шелковицы белой и шиповника собачьего.

## Методика

В качестве объектов исследования использованы леденцы со спирто-водным извлечением из плодов боярышника кроваво-красного и сироп лекарственный на основе сгущенного сока плодов шелковицы белой и жидкого экстракта шиповника собачьего, которые получали в условиях лаборатории по разработанным авторами технологиям.

Согласно литературным данным спирто-водное извлечение из плодов боярышника является по химической комбинации сложным комплексом биологически активных веществ [7]. С целью разработки методики анализа количественного содержания суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в леденцах предложен метод дифференциальной спектрофотометрии.

Для этого точную навеску леденцов в измельченном виде помещали в химический стакан вместимостью 50 мл, прибавляли 20 мл спирта этилового 70%, растворяли при перемешивании с использованием магнитной мешалки, после чего раствор количественно переносили в мерную колбу вместимостью 25,0 мл и доводили объем раствора до метки тем же растворителем. Помещали 5,0 мл раствора в мерную колбу вместимостью 25,0 мл, прибавляли 6,0 мл алюминия хлорида раствора 2%, нагревали в течение 3 минут на кипящей водяной бане, быстро охлаждали, добавляли 2 мл буферного раствора рН 4,0, доводили объем раствора спиртом 70% до метки и перемешивали (испытуемый раствор).

Приготовление раствора стандартного образца (СО) гиперозида: точную навеску СО гиперозида массой около 5 мг помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяли при перемешивании в 7-8 мл спирта этилового 70%, после чего объем колбы доводили до метки тем же растворителем. Переносили 1,0 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 10,0 мл, доводили объем раствора до метки спиртом 70% (раствор А). Переносили 2,0 мл раствора А в мерную колбу вместимостью 25,0 мл, прибавляли 6,0 мл алюминия хлорида раствора 2%, нагревали в течение 3 минут на кипящей водяной бане, быстро охлаждали, добавляли 2 мл буферного раствора рН 4,0, доводили объем раствора спиртом 70% до метки и перемешивали (стандартный раствор).

Буферный раствор (рН 4,0) готовили следующим образом: 10 мл 1 М раствора натрия гидроксида помещали в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, прибавляли 57 мл 1 М раствора уксусной кислоты, доводили объем раствора водой до метки и перемешивали.

Оптическую плотность испытуемого и стандартного растворов измеряли на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ «Спектр», Россия) при длине волны 400 нм в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм. В качестве растворов сравнения использовали растворы, приготовленные аналогично испытуемому и стандартному растворам, но без добавления раствора алюминия хлорида.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, в миллиграммах на 1 леденец рассчитывали по формуле 1:

$$X = \frac{A \times a_0 \times 1 \times 2 \times 25 \times 25 \times P \times \bar{m}}{A_0 \times a \times 10 \times 10 \times 25 \times 5 \times 100} = \frac{A \times a_0 \times P \times \bar{m}}{A_0 \times a \times 1000} \quad (1)$$

, где А – оптическая плотность испытуемого раствора; А<sub>0</sub> – оптическая плотность раствора стандартного образца; а – навеска препарата, г; а<sub>0</sub> – навеска СО гиперозида, мг; Р – содержание гиперозида в СО, %;  $\bar{m}$  – средняя масса 1 леденца, г.

### Результаты исследования и их обсуждение

Метод выливания является традиционным методом получения леденцов. При этом в качестве основы для производства леденцов, как правило, используют смесь сахарозы и смесь глюкозы, олигосахаридов и полисахаридов (жидкой глюкозы) (в соотношении около 60:40). Приготовление смеси проводят при определенной температуре (от 90 до 140°С). Полученная смесь должна иметь пластичную консистенцию и содержать около 1 % влаги. Затем в основу вводят действующее вещество или вещества и различные вспомогательные вещества (красители, ароматизаторы, корригенты вкуса, консерванты и др.). После перемешивания полученную массу охлаждают и путем выливания получают леденцы необходимой формы и размера [6]. Компоненты, используемые авторами в технологии изготовления леденцов, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Содержание ингредиентов в леденцах со спирто-водным извлечением из плодов боярышника

№ п/п	Ингредиенты	Количество гр. (на 27 карамелей)	Количество гр. (на 1 карамель)	Этапы технологии получения
1	Вода очищенная	70,0	2,593	-Смешивание. -Нагревание до 140°С в течение 6-8 мин. -Проверка готовности карамельной массы: Запаха карамели; Цвета – светло-желтый; «Твердая капля» в воде.
2	Сахар	220,0	8,148	
3	Патока (можно глюкозный сахар, инвертный сахар)	100,0	3,703	
4	Лимонная кислота	1,0	0,037	В самом конце
5	Настойка боярышника (1:10) (ООО «Гиппократ»)	67,5 мл	2,5 мл	Введение в состав после остывания массы
Итого:		418,0	15,481	

С целью разработки методики анализа количественного содержания суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в леденцах авторами использован метод дифференциальной спектрофотометрии. Дифференциальные спектры испытуемого раствора и СО гиперозида, представлены на рис. 1 и 2.

Как следует из представленных рисунков, спектр поглощения раствора (разведения) компонентов леденцов характеризуется максимумом поглощения при 400±2 нм, что соответствует максимуму поглощения продукта реакции гиперозида с алюминия хлоридом. Это позволяет произвести расче суммарного содержания флавоноидов в препарате именно в пересчете на гиперозид.

Статистически обработанные результаты определения суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в анализируемых образцах леденцов со спирто-водным извлечением из плодов боярышника представлены в табл. 2. Статистическую обработку полученных результатов эксперимента проводили с использованием пакета программы Microsoft Excel 2010.

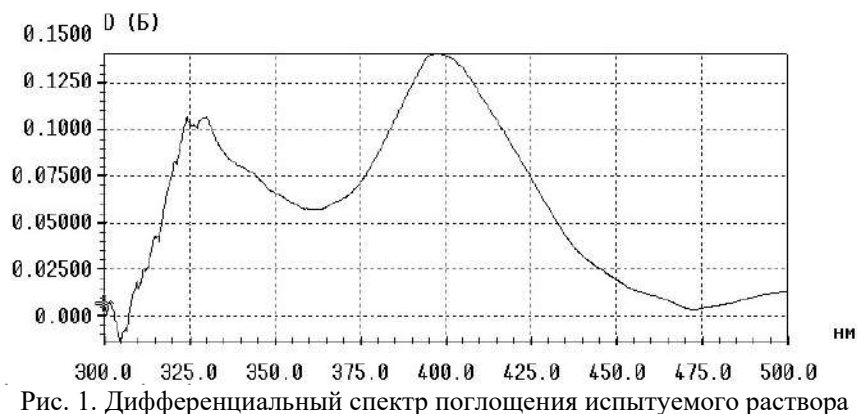


Рис. 1. Дифференциальный спектр поглощения испытуемого раствора

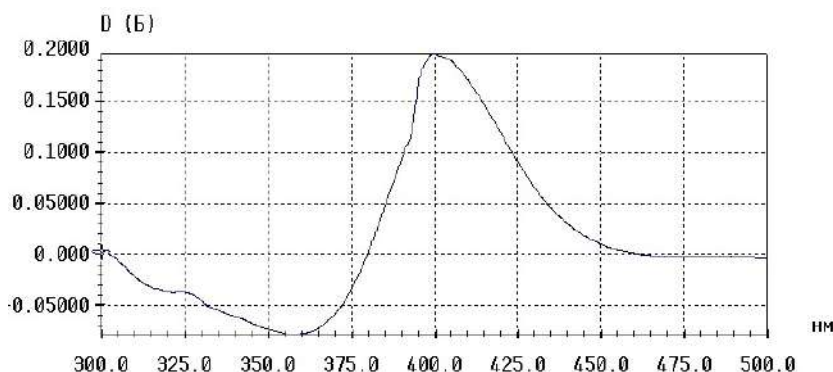


Рис. 2. Дифференциальный спектр поглощения стандартного раствора СО гиперозида

Табл. 2. Результаты количественного определения суммарного содержания флавоноидов в пересчете на гиперозид в образцах леденцов

Навеска препарата (а), г	Оптическая плотность испытуемого раствора (А)	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид (Х), мг/леденец	Метрологические характеристики
30,921	0,1402	0,183	$\bar{X} = 0,185$ $S = 0,002137$ $S_{\bar{x}} = 0,000872$ $\bar{E} = \pm 1,21\%$ $\Delta \bar{X} = 0,003$
31,945	0,1473	0,186	
30,847	0,1397	0,183	
32,178	0,1485	0,186	
32,658	0,1521	0,188	
30,167	0,1372	0,183	

Примечание:  $a_0 = 5,2$  мг;  $A_0 = 0,1967$ ;  $m = 15,481$  г.;  $P = 98,5\%$

Таким образом, среднее содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в леденцах, изготовленных с использованием настойки боярышника составляет  $0,185 \pm 0,003$  мг/леденец; относительная погрешность определения не превышает  $\pm 1,21\%$ .

Получение лекарственного сиропа на основе сгущенного сока шелковицы и жидкого экстракта шиповника собачьего. Шиповник и шелковица являются ценными источниками биологически активных веществ [8, 9, 10, 11]. Первым этапом было получение сгущенного сока из свежих плодов шелковицы белой («Ширини»). Сбор свежих плодов шелковицы белой осуществляли в окрестностях г. Душанбе республики Таджикистан в период полного созревания путем встряхивания. Первичная обработка сводилась к отделению плодов от органических и минеральных примесей: листьев, кусочков веток и др. Далее плоды переносили в посуду из нержавеющей стали или эмалированную, стеклянную. Строго отweighенное количество плодов помещали в сироповарочный котел. При постоянном перемешивании доводили до кипения. Кипячение продолжали 10 минут. После прекращения нагревания кипение продолжалось еще 5

минут за счет температуры “внутри” сока. Плоды в горячем виде откидывали на марлю. Остаток жмыха обратно переносили в сироповарочный котел и к нему добавляли воду очищенную, в объеме 30 % от количества выделившегося сока. При температуре 60°C и постоянном перемешивании нагревали в течение 20 минут. Жмых повторно в горячем виде процеживали. При нагревании и постоянном перемешивании процедуру повторяли еще два раза. Все вытяжки объединяли, фильтровали и оставляли на 12 часов в прохладном месте. Декантировали и прозрачную верхнюю часть сока переносили в сироповарочный котел и при температуре 105°C нагревали. Пену, образующуюся при кипячении, удаляли шумовкой. Процесс повторяли до изменения консистенции сока и окраски. Сок сгущенный приобретал сиропобразную консистенцию от красноватого до коричневого цвета. Полученный сок оставляли на 24 часа и фильтровали. Сок помещали во флакон оранжевого стекла, герметично укупоривая его. Проводили нормирование качества сока. Для получения сиропа лекарственного сгущенный сок смешивали с жидким экстрактом шиповника собачьего, при этом консервант в состав сиропа не добавляли, так как сгущенный сок плодов шелковицы белой обладает бактерицидными свойствами. Соотношение сгущенного сока шелковицы и жидкого экстракта шиповника собачьего составило 60:10.

Модификация методики получения сгущенного сока из сухих плодов шелковицы белой («Ширини»). Так как сезонность сбора урожая плодов шелковицы не должна стать препятствием для производства, поэтому авторы рассмотрели возможность использования сухих плодов в технологии изготовления. Плоды подвергали первичной обработке, отделяя их от органических и минеральных примесей. Далее плоды переносили на сито и промывали холодной водой в течение 2-3 мин. При промывании толщина слоя плодов не должна превышать 10 см. Плоды переносили в подходящую посуду с крышкой и замачивали в воде (полное покрытие) в течение 3-х часов. При этом вода должна полностью покрывать плоды, поэтому с этой целью использовали гнет. Затем плоды с жидкостью переносили в сироповарочный котел. При постоянном перемешивании нагревали плоды до кипения. Процесс кипячения продолжали 10 мин. После прекращения нагревания процесс кипения продолжался примерно еще 5 минут за счет внутренней температуры. Затем плоды в горячем виде процеживали через марлю. Остаток жмыха обратно переносили в сироповарочный котел и к нему добавляли воду очищенную в количестве, равном около 30% от выделившегося сока. При температуре 60°C и постоянном перемешивании нагревали в течение 20 мин. Жмых повторно в горячем виде процеживали. Процесс замачивания в котле аналогично повторяли еще два раза. Все полученные извлечения объединяли, фильтровали и оставляли в прохладном месте на 12 ч. Декантацией отделяли верхнюю прозрачную часть извлечения, переносили в сироповарочный котел и при температуре 105°C нагревали. При кипячении образующую пену удаляли. Процесс повторяли до изменения консистенции и окраски раствора. Сок приобретал сиропобразную консистенцию и окраску от красноватой до коричневой. Полученный сок оставляли на 24 часа и фильтровали. Далее в сгущенный сок плодов шелковицы добавляли 10% жидкого экстракта шиповника собачьего.

Химический анализ сиропа лекарственного с экстрактом шиповника собачьего и сгущенным соком шелковицы белой проводили методом ВЭЖХ [3,9,10,11], при этом не было идентифицировано пиков, соответствующих по времени удерживания пикам стандартных образцов феруловой и коричневых кислот. Анализ жидкого экстракта шиповника собачьего позволил идентифицировать галловую кислоту, а также обнаружить ее следы в сгущенном соке плодов шелковицы белой. В сгущенном соке шелковицы белой также были обнаружены соединения группы оксикоричных кислот – хлорогеновая и кофейная. Кроме того, в обоих компонентах обнаружены фенольные соединения рутин ( $3,02 \pm 0,09$ ) и кверцетин ( $1,36 \pm 0,09$ ).

## Заключение

Таким образом, проведенные фармацевтические исследования позволят авторам разработать технологические схемы производства леденцов и сиропа лекарственного на основе объектов растительного происхождения с определением контрольных и критических точек с целью последующего масштабирования процесса их производства.

Проведенный химический анализ леденцов, полученных на основе спирто-водного извлечения из плодов боярышника кроваво-красного, выявил возможность использования метода дифференциальной спектрофотометрии с целью нормирования их качества по сумме флавоноидов в пересчете на гиперозид (относительная погрешность метода не превышает  $\pm 1,21\%$ ).



**Литература (references)**

1. Андреева И.Н. Сиропы, 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 sozdaniya novich preparatov prirodного proischozhdenija: tezisi dokladov V mezhdunarodного 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)]
2. 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 nauchного centra expertizi sredstv medicinskogo primenenija.* Statements of the Scientific Center for Expertise of Medical Applications. – 2014, N2. – P. 55-59 (in Russian)]
3. Ахмедов Ф.А., Мониб Даду М.И., Лосенкова С.О и др. Разработка методик ВЭЖХ с целью стандартизации сиропов лекарственных с фитоконпонентами // Вестник СГМА. – 2022, Т.21. - №3. – С.154-162. [Achmedov F.A., Monib Dadu M.I., Losenkova S.O. i dr. *Vestnik SGMA.* Bulletin of SSMA. – 2022. – V.21, N3. – P.154-162 (in Russian)]
4. Вальбрёлль 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)]
5. 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)]
6. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. – Москва, Т.2, 2018г. [*Gosudarstvennaja Farmacopeija RF XIV.* State Pharmacopoeia RF XIV edition. – Moscow, V.2, 2018 (in Russian)]
7. Куркин В.А., Морозова Т.В., Шайхутдинов И.Х., Лямин А.В., Правдивцева О.Е., Первушкин С.В., Кретова А.А. Сравнительное фитохимическое и микробиологическое исследование жидких экстрактов из плодов боярышника кроваво-красного и боярышника полумягкого // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019. Т. 22. № 4. С. 3-6. [Kurkin VA, Morozova T.V., Shaikhtudinov I.Kh., Lyamin A.V., Pravdivtseva O.E., Pervushkin S.V., Kretova A.A. *Porównawcze badanie fitochemiczne i mikrobiologiczne płynnych ekstraktów z owoców głogu krwistoczerwonego i głogu półmiękkiego* // *Zagadnienia chemii biologicznej, medycznej i farmaceutycznej.* 2019. V. 22. Nr 4. S. 3-6. (in Russian)]
8. 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 chemii i obrazovanija: materiali 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)]
9. 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. 770-7749. [Selina I.I. *Fundamentalnije issledovanija.* Fundamental research. – 2014. - N3-4. – P.770-774 (in Russian)]
10. 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 prirodное mnogoobrasie rastitelnogo mira: materiali 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)]
11. 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**

*Авакян Артур Анастасович* – соискатель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: avakyanartur1988@yandex.ru

*Ахмедов Фарход Аламхонович* – директор Научно-исследовательского фармацевтического центра Республики Таджикистан. E-mail: farhod0677@mail.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

*Степанова Элеонора Федоровна* – профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: efstepanova@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* – заведующий кафедрой фармацевтической химии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: larsky.mikhail@gmail.com

*Баркаев Гасбулла Сулейманович* – заведующий кафедрой фармации ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmacia-gmu@yandex.ru

*Каибова Сабина Равидиновна* – доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mfs-sabina@yandex.ru

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

Поступила 18.03.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 615.1, 577.161.1

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.27 EDN: MYUNUA

**ИССЛЕДОВАНИЕ СТАНДАРТНЫХ ОБРАЗЦОВ ВИТАМИНОВ А И D ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ПРИРОДНОГО СЫРЬЯ: АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЯ ОДНОРОДНОСТИ**© Сысуев Е.Б.<sup>1</sup>, Носкова В.Д.<sup>2</sup>, Степанова Э.Ф.<sup>1</sup>, Петров А.Ю.<sup>2</sup><sup>1</sup>Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, 357532, Россия, Пятигорск, пр-кт Калинина, 1<sup>2</sup>Уральский государственный медицинский университет, Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3*Резюме*

**Цель.** Изучение базовых метрологических характеристик полученных субстанций витаминов А и D с целью применения в качестве материала стандартных образцов (СО).

**Методика.** В качестве материала исследования были использованы фракции жирорастворимых витаминов, полученных из природного материала. Методами исследования являлись инструментальные (ВЭЖХ) и общепринятые расчетные.

**Результаты.** По результатам проведенных исследований изучено значение характеристики «Погрешность от неоднородности» на моделях жирорастворимых витаминов А и D собственного производства - претендентах на СО с последующим утверждением типа.

**Заключение.** По результатам проведенных исследований определения неоднородности полученного СО можно судить о том, что полученные образцы витаминов А и D являются однородными. Полученные субстанции могут быть использованы в создании СО утвержденного типа.

**Ключевые слова:** стандартный образец, витамин D, холекальциферол, витамин А, ретинол пальмитат, промышленная технология, фармацевтический анализ, однородность, погрешность, неопределенность

**STUDY OF STANDARD SAMPLES OF VITAMINS A AND D OBTAINED FROM NATURAL RAW MATERIALS: ANALYSIS OF THE UNIFORMITY INDICATOR**Sysuev E.B.<sup>1</sup>, Noskova V.D.<sup>2</sup>, Stepanova E.F.<sup>1</sup>, Petrov A.Yu.<sup>2</sup><sup>1</sup>Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University, 1, Kalinin Ave., 357532, Pyatigorsk, Russia<sup>2</sup>Ural State Medical University, 3, Repin str., 620028, Yekaterinburg, Russia*Abstract*

**Objective.** The study of the basic metrological characteristics of the obtained substances of vitamins A and D for the purpose of using SS as a material.

**Methods.** Fractions of fat-soluble vitamins obtained from natural material were used as the research material. The research methods were instrumental (HPLC) and generally accepted calculation methods.

**Results.** According to the results of the conducted studies, the value of the characteristic "Error from heterogeneity" was studied on models of fat-soluble vitamins A and D of own production - applicants for SS with subsequent type approval.

**Conclusion.** According to the results of the studies conducted to determine the heterogeneity of the obtained SS, it can be judged that the obtained samples of vitamins A and D are homogeneous. The obtained substances can be used in the creation of an approved type of CO.

**Keywords:** standard sample, vitamin D, cholecalciferol, vitamin A, retinol palmitate, industrial technology, pharmaceutical analysis, uniformity, error, uncertainty

**Введение**

Использование СО – как было показано ранее, целесообразно прежде всего, конечно, в фармации, а также в других смежных отраслях – в пищевой, в химической, косметической, в ветеринарной, в научно-исследовательских [3, 11-13]. Использование СО позволяет обеспечивать точность и

достоверность получаемых результатов, а также повторяемость и воспроизводимость (прецизионность) проводимого эксперимента.

В отношении объектов исследования витаминов А и D можно отметить, что это наиболее распространенные и востребованные СО во всех представленных областях [1, 4, 7, 9]. Поэтому способы их получения и производства, а также исследование их основных характеристик и показателей – вопросы чрезвычайно значимые.

Производство аналитических стандартов непосредственно связано с технологическими операциями, позволяющими добиться неизменно высокого качества конечной продукции [10, 17, 14]. Производство СО подразумевает всестороннее изучение материала претендента на всех стадиях его создания [8, 16, 18]. Определение качества технологии производства аналитических стандартов подразумевает всестороннее изучение материала СО, что в свою очередь позволит достоверно утверждать о правильности применяемых технологических приемов и стадий производства, о полноте технологического процесса изготовления [6, 15, 20].

Одной из принципиально важных характеристик, определяющих качество СО, является однородность материала СО. Согласно требованиям ГОСТ ISO Guide 35-2015 исследования неоднородности необходимо при аттестации партии СО для демонстрации достаточной однородности между экземплярами партии. Под характеристикой однородности материала СО следует понимать среднеквадратическое отклонение погрешности, обусловленное неоднородностью СО для проб с установленной массой.

Цель исследования – изучение базовых метрологических характеристик полученных субстанций витаминов А и D с целью применения в качестве материала стандартных образцов.

## Методика

Разрабатываемые образцы СО витаминов А и D изготовлены в виде вязкой подвижной массы. Образцы прошли аттестацию на чистоту. При изготовлении партии СО витаминов были применены индивидуальные соединения, но учитывая, что полученные растворы могут содержать примеси, можно предположить, что приготовленные СО могут проявлять гетерогенность. Мешающими факторами при определении аттестуемой характеристики и влияющими на однородность материала, могут быть изменения градиента плотности используемого материала СО, оптической активности и других параметров. Характеристики материала СО, которые по объективным причинам не представляется возможным определить, или они не входят эксперимент, по каким-либо причинам, и которые с учетом своих физико-химических свойств могут исказить результаты определения должны быть дополнительно изучены или подтверждены на основе литературных данных, а также исследованием стабильности или оценкой материала. Следует считать, что материал-претендент на СО, изготовленный из очищенных субстанций, даже при наличии указанных мешающих факторов, внесет незначительный вклад при расчете неопределенности (погрешности).

Одной из основных характеристик, определяемых при разработке СО, является однородность материала СО. Однородность материала СО определяется каждый раз при выпуске партии СО и не зависит от стадии технологического процесса приготовления СО. Однородность материала СО расценивается как обязательная характеристика претендента, на основании которой принимаются решение о выпуске партии или об утверждении типа СО. Характеристику однородности или погрешность от неоднородности исследуемого материала претендента проводят путем многократных определений содержания исследуемого (аттестуемого) показателя в определенном количестве проб, которые были отобраны в случайном порядке от всего объема материала СО.

Основной целью определения межэкземплярной однородности является определение отклонения значений аттестуемой характеристики между образцами внутри произведенной серии. Исследования однородности материала СО позволяет определить максимальную погрешность или неопределенность будущего СО. При определении однородности применяют две схемы, позволяющие в достаточном объеме провести изучение данной характеристики. Обе схемы в полном объеме позволяют провести исследования, как и внутри группы образцов, так и между ними. Основным отличием обеих схем исследования является число проводимых измерений исследуемых образцов, что обусловлено наличием в одной из схем дополнительной стадии, позволяющей расширить количество отобранных навесок исследуемых материалов. Учитывая технологическую и аналитическую возможность при планировании эксперимента нами была определена максимально полная, по объему исследований, схема изучения материала СО по

показателю однородность. Принципиальная схема, применённая при исследовании, представлена на рис. №1.

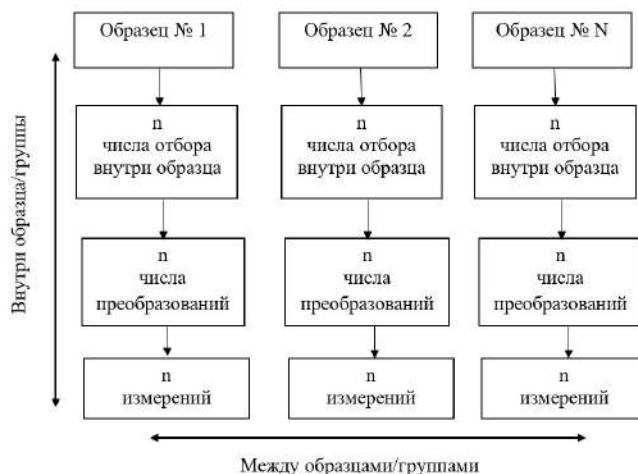


Рис.1. План-схема определения межэкземплярной однородности

Обработка полученных результатов измерений в процессе определения однородности материала СО проводят в соответствии с ГОСТ 8.531-2002 «ГСИ. Стандартные образцы состава монолитных и дисперсных материалов. Способы оценивания однородности», РМГ 93-2015 «ГСИ. Оценивание метрологических характеристик стандартных образцов», ГОСТ ISO Guide 35-2015 «Стандартные образцы. Общие и статистические принципы сертификации (аттестации)».

Учитывая агрегатное состояние полученных партий жирорастворимых витаминов А и D исследования по однородности материала с последующей математической обработкой результатов проводили по схеме однофакторного дисперсионного анализа. Для проведения исследований касающихся метрологических характеристик разрабатываемого СО жирорастворимых витаминов А и D была подготовлена партия из 200 образцов для каждого витамина, расфасованных в вials из темного стекла с герметично завинчивающимися крышками. Объем каждого образца составил не менее 1,5 мл исследуемого вещества. В процессе фасовки каждый образец, в целях обеспечения стабильного хранения и предотвращения окисления, подвергался обработке инертным газом (азот) методом продувки вials под давлением.

Оценивание однородности материала СО проводилось в независимых аккредитованных в соответствии с ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий» центрах (центры контроля качества лекарственных средств). Для обеспечения независимости и беспристрастности проводимых исследований пробы шифровались и рассылались по определенным случайным образом для данного эксперимента лабораториям [2, 5, 19]. При измерениях использовались СИ, зарегистрированные в Государственном реестре утвержденных типов СИ, внесенные в Федеральный информационный фонд по обеспечению единства измерений, свидетельства о поверке СИ на момент измерений действовали.

Минимальное количество образцов, необходимое для оценивания однородности дисперсных материалов согласно ГОСТ 8.531-2002 должно быть не менее 12 от всей произведенной партии. В каждой из 12 проб с учетом двух преобразований проводились измерения содержания аттестуемого компонента дважды.

### Результаты исследования и их обсуждение

В соответствии с планом эксперимента количество многократных измерений (J) равно 2. Исходя из количества многократных измерений проводимых в соответствии с требованиями методики ГФ XIV, ОФС 1.2.3.0017.15 «Методы количественного определения витаминов» и требований ГОСТ 8.531-2002 «ГСИ. Стандартные образцы состава монолитных и дисперсных материалов. Способы оценивания однородности» количество образцов отбираемых случайным методом составило 12.

При обработке полученных предварительных результатов измерений, оценивая характеристики однородности, был определен порядок расчета: для каждой серии экспериментов вычисляются средние результаты по пробам  $\bar{X}$  и для каждой пробы  $\bar{X}_n$ , сумму квадратов отклонений результатов определений от средних результатов определений для каждой пробы  $SS_e$ , сумму квадратов отклонений средних арифметических для каждой пробы от среднего арифметического всех результатов  $SS_H$ , средний квадрат отклонений результатов измерений от средних значений для каждого образца  $\overline{SS}_e$  и средний квадрат отклонений результатов от средних значений между исследуемыми пробами  $\overline{SS}_H$  и характеристику однородности  $S_H$ .

Табл. 1. Определение однородности материала СО витамина А методом параллельных измерений для проб определенной массы

Номер образца n	Номер результата j		$\bar{X}_n$
	Среднее измерений от числа преобразований №1	Среднее измерений от числа преобразований №2	
1	99,71	99,91	99,8
2	99,81	99,91	99,9
3	99,91	99,83	99,9
4	99,91	99,83	99,9
5	99,71	99,91	99,8
6	99,75	99,93	99,8
7	99,76	99,94	99,9
8	107,2	106,1	106,7
9	99,84	99,92	99,9
10	100,4	100,5	100,5
11	99,75	99,93	99,8
12	99,76	99,94	99,9

Табл. 2. Определение однородности материала СО витамина D методом параллельных измерений для проб определенной массы

Номер образца n	Номер результата j		$\bar{X}_n$
	Среднее измерений от числа преобразований №1(j <sub>1</sub> )	Среднее измерений от числа преобразований №2(j <sub>2</sub> )	
1	2,47	2,46	2,5
2	2,46	2,45	2,5
3	2,42	2,46	2,4
4	2,53	2,55	2,5
5	2,37	2,40	2,4
6	2,45	2,46	2,5
7	2,43	2,46	2,4
8	2,50	2,48	2,5
9	2,46	2,50	2,5
10	2,47	2,46	2,5
11	2,50	2,50	2,5
12	2,42	2,43	2,4

В табл. 1 и 2 представлены результаты средних измерений значений от числа параллельных измерений двух преобразований и значения среднего результата между преобразованиями по пробе ( $\bar{X}_n$ ) для витаминов А и D соответственно. Представленные данные являются промежуточными.

Дальнейшая обработка предварительных данных, согласно порядка расчета, позволила получить результаты по базовым характеристикам однородности материала. Обработанные результаты измерений однородности материала СО витаминов А и D представлены в табл. 3 и 4.

По результатам проведенных исследований, представленных в таблице 3 и 4, определения неоднородности полученного СО можно судить о том, что полученные образцы витаминов А и D является однородными. Неоднородность материала СО для витамина А составляет 1,95% от общего объема и 0,04% для витамина D соответственно, что является не критическим значением для принятия решения о продолжении изучения полученных субстанций в качестве претендента на присвоения материалу статуса СО с утверждением типа.

Табл. 3. Результаты расчета характеристики однородности витамина А

Номер образца	Номер результата		$\bar{x}$	$\bar{x}_n$	$SS_e$	$SS_H$	$\overline{SS}_e$	$\overline{SS}_H$	$S_H$
	$j_1$	$j_2$							
1	99,71	99,91	99,8	100,47	0,73	84,13	0,06	7,65	1,95
2	99,81	99,91	99,9						
3	99,91	99,83	99,9						
4	99,91	99,83	99,9						
5	99,71	99,91	99,8						
6	99,75	99,93	99,8						
7	99,76	99,94	99,9						
8	107,2	106,1	106,7						
9	99,84	99,92	99,9						
10	100,4	100,5	100,5						
11	99,75	99,93	99,8						
12	99,76	99,94	99,9						
M	1,5								
M <sub>0</sub>	1,5								

Таблица 4. Результаты расчета характеристики однородности витамина D

Номер образца	Номер результата		$\bar{x}$	$\bar{x}_n$	$SS_e$	$SS_H$	$\overline{SS}_e$	$\overline{SS}_H$	$S_H$
	$j_1$	$j_2$							
1	2,47	2,46	2,5	2,46	0,0032	0,03	0,0003	0,0031	0,04
2	2,46	2,45	2,5						
3	2,42	2,46	2,4						
4	2,53	2,55	2,5						
5	2,37	2,40	2,4						
6	2,45	2,46	2,5						
7	2,43	2,46	2,4						
8	2,50	2,48	2,5						
9	2,46	2,50	2,5						
10	2,47	2,46	2,5						
11	2,50	2,50	2,5						
12	2,42	2,43	2,4						
M	1,5								
M <sub>0</sub>	1,5								

### Заключение

В ходе исследований было изучено значение характеристики материала СО «Погрешность от неоднородности». Показатель однородности материала СО с рассчитанным параметром погрешности, для каждой концентрации витаминов, является составляющей погрешности аттестованного значения СО, обусловленная отклонением действительных значений аттестуемой характеристики СО в любой наименьшей представительной пробе СО от его аттестованного значения. Результаты полученные в ходе исследования подтверждают не критичность значений показателя неоднородности для принятия решения о возможности дальнейшего изучения полученных субстанций как материала СО.

### Литература (reference)

1. Воробьева С.И., Красильникова Д.Е., Носкова В.Д. Пути поиска перспективных источников сырья для получения витамина D, сфера возможного применения отечественной субстанции в фармацевтической промышленности и стандартизации // Сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции. – Стерлитамак: ООО "Агентство международных исследований", 2022. – С. 37-42. [Vorob'eva S.I., Krasil'nikova D.E., Noskova V.D. *Sbornik statej po itogam Mezhduнародной nauchno-prakticheskoj konferencii*. Collection of articles on the results of the International Scientific and Practical Conference. – Sterlitamak: International Research Agency LLC, 2022. – P. 37-42. (in Russian)]

2. Дручинин А.П., Евлашкин А.А., Богатырев А.А. О применении межлабораторных сравнительных (сличительных) испытаний // Компетентность. – 2019. – №7. – С. 40-43. [Druchinin A.P., Evlashkin A.A., Bogatyrev A.A. *Kompetentnost`*. Competence. – 2019. – N7. – P. 40-43. (in Russian)]
3. Ламанова К. В., Гречишкин И. О., Словеснова Н. В., Сысуюев Е.Б. Перспективы разработки стандартных образцов нитропроизводных фурана // Материалы конференции 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием. – Волгоград, 2021. – С.361. [Lamanova K. V., Grechishkin I. O., Slovesnova N. V., Sysuev E.B. *Materialy konferencii 5-oy Rossijskoj konferencii po medicinskoj himii s mezhdunarodnym uchastiem*. Conference materials of the 5th Russian Conference on Medical Chemistry with International Participation. – Volgograd, 2021. – P.361. (in Russian)]
4. Миронов А.Н., Сакаева И.В., Саканян Е.И. Стандартные образцы в практике зарубежного и отечественного фармацевтического анализа // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2012. – №3. – С. 56-60. [Mironov A.N., Sakaeva I.V., Sakanjan E.I. *Vedomosti Nauchnogo centra jekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya*. Reguljatornyye issledovanija i jekspertiza lekarstvennyh sredstv. – 2012. – N3. – P. 56-60. (in Russian)]
5. Мухамеджанова О.Г., Сатлыкова Л.Р. Статистический анализ при проведении межлабораторных сличительных испытаний // Инженерно-строительный вестник Прикаспия. – 2022. – Т.40, №2. – С.94-98. [Muhamedzhanova O.G., Satlykova L.R. *Inzhenerno-stroitel'nyj vestnik Prikaspija*. Engineering and Construction Bulletin of the Caspian Sea. – 2022. – V.40, N2. – P. 94-98 (in Russian)]
6. Носкова В.Д. Проблемы и перспективы развития отечественного рынка стандартных образцов // Молодые учёные России: сборник статей XIV Всероссийской научно-практической конференции / Пенза: Издательство Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г.Ю.), 2022. С. 89-93. [Noskova V.D. *Molodye uchjonye Rossii: sbornik statej XIV Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii*. Young scientists of Russia: collection of articles of the XIV All-Russian Scientific and Practical Conference / Penza: Publishing House Science and Enlightenment (IP Gulyaev G.Yu.), 2022. P. 89-93. (in Russian)]
7. Носкова В.Д. Фармацевтические плёнки как перспективная платформа для применения в медицинской практике и косметологии // Chronos. – 2022. – Т.7, №8. – С. 13-15. [Noskova V.D. *Chronos*. Chronos. . – 2022. – V.7, N.8. – P. 13-15. (in Russian)]
8. Носкова В.Д., Бруско Е.А. Технологические особенности жирорастворимых витаминов А и Е: методы получения и применение в различных областях // II Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы научных исследований», 2023. С.89-93. [Noskova V.D., Brusko E.A. *II Mezhdunarodnaja nauchno-prakticheskaja konferencija «Aktual'nye voprosy nauchnyh issledovanij»*. II International Scientific and Practical Conference "Topical issues of scientific research", 2023. P.89-93. (in Russian)]
9. Носкова В.Д., Нурмамедова Е.Э. Косметевтика - наука на стыке фармацевтики и косметологии // National Science Journal. – 2022. – №4. – С. 36-42. [Noskova V.D., Nurmamedova E.Je. *National Science Journal*. National Science Journal. – 2022. – N4. – P. 36-42. (in Russian)]
10. Носкова В.Д., Сысуюев Е.Б. Изучение характеристик трансдермальных систем на примере пленок – перспективные методы оценивания эффективности, введение жирорастворимого витамина D в качестве активного компонента // II Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы научных исследований», 2023. С.89-93. [Noskova V.D., Sysuev E.B. *II Mezhdunarodnaja nauchno-prakticheskaja konferencija «Aktual'nye voprosy nauchnyh issledovanij»*. II International Scientific and Practical Conference "Topical issues of scientific research", 2023. P.94-99. (in Russian)]
11. Петров А.Ю., Сысуюев Е.Б., Макарова И.С. Перспективы использования государственных стандартных образцов при анализе лекарственных препаратов на примере триазавирина // Медицина, фармация и общественное здоровье: Сборник статей Второго Евразийского конгресса с международным участием, посвященного 85-летию Уральского медицинского университета . – Екатеринбург: ФГБОУ ВО «УГМУ», 2015. – С. 267-270. [Petrov A.Ju., Sysuev E.B., Makarova I.S. *Medicina, farmacija i obshhestvennoe zdorov'e*. Medicine, pharmacy and public health. - Yekaterinburg: FGBOU VO "UGMU", 2015. – P. 267-270. (in Russian)]
12. Петров А.Ю., Сысуюев Е.Б., Новикова Н. Ю. Некоторые особенности применения стандартных образцов в фармации // Роль технического регулирования и стандартизации в эпоху цифровой экономики: Сборник статей II Международной научно-практической конференции молодых ученых / Екатеринбург: Издательский дом «Ажур», 2020. – С. 21-32. [Petrov A.Ju., Sysuev E.B., Novikova N. Ju. *Rol' tehničeskogo regulirovanija i standartizacii v jepohu cifrovoj jekonomiki*. The role of technical regulation and standardization in the Digital economy era / - Yekaterinburg: Azhur Publishing House, 2020. – P. 21-32. ]
13. Степанова Э. Ф., Сысуюев Е. Б., Кадилаева З. А. и др. Возможности использования в ветеринарной фармации жирорастворимых витаминов, их стандартных образцов и фитообъектов // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2022. – Т.11, №1. – С. 246-251. [Stepanova Je. F., Sysuev E. B., Kadilaeva Z. A. i dr. *Sbornik nauchnyh trudov Krasnodarskogo nauchnogo centra po zootehnii i veterinarii*. – 2022. – V.11, N1. – P. 246-251. (in Russian)]



14. Сысуев Б.Б., Сысуев Е.Б., Митрофанова И.Ю. Разработка состава глазных капель бишофита с использованием биофармацевтических критериев // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т.10, №5. – С. 162-166. [Sysuev B.B., Sysuev E.B., Mitrofanova I.Ju. *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. Bulletin of Siberian Medicine. – 2011. – V.10, N5. – P. 162-166. (in Russian)]
15. Сысуев Е.Б., Носкова В.Д., Степанова Э.Ф., Петров А.Ю. Технология получения стандартного образца ретинола пальмитата, выделенного из природного сырья, определение основных показателей, характеризующих его качество // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2022. – Т.24, №10. – С. 72-78. [Sysuev E.B., Noskova V.D., Stepanova Je.F., Petrov A.Ju. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal Pul's*. Medical and Pharmaceutical journal Pulse. – 2022. – V.24, N10. – P. 72-78. (in Russian)]
16. Сысуев Е.Б., Носкова В.Д., Степанова Э.Ф., Салимгиреева Е.А. Экспериментально-теоретическое исследование отечественных стандартных образцов на примере жирорастворимых витаминов // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2022. – Т.24, № 12. – С. 104-110. [Sysuev E.B., Noskova V.D., Stepanova Je.F., Salimgireeva E.A. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal Pul's*. Medico-pharmaceutical journal Pulse. – 2022. – V.24, N12. – P. 104-110. (in Russian)]
17. Сысуев Е.Б., Петров А.Ю., Тхай В.Д. Разработка стандартных образцов витамина Е и оценка возможности использования различных методов анализа // XX Юбилейная международная конференция по науке и технологиям Россия-Корея-СНГ. – Новосибирск: Издательство НГТУ, 2020. – С. 262. [Sysuev E.B., Petrov A.Ju., Thaj V.D. *XX Jubilejnaja mezhdunarodnaja konferencija po nauke i tehnologijam Rossija-Koreja-SNG*. XX Anniversary International Conference on Science and Technology Russia-Korea-CIS. – Novosibirsk: NSTU Publishing House, 2020. – P. 262. (in Russian)]
18. Сысуев Е.Б., Степанова Э.Ф., Курегян А.Г., Носкова В.Д. Фармацевтическая разработка: технология и анализ стандартных образцов витаминов на модели витамина А. // Хранение и переработка сельхозсырья. – 2022. – №2. – С. 96-106. [Sysuev E.B., Stepanova Je.F., Kuregjan A.G., Noskova V.D. *Hranenie i pererabotka sel'hozsy'r'ja, sel'hozsy'r'ja*. Storage and processing of agricultural raw materials. – 2022. – N2. – P. 96-106. (in Russian)]
19. Сысуев Е.Б., Степанова Э.Ф., Носкова В.Д. Разработка отечественного стандартного образца витамина D на основании сравнительных исследований его стабильности // Фармация. – 2022. – Т.71, № 7. – С. 32-39. [Sysuev E.B., Stepanova Je.F., Noskova V.D. *Farmacija*. Pharmacy. – 2022. – V.71, N7. – P. 32-39 (in Russian)]
20. Сысуев Е.Б., Степанова Э.Ф., Носкова В.Д. Совершенствование технологии производства жирорастворимых витаминов на базе щелочного гидролиза // Фармация и фармакология. – 2022. – Т.10, №3. – С. 255-266. [Sysuev E.B., Stepanova Je.F., Noskova V.D. *Farmacija i farmakologija*. Pharmacy and pharmacology. – 2022. – V.10, N3. – P. 255-266. (in Russian)]

### Информация об авторах

Сысуев Евгений Борисович – кандидат фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского центра Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: bes555@yandex.ru

Носкова Владислава Дмитриевна – аспирант кафедры фармации и химии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. E-mail: v.d.noskova@mail.ru

Степанова Элеонора Федоровна – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ. E-mail: EFStepanova@yandex.ru

Петров Александр Юрьевич – доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой фармации и химии, профессор ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. E-mail: uniitmp@yandex.ru

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

Поступила 15.04.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 615.322

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.28 EDN: PLYRPZ

**ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ НАКОПЛЕНИЯ ЭФИРНОГО МАСЛА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ ПРОИЗРАСТАНИЯ**

© Дьякова Н.А., Коренская И.М., Костылева А.А., Сливкин А.И., Гапонов С.П.

Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1

*Резюме*

**Цель.** Изучить особенности накопления эфирного масла в травах полыни горькой и тысячелистника обыкновенного, заготовленных в разнообразных с экологической точки зрения районах Центрального Черноземья.

**Методика.** В Воронежском регионе было выбрано 13 точек заготовки сырья для изучения содержания в нем количественного содержания эфирного масла и его качественного состава. Для подробного изучения влияния основных тяжелых металлов и мышьяка на накопление эфирного масла анализировали коэффициенты корреляции.

**Результаты.** Все проанализированное лекарственное растительное сырье признано доброкачественным по исследуемому показателю. В целом, для образцов контрольных территорий и агробиоценозов можно отметить более высокое содержание эфирного масла, чем в образцах урбобиоценозов. Отмечен рост доли сесквитерпеновых соединений в эфирных маслах растений, заготовленных в урбобиоценозах области.

**Заключение.** Рассчитанные значения коэффициентов корреляции показали сильное отрицательное влияние свинца, ртути, кадмия, никеля, кобальта, меди, цинка на накопление эфирного масла. Это позволяет сделать вывод об отрицательном влиянии урбанизации места заготовки на накопление эфирного масла в травах полыни горькой и тысячелистника обыкновенного.

*Ключевые слова:* полынь горькая, тысячелистник обыкновенный, эфирное масло, Воронежская область

**STUDYING THE PECULIARITIES OF ESSENTIAL OIL ACCUMULATION IN MEDICINAL PLANTS OF DIFFERENT ECOLOGICAL CONDITIONS**

Dyakova N.A., Korenskaya I.M., Kostyleva A.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P.

Voronezh State University, 1, University Square, 394006, Voronezh, Russia

*Abstract*

**Objective.** The aim of the study is to study the peculiarities of the accumulation of essential oil in the herbs of bitter wormwood and common yarrow, harvested in environmentally diverse areas of the Central Black Earth Region.

**Methods.** The purpose of the study is to study the peculiarities of the accumulation of essential oil in the herbs of bitter wormwood and common yarrow, harvested in environmentally diverse areas of the Central Black Earth Region. In the Voronezh region, 13 points of raw material procurement were selected to study the content of the quantitative content of essential oil and its qualitative composition. Correlation coefficients were analyzed to examine in detail the effects of basic heavy metals and arsenic on essential oil accumulation.

**Results.** All the analyzed medicinal herbal raw materials were recognized as good quality according to the studied indicator. In general, for samples of control territories and agrobiocenoses, a higher content of essential oil can be noted than in samples of urbobiocenoses.

**Conclusion.** The calculated correlation coefficient values showed a strong negative effect of lead, mercury, cadmium, nickel, cobalt, copper, zinc on the accumulation of essential oil. This allows us to conclude about the negative effect of urbanization of the workpiece site on the accumulation of essential oil in the herbs of bitter wormwood and common yarrow.

*Keywords:* bitter wormwood, common yarrow, essential oil, Voronezh region

## Введение

Образование и накопление биологически активных веществ в растениях – сложный процесс, связанный с рядом факторов окружающей среды, в том числе антропогенных. Часто экотоксиканты выступают в роли ингибиторов или индукторов биосинтетических процессов. Известно, что в стрессовых для растения условиях обитания активизируется синтез веществ антиоксидантной активности – низкомолекулярных пептидов, органических кислот, флавоноидных соединений [5]. При этом данных о влиянии стрессовой антропогенной нагрузки на особенности компонентного состава эфирного масла практически отсутствуют.

Эфирные масла являются ценным продуктом растений, так как представляют собой выжимку ароматических соединений, нашедших широкое применение в медицине и не только. На сегодняшний день выявлено более трех тысяч эфирных масел, отличающихся по химической структуре, органолептическим признакам и фармакологическому действию. Однако широкое применение в медицине и косметологии, а также в пищевой и косметической промышленности, нашлось только для трехсот видов. Эфирные масла неустойчивы к различным факторам, изменениям окружающей среды, что влияет на их качественный и количественный состав. К основным факторам, способным повлиять на накопление и состав эфирного масла относятся фенологическая фаза растения; климатические условия произрастания; освещение; влажность; качество почвы, в том числе минеральный состав и загрязненность экотоксикантами.

Один из самых явных факторов, способный повлиять на выход эфирного масла – время заготовки сырья. Долгое время считалось, что, собирая растения в фазу цветения, можно получить наибольшее количество эфирного масла наиболее богатого по качественному составу. Однако этот фактор сортоспецифичен. Доказано, что существуют сорта чабреца с большим содержанием эфирного масла как до фазы цветения, так и после фазы цветения [8]. Похожая зависимость динамики накопления эфирного масла от фазы онтогенеза показана на примере некоторых видов шалфея. В сезонном цикле созревания шалфея лекарственного и мускатного наблюдается резкое повышение содержания эфирного масла от фазы цветения до фазы созревания семян [10].

Важный фактор, влияющий на накопление эфирных масел – климатический. В исследованиях на примере травы тимьяна ползучего, произрастающие в открытом грунте северной и южной части Финляндии, с отличающейся длиной светового дня, обнаружено, что в южной части растения содержали большее количество фенольных компонентов. При этом карвакрола – одного из основных компонентов, в финском чабреце вовсе не находили. Для сравнения, в эфирном масле крымских сортов тимьяна ползучего карвакрол содержится от 16% до 72% [6]. Исследования эфирного масла чабреца на примере двух экотипов тимьяна ползучего, собранных в горах с резко континентальным климатом и в лесостепной зоне с мягким умеренным климатом, показали заметное преимущество у горного образца по содержанию тимола, карвакрола и неролидола [8].

На примере листьев шалфея ливанского было подтверждено комплексное влияние фенологической фазы растений и освещенности на накопление эфирного масла. Так, масло образцов, заготовленных в январе содержало больше камфоры (12,3%),  $\alpha$ - и  $\beta$ -туйонов (1,9%), и камфена (4,8%), а также проявило большую токсичность при эксперименте на мышах (внутрибрюшное введение; LD<sub>50</sub> = 839 мг/кг). Эфирное масло из весеннего сырья содержало меньше камфоры (7,7%), туйонов (1,3%), камфена (3,1%) и было менее токсично – LD<sub>50</sub>>1200 мг/кг [10].

Пятилетние исследования выхода эфирного масла многоколосника морщинистого показали, что наибольшее количество эфирного масла было получено в год с повышенной средней температурой. Анализ зависимости климатических условий на накопление эфирного масла в укропе огородном показал наибольший выход эфирного масла у растений, получавших большее количество солнечных лучей (сорта-интродуценты Крыма) [7].

Изменения в составе эфирных масел происходят и в процессе хранения растительного сырья. Отмечено, что после хранения растительного сырья в течении 8 месяцев в траве полыни Сиверса, эстрагонной и шелковистой – существенно уменьшилось количество монотерпенов; у Схизонепеты многонадрезанной увеличился спектр содержания минорных компонентов; в траве душицы обыкновенной снижается содержание цис- и транс- $\beta$ -оцименов и появляются цис- и транс- сабиненгидраты; в Жабрице бухтарминской резко уменьшилось содержание монотерпеновых компонентов [8].

Химический состав почв в значительной мере влияет на накопление эфирного масла в растениях. Так, в эксперименте с добавлением в почву сульфата аммония и нитрата натрия, содержания эфирного масла и ментола в нем в листьях мяты перечной в вариантах с применением аммиачных солей оказалось достоверно выше, чем в растениях, подкормленных азотнокислым натрием. В эксперименте по оценке влияния минеральных удобрений на эфирно-масличный выход монарды

дудчатой показано, что внесение минеральных удобрений (аммиачная селитра, аммонизированный суперфосфат и хлористый калий) в почву положительно сказалось на накоплении эфирного масла. Исследования по повышению урожайности душицы обыкновенной с применением биорегулятора «Циркон», содержащего гидроксикоричные кислоты (цикориевую, кофейную и хлоргеновую), показали увеличение на 25% содержания эфирного масла по сравнению с контрольными образцами [9].

Важным повреждающим фактором, влияющий на состав масла – качество почвы и ее загрязненность экотоксикантами. Экотоксиканты – устойчивые в природных условиях вредные химические вещества, загрязняющие окружающую среду и в концентрациях, которые превышают естественный уровень, отравляющие находящиеся в ней организмы, а также способны мигрировать на значительные расстояния в атмосфере, гидросфере и в почве, кумулироваться в растениях и влиять на их физиологические процессы. На примере хвойных деревьев было показано, что при антропогенном загрязнении хвоя сосны обыкновенной способна накапливать экотоксиканты в эфирном масле. Эфирные масла хвои способны служить индикаторами диагностики состояния древостоев. Так, при слабой и средней степени загрязнения окружающей среды увеличивается количество эфирного масла, а при сильной степени загрязнения – уменьшается вместе с количеством монотерпенов, при этом увеличивается содержание фтора, серы и тяжелых металлов. Возможность накопления тяжелых металлов и мышьяка в эфирном масле также подтверждена на примере пихты сибирской, на процессы биосинтетические процессы компонентов эфирного масла хвои которой существенное влияние оказывают экотоксиканты [7].

Значительная доля заготовок лекарственных растений осуществляется в Центральной полосе России, отличающейся высокой плотностью населения, активной хозяйственной деятельностью, развитой сетью транспортных магистралей, большим количеством промышленных производств, интенсивными технологиями ведения сельского хозяйства. В данных условиях нарастает угроза заготовки растительного сырья в экологически неблагоприятных районах, а потому актуальным становится выявление влияния антропогенного загрязнения на химический состав растений [2, 6].

Одними из видов, сырье от которых собирается от дикорастущих особей в Центральной полосе России, являются полынь горькая (*Artemisia absinthium* L.) и тысячелистник обыкновенный (*Achillea millefolium* L.) – многолетние, повсеместно встречающиеся, травянистые, издревле используемые в медицине растения. Полынь горькая обладает выраженным желчегонным и противовоспалительным эффектом, рефлекторно усиливает секрецию желудочного сока, способствует повышению аппетита. Широкое применение обусловлено богатым химическим составом травы полыни горькой, основу которого составляют флавоноиды и эфирное масло, а также дубильные вещества, каротин, органические кислоты, горькие гликозиды, витамины, макро- и микроэлементы. Тысячелистник обыкновенный отличается выраженным антисептическим, противопаразитарным, противовоспалительным, кровоостанавливающим действием. Основу его химического состава составляют флавоноиды и эфирное масло, а также алколоиды, иридоиды, горечи, каротин, витамин С, макро- и микроэлементы [1, 4, 5].

Цель исследования – изучение особенностей накопления эфирного масла в травах полыни горькой и тысячелистника обыкновенного, заготовленных в разнообразных с экологической точки зрения районах Центрального Черноземья.

## Методика

Выбор территорий для заготовки трав тысячелистника обыкновенного и полыни горькой обусловлен особенностями антропогенного воздействия (табл. 1). В качестве территорий сбора лекарственного растительного сырья были выбраны заповедные зоны (в качестве контрольных): Воронежский биосферный заповедник (1); Хоперский заповедник (Борисоглебский район) (2); зоны с активной сельскохозяйственной деятельностью (Лискинский (3), Петропавловский (4), Верхнехавский (5) районы); химическое предприятие ОАО «Минудобрения» (6); улицы промышленно развитых городов (Острогжск (7), Борисоглебск (8); Воронеж (9)); территории вдоль крупных транспортных магистралей – трасса М4 «Дон» (10, 12), трасса А144 «Каспий» (11), железная дорога (13).

Заготовку трав полыни горькой и тысячелистника обыкновенного проводили в соответствии с фармакопейными требованиями во время цветения растения, аккуратно срезая ножницами верхушки стеблей, длиной 15-20 см. Сушку проводили теньвым методом в хорошо проветриваемом помещении при температуре не более 40–45°C, раскладывая слоем по 30-40 см, периодически переворачивая. Изучение содержания в образцах эфирного масла вели по методике ФС.2.5.0033.15 «Полыни горькой трава» и ФС.2.5.0101.18 «Тысячелистника обыкновенного трава». Изучение содержания в сырье тяжелых металлов и мышьяка вели по методике

ОФС.1.2.2.2.0012.15 «Тяжелые металлы» на атомно-абсорбционном спектрометре МГА-915МД («Люмекс», Россия) [1]. Взвешивание проводили на аналитических весах «A&D GH-202» (AND, Япония). Каждое определение проводили трижды, полученные результаты статистически обрабатывали при доверительной вероятности 0,95.

Определение компонентного состава полученных эфирных масел проводили на хромато-масс-спектрометрическом комплексе Agilent Technologies 7890B GC System с масс-селективным детектором Agilent Technologies 5977A MSD. Температура узла ввода пробы – 310°C, аналитического интерфейса – 290°C. Разделение проводили на капиллярной колонке HP-5ms UI с неподвижной фазой (5% фенил)-метилполисилоксан (30 м × 0,250 мм × 0,25 μм). Скорость потока газа носителя - 1 мл/мин, при постоянном потоке. Объем вводимой пробы – 1 мкл, деление потока 20:1; температурный режим: 40°C – изотерма 5 мин., нагрев 5°C/мин, до 65°C, изотерма 5 мин, затем нагрев со скоростью 5°C/мин до 180°C, изотерма 1 мин, нагрев со скоростью 10°C/мин до 270°C, изотерма 1 мин, нагрев со скоростью 10°C/мин до 320°C, изотерма 3 минуты. Применялась ионизация «электронный удар» с энергией излучения 70 эВ. Регистрацию сигнала проводили по полному ионному току (TIC) в диапазоне масс 20-550 m/z. Анализ и обработка данных осуществлялись на основании баз данных NIST11 (от 19.05.2011), использовалось программное обеспечение MassHunter v. B.06.00 и NIST MS Search 2.0.

## Результаты исследования и их обсуждение

Определяемые показатели содержания эфирного масла в травах полыни горькой и тысячелистника обыкновенного приведены в табл. 1.

Таблица 1. Содержание эфирного масла в травах полыни горькой и тысячелистника обыкновенного

№ п/п	Территория сбора	Трава полыни горькой		Трава тысячелистника обыкновен.	
		Содержание эфирного масла, %	Окраска эфирного масла	Содержание эфирного масла, %	Окраска эфирного масла
1	Воронежский государственный заповедник	1,85±0,09	Оранжевая	0,65±0,03	Голубая
2	Хоперский заповедник (Борисоглебский район)	2,04±0,10	Оранжево-коричневая	0,76±0,06	Насыщенно-голубая
3	Сельскохозяйственные поля Лискинского р-на	1,85±0,08	Коричневая с синеватым оттенком	0,46±0,04	Темно-синяя
4	Сельскохозяйственные поля Петропавловского р-на	1,63±0,07	Темно-коричневая	0,48±0,03	Насыщенно-голубая
5	Сельскохозяйственные поля Верхнехавского р-на	1,61±0,06	Коричневая	0,36±0,04	Насыщенно-голубая
6	Вблизи ОАО «Минудобрения»	1,40±0,09	Светло-желтая	0,39±0,02	Без цвета
7	город Острогожск	0,98±0,08	Оранжево-желтая	0,29±0,04	Светло-голубая
8	город Борисоглебск	0,79±0,10	Желтая	0,30±0,03	Светло-голубая
9	город Воронеж	0,63±0,03	Желтая	0,28±0,02	Светло-голубая, ближе к прозрачному
10	Автомобильная трасса М4 в Рамонском р-не	0,68±0,05	Коричнево-синяя	0,21±0,02	Светло-коричневая
11	Автомобильная трасса А144	1,03±0,07	Желтая	0,24±0,02	Без цвета
12	Автомобильная трасса М4 в Павловском р-не	0,63±0,06	Светло-коричневая	0,18±0,02	Без цвета
13	Железная дорога	0,68±0,09	Коричневая	0,32±0,02	Светло-голубая, ближе к прозрачному
Числовой показатель по ФС [10]		Не менее 0,2	-	Не менее 0,1	-

Все проанализированное растительное сырье соответствовало требованиям фармакопейных статей по содержанию эфирного масла [10].

Содержание эфирного масла в траве полыни горькой варьировало от 0,63% до 2,04%. В целом, для образцов контрольных территорий и агробиоценозов можно отметить более высокое содержание эфирного масла, чем в образцах урбаноценозов. Так, содержание эфирного масла в траве полыни горькой, собранной на территориях, лишенных хозяйственной деятельности человека, составило 1,85-2,04%, вблизи сельскохозяйственных угодий – 1,61-1,85%. В ряде урбанизированных территорий были заготовлены образцы травы полыни горькой с гораздо более низким содержанием эфирного масла - менее 1% – на улице городов Воронеж, Острогожск, Борисоглебск, вдоль трассы М4 в Рамонском и Павловском районах, вдоль железной дороги.

Содержание эфирного масла в траве тысячелистника обыкновенного варьировало от 0,18% до 0,76%. При этом образцы, собранные в заповедных зонах, лишенных антропогенного воздействия, содержали эфирное масло в количестве 0,65-0,76%. Образцы, произрастающие в агробиоценозах, накапливали данную группу биологически активных веществ в диапазоне от 0,36% до 0,48%. В образцах, заготовленных в урбанизированных условиях, содержание эфирного масла составляло от 0,18% до 0,39%.

Эфирные масла, синтезируясь в эфиромасличных железках, выполняют ряд функций, главные среди которых – защита растения от насекомых, бактерий, грибов и других вредителей, а также предохранение его от перепадов температуры [8]. Испаряясь, эфирные масла создают «оболочку» вокруг растения, уменьшающую теплопроницаемость и препятствующую таким образом чрезмерному перегреву днем и переохлаждению ночью. Вероятно, в урбаноценозах, отличающихся малым видовым разнообразием и низкой плотностью произрастания растений, произрастающих на уплотненной почве, а также подвергающихся постоянным вытаптываниям, уминаниям и прочим антропогенным воздействиям, тысячелистник обыкновенный более подвержен влиянию солнечной радиации, а потому гораздо активнее испаряет содержащиеся в нем эфирные масла для защиты от перегрева [7]. Этим можно объяснить резкое снижение содержания эфирного масла в образцах сырья, собранного на урбанизированных территориях, подвергающихся значительному антропогенному воздействию.

При количественной оценке содержания эфирного масла в травах полыни горькой и тысячелистника обыкновенного была отмечена разная окраска получаемого продукта. Для травы полыни горькой она изменялась от светло-желтой и оранжевой до темно-коричневой и коричнево-синей, для травы тысячелистника обыкновенного - от почти бесцветной до насыщенно-голубой и темно-синей, что указывало на актуальность изучения компонентного состава наиболее контрастных по окраске образцов эфирного масла (табл. 2).

Таблица 2. Особенности компонентного состава эфирных масел травы полыни горькой и тысячелистника обыкновенного флоры Воронежской области

Территория заготовки	Воронежский заповедник	Агроценоз Верхнехавского р-на	ОАО «Минудобрения»	Трасса М4
Трава полыни горькой				
Окраска	Оранжевая	Коричневая с синеватым оттенком	Светло-желтая	Коричнево-синяя
Монотерпены, %	82,0	73,1	63,7	49,0
Сесквитерпены, %	16,4	23,8	35,1	49,1
Прочие вещества органической природы, %	1,6	3,1	1,2	1,9
Трава тысячелистника обыкновенного				
Окраска	Голубая	Насыщенно-голубая	Без цвета	Светло-коричневая
Монотерпены, %	63,8	60,9	60,0	58,4
Сесквитерпены, %	34,7	36,8	38,1	39,9
Прочие вещества органической природы, %	1,5	2,3	1,9	1,7

Качественный состав эфирных масел тысячелистника обыкновенного травы в основном представлен монотерпеновыми и сесквитерпеновыми соединениями. Всего в эфирных маслах идентифицировано более 130 различных компонентов. Наиболее богатый состав (92 соединения),

определен в образце из сырья, заготовленного в Воронежском государственном заповеднике. В остальных объектах зафиксировано от 49 до 85 соединений. В образце эфирного масла заповедной зоны на долю монотерпеновых соединений приходится 63,8%, а сесквитерпеновых соединений – 34,7%, около 2% составляют примеси другой органической природы. Примерно такое же соотношение (2:1) сохраняется и в других образцах эфирного масла.

В эфирных маслах травы полыни горькой всего было идентифицировано 74 компонента. Наиболее сложный состав эфирного масла был отмечен в образце травы полыни горькой, заготовленной в агроценозе. При этом, отмечен значительный рост доли сесквитерпеновых соединений в эфирного масла в траве полыни горькой, заготовленной в урбаноценозах области, что возможно, связано с избыточной кислотностью почв данных мест заготовки, которая повышает образование сесквитерпеновых соединений в эфирных маслах по ацетатно-мевалонатному пути биосинтеза. Примечательно, что сесквитерпеновое соединение хамазулен, придающее синеватую окраску, определен только в двух образцах травы полыни горькой – заготовленных вдоль сельскохозяйственных полей и в трассы М4, что объясняет наличие голубого оттенка в этих эфирных маслах.

Для изучения влияния наиболее приоритетных загрязнителей окружающей среды – тяжелых металлов и мышьяка на накопление эфирного масла в лекарственном растительном сырье анализировали коэффициенты корреляции (табл. 3) [4].

Таблица 3. Коэффициенты корреляции между содержанием суперэкооксидантов и эфирного масла в травах полыни горькой и тысячелистника обыкновенного

Элемент	Pb	Hg	Cd	As	Ni	Cr	Co	Cu	Zn
Трава полыни горькой	-0,86	-0,58	-0,73	-0,51	-0,81	-0,39	-0,81	-0,67	-0,72
Трава тысячелистника обыкновенного	-0,77	-0,75	-0,70	-0,47	-0,78	-0,53	-0,57	-0,80	-0,75

Рассчитанные значения коэффициентов корреляции показали, что для всех анализируемых в сырье тяжелых металлов и мышьяка свойственна отрицательная корреляционная связь с содержанием эфирного масла в травах полыни горькой и тысячелистника обыкновенного. На накопление эфирного масла в траве полыни горькой сильное отрицательное влияние выявлено для свинца, кадмия, никеля, кобальта, цинка; заметное – для меди, мышьяка, ртути; умеренное – для хрома. Концентрация эфирного масла в траве тысячелистника обыкновенного сильно отрицательно коррелировала с содержанием в сырье свинца, ртути, кадмия, никеля, меди, цинка.

## Заключение

Анализ литературных данных позволил выявить влияние различных факторов на накопление в лекарственном растительном сырье эфирных масел. Проведено исследование особенностей накопления эфирного масла в травах полыни горькой и тысячелистника обыкновенного различных с экологической точки зрения территорий заготовки в рамках Воронежской области. Все проанализированное лекарственное растительное сырье признано доброкачественным по исследуемому показателю. В целом, для образцов контрольных территорий и агробиоценозов можно отметить более высокое содержание эфирного масла, чем в образцах урбобиоценозов. Хромато-масс-спектрометрический анализ эфирного масла исследуемых образцов позволил идентифицировать для травы тысячелистника обыкновенного более 130 различных компонентов, для травы полыни горькой – 74, при этом качественный состав эфирного масла сырья различных мест заготовки значительно отличался, что может указывать о значительном влиянии места произрастания вида и антропогенных факторов на особенности вторичного метаболизма терпеновых соединений в растительном организме. Отмечен рост доли сесквитерпеновых соединений в эфирных маслах растений, заготовленных в урбаноценозах области, что возможно, связано с избыточной кислотностью почв данных мест заготовки, которая повышает образование сесквитерпеновых соединений в эфирных маслах по ацетатно-мевалонатному пути биосинтеза. Рассчитанные значения коэффициентов корреляции показали сильное отрицательное влияние свинца, ртути, кадмия, никеля, кобальта, меди, цинка на накопление эфирного масла. Это

позволяет сделать вывод об отрицательном влиянии урбанизации места заготовки на накопление эфирного масла в травах полыни горькой и тысячелистника обыкновенного.

## Литература (references)

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 4. – М.: ФЭМБ, 2018. – 1883 с. [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. Izdanie XIV, Tom 4. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Edition XIV. V. 4. Moscow: FEMB, 2018. – 1883 p. (in Russian)*]
2. Дьякова Н.А. Изучение минерального комплекса корней лопуха обыкновенного // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №1. – С. 175-180. [D'yakova N.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – V.28, N1. – P. 175-180. (in Russian)]
3. Дьякова Н.А. Изучение особенностей накопления флавоноидов травой горца птичьего, произрастающего в различных урбо- и агробиоценозах Воронежской области // Вестник Смоленской государственной медицинской академии – 2020. – №4. – С. 158-163. [D'yakova N.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – N4. – P. 158-163. (in Russian)]
4. Дьякова Н.А. Экологическая оценка сырьевых ресурсов лекарственных растений Воронежской области. – Воронеж: Цифровая полиграфия, 2022. – 264 с. [D'yakova N.A. *Ekologicheskaya ocenka syr'evyh resursov lekarstvennyh rastenij Voronezhskoj oblasti*. Environmental assessment of raw materials of medicinal plants of the Voronezh region. Voronezh: Cifrovaya poligrafija, 2022. – 264 p. (in Russian)]
5. Дьякова Н.А., Сливкин А.И., Гапонов С.Н. Изучение особенностей накопления флавоноидов травой полыни горькой, произрастающей в различных урбо- и агробиоценозах Воронежской области // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – №7. – С. 15-21. [D'yakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.N. *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoj i farmatsevticheskoj khimii*. Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry. – 2020. – N7. – P. 15-21. (in Russian)]
6. 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. – №4. – С. 152-157. [D'yakova N.A., Slivkin A.I., Gaponov S.P. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – N4. – P. 152-157. (in Russian)]
7. Ламоткин С.А., Владыкина Д.С., Скаковский Е.Д. Зависимость состава эфирного масла ели канадской *Picea glauca* (Moench) Voss. От экологической обстановки региона произрастания // Химия растительного сырья. – 2012. – №2. – С. 111–117. [Lamotkin S.A., Vladykina D.S., Skakovskij E.D. *Himiya rastitel'nogo syr'ya*. Chemistry of plant raw materials. – 2012. – N2. – P. 111–117. (in Russian)]
8. Arrebola M.L., Navarro M.C., Jimenez J., Ocana F.A. Yield and composition of the essential oil of *Thymus serpylloides* subsp. *Serpylloides*. *Phytochemistry*. - 1994. – N1. – P. 67-72.
9. Piccaglia R., Marotti M., Giovanelli E., Deans S.G., Eaglesham E. Antibacterial and antioxidant properties of Mediterranean aromatic plants. *Industrial Crops and Products*. - 1993. – N2. – P. 47-50.
10. Shahid M., Dumat E., Khalid S., Schreck E., Xiong T., Niazi N.K. Foliar heavy metal uptake, toxicity and detoxification in plants: A comparison of foliar and root metal uptake. *Journal of hazardous materials*. – 2017. – N325. – P. 36-58.

## Информация об авторах

Дьякова Нина Алексеевна – доктор биологических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: Ninochka\_V89@mail.ru

Коренская Ирина Михайловна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: irmich65@yandex.ru

Костылева Анна Андреевна – ординатор кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: anna\_kostyleva\_98@mail.ru

Сливкин Алексей Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Гапонов Сергей Петрович – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры зоологии и паразитологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: gaponov2003@mail.ru



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

Поступила 15.01.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 615.32:547.972+543.544

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.29 EDN: PWKQWQ

**ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ ТРАВЫ ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ И НЕДОПУСТИМОЙ ПРИМЕСИ К СЫРЬЮ РАСТЕНИЙ РОДА ЛЮТИК  
© Стоянова Я.В., Стреляева А.В., Кузнецов Р.М., Стреляев Н.Д., Боброва Е.И.***Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия, 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8**Резюме*

**Цель.** Целью работы является фармакогностическое изучение лекарственного растительного сырья травы пижмы, определение недопустимых примесей, изучение антиоксидантной активности его водных и спиртовых извлечений. Также целью данного исследования является проведение качественного и количественного анализа, идентификация маркерных компонентов и проведение стандартизации сырья травы пижмы обыкновенной.

**Методика.** При изучении лекарственного растительного сырья для качественного и количественного анализа использовали метод хромато-масс-спектрометрии. Для измерения суммарного содержания антиоксидантов использовали амперометрический метод.

**Результаты.** Методом хромато-масс-спектрометрии в спиртовом извлечении из травы пижмы обыкновенной было идентифицировано более 60 соединений. Основные идентифицированные соединения относятся к классу терпеноидов, также присутствуют эфиры жирных кислот, в том числе, олеиновой, линолевой, арахидоновой и других, витамин Е, фитол и стерины (стигмастерол, гамма-ситостерол, альфа-амирин). В извлечении обнаружено доминирование терпеноидов, при этом обнаружены как монотерпены, так и сесквитерпены.

**Заключение.** Проведено фармакогностическое изучение сырья, выявлены недопустимые примеси. Качественный анализ показал, что основными классами действующих веществ являются терпеноиды, маркерными веществами являются альфа-пинен, цинеол, камфора, кариофилен, цедрен, гермакрен. Стандартизацию целесообразно проводить по камфоре. Сделан вывод, что высокой антиоксидантной активностью обладает настой травы пижмы обыкновенной.

*Ключевые слова:* трава пижмы обыкновенной, лютик многоцветковый, лютик едкий, монотерпены

**PHARMACOGNOSTIC STUDY OF HERB OF TANACETUM VULGARE L. MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS AND UNACCEPTABLE ADMIXTURE OF THE GENUS RANUNCULUS PLANTS RAW MATERIALS**

Stoyanova Ya.V., Strelyaeva A.V., Kuznetsov R.M., Strelyaev N.D., Bobrova E.I.

*Sechenov University (MSMU), 8, Trubeckaya St., 119992, Moscow, Russia**Abstract*

**Objective.** The aim of the research work is a pharmacognostic study of the medicinal plant raw materials of herb of *Tanacetum vulgare*, the determination of unacceptable impurities, the study of the antioxidant activity of its water and alcohol extracts. Also, the purpose of this study is to conduct a qualitative and quantitative analysis, identification of marker components and standardization of the raw material of herb of *Tanacetum vulgare*.

**Methods.** The method of chromatomass spectrometry was used for qualitative and quantitative analysis in the study of medicinal plant materials. The amperometric method was used to measure the total content of antioxidants.

**Results.** More than 60 compounds were identified in alcohol extract from the herb of *Tanacetum vulgare* by chromatomass spectrometry. The main identified compounds belong to the class of terpenoids, fatty acid esters, including oleic, linoleic, arachidonic and others, vitamin E, phytol and sterols (stigmasterol, gamma-sitosterol, alpha-amirin). The extract was found to be dominated by terpenoids, with both monoterpenes and sesquiterpenes.

**Conclusion.** A pharmacognostic study of raw materials was carried out, unacceptable impurities were identified. Qualitative analysis showed that the main classes of active substances are terpenoids, marker substances are alpha-pinene, cineole, camphor, caryophyllene, cedren, germacrene. Standardization should be carried out on camphor. It is concluded that infusion of herb of *Tanacetum vulgare* has a high antioxidant activity.

**Keywords:** herb of *Tanacetum vulgare* L., *Ranunculus polyanthemos* L., *Ranunculus acris* L., monoterpenes

## Введение

Пижма обыкновенная лекарственное растение, которое широко используется в академической медицине, гомеопатии, народной медицине. Официальным лекарственным растительным сырьем являются цветки пижмы [1]. Лекарственные препараты на основе цветков пижмы обладают противопаразитарным и желчегонным действием. Ряд авторов отмечают высокую противовирусную активность цветков пижмы [2, 3]. Водное извлечение из цветков пижмы проявляет высокую антиоксидантную активность [4, 5]. Стандартизация лекарственного растительного сырья цветков пижмы проводится по флавоноидам, так как данная группа биологически активных веществ идентифицирована в сырье. С флавоноидами, содержащимися в листьях пижмы связывают и сосудистое действие экстракта листьев пижмы [10]. Желчегонное действие данного сырья тоже связывают именно с флавоноидами [7]. Однако, антигельминтная активность цветков пижмы, по-видимому, напрямую связана с содержащимся в сырье эфирным маслом, которое богато туйоном. Содержание данного вещества в эфирном масле пижмы может сильно варьироваться в зависимости от региона произрастания [6]. В природе существует много генетических модификаций растения пижмы обыкновенной, которые отличаются по химическому составу эфирного масла и количественного содержания туйона [10]. Именно с туйоном связывают токсичность липофильного извлечения из цветков пижмы. Обнаружено инсектицидное действие эфирных масел, полученных из пижмы различными методами перегонки. В пижме выделено большое количество пектина, который оказывает влияние на пищевое поведение подопытных мышей [8, 9].

В траве пижмы, как и в цветках пижмы содержится большое количество действующих веществ, однако лекарственное растительное сырье трава пижмы фактически не изучено.

Целью работы является фармакогностическое изучение и стандартизация сырья травы пижмы обыкновенной.

## Методика

Сырье траву пижмы обыкновенной заготавливали в ботаническом саду Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Навеску высушенного сырья массой 100 г. измельчали и экстрагировали 90% этанолом при соотношении сырья и экстрагента 1:5. Для проведения хромато-масс-спектрометрического анализа, исходя из технологических данных, выбран прибор фирмы Agilent Technologies. В составе прибора использован газовый хроматограф 7890 (колонка HP-5, 50 м x 320 мкм x 1.05 мкм) с масс-селективным детектором 5975C с квадрупольным масс-анализатором. Хроматография проводилась нескольких образцов. Хроматограмма образцов осуществлялась по полному ионному току; программное обеспечение – ChemStation E 02.00. В исследовании проводили качественную идентификацию компонентного состава по библиотеке полных масс-спектров NIST-05 и соответствующим значениям хроматографических индексов Ковача. Для количественного анализа высчитывали относительное содержание (%) компонентов смеси, при этом определяли вычислением соотношения площадей хроматографических пиков (методом простой нормировки).

Для модельной оценки антиоксидантной активности использовался амперометрический метод измерения суммарного содержания антиоксидантов, реализованный в приборе «ЦветЯуз-01-АА». Антиоксидантную активность сырья связывают с содержанием флавоноидов. Сущность метода заключается в регистрации электрического тока, возникающего при окислении исследуемого вещества (или смеси веществ) на поверхности рабочего электрода при определенном потенциале (от 0 до 1.3 В), при этом потенциале происходит окисление групп –ОН в антиоксидантах фенольного и других типов. Электрохимическое окисление, протекающее по схеме:  $R-OH \rightarrow R-O^{\bullet} + e^{-} + H^{+}$  (R – остаток природного антиоксиданта: флавоноиды, дубильные вещества, терпеноиды и т.д.), может быть использовано как модельный процесс при измерении способности молекул вещества перехватывать свободные радикалы в биосистеме. Для проведения исследований

образцы высушенных растений измельчали до размера частиц 1-2 мм, и навеску 1.0 г заливали 96%-ным этанолом, дистиллированной водой или их смесью с объёмным соотношением 70:30. Объем экстрагента составлял 100 мл, температура 20<sup>0</sup>С и 95<sup>0</sup>С – для воды; 20<sup>0</sup>С и 75<sup>0</sup> – для этанола; 20<sup>0</sup>С и 85<sup>0</sup> – для смеси этанол-вода. Экстрагирование проводили в течение 10 минут без термостатирования, а полученные растворы быстро отфильтровывали через бумажный фильтр «синяя лента».

## Результаты исследования

Обязательным условием стандартизации сырья служит разработка нормативной документации на сырьё. Основным критерием подлинности сырья является описание внешних признаков. По внешним признакам трава пижмы обыкновенной представляет собой верхние части стеблей, длиной до 40 см с листьями и цветками, при заготовке могут встречаться отдельные цветки, части листьев и листья, отдельные соцветия и стебли, а также их части. Стебли ветвистые, прямостоячие, гранёные, чаще всего голые, но в верхней части иногда встречается опушение. Листорасположение очередное, листья просты по форме, продолговато-яйцевидные, дважды перисто-рассечённые, с 6-13 парами продолговато-ланцетных, заострённых, листочков. Нижние листья черешковые, верхние сидячие. Характер края листочков пильчатый, реже почти цельнокрайний. Цвет листьев с верхней стороны тёмно-зелёные, с нижней более светлый. Под лупой можно обнаружить бурые железистые точки.

Цветки собраны в соцветие корзинку, мелкие, обоеполые, правильные, жёлтые, трубчатые. Корзинки собраны в крупные соцветия щиток. Обёртка корзинки полушаровидная, многорядная, черепитчатая. Листочки обёртки зелёные, с плёнчатым краем; цветоложе голое, периферические цветки женские, иногда короткоязычковые; срединные цветки обоеполые. Запах сильный, ароматный, вкус горький пряный.

Учитывая, что пижма обыкновенная является дикорастущим растением, то при заготовке сырья могут попадать сорные растения. Особенно опасными являются примеси, содержащие растения из семейства лютиковых, так как данное семейство содержит токсичные соединения: анемонин и его производные, алкалоиды и другие. В качестве примера можно привести лютик едкий (*Ranunculus acris* L.). Внешний вид: стебли приподнимающиеся прямые, слабо ветвистые по форме цилиндрические. Опушение отсутствует. Листорасположение очередное. Нижние листья длинночерешковые, длиной 5-8 см, по форме пятиугольные, пальчатораздельные; верхние — сидячие, трёхраздельные с линейными, зубчатыми долями. Цветки одиночные ярко-жёлтого цвета, достигают 2,5 см в диаметре, иногда собраны в соцветие извилина. Чашелистиков пять; лепестков пять; множество тычинок и пестиков.

Не уступает ему по содержанию ядовитых веществ и лютик многоцветковый (*Ranunculus polyanthmos* L.). По внешним признакам стебель приподнимающийся, прямой, слабоветвистый, ребристый, опушённый крупными, редкими волосками. Волоски имеют характерное расположение – оттопырены и направлены вверх, по цвету белые или желтоватые. Листорасположение очередное, верхние листья черешковые, нижние сидячие. Листья по форме округло-сердцевидные; глубоко- и пальчатораздельные доли, в свою очередь, глубоко рассечённые на линейные или линейно-ланцетные сегменты. Листья с нижней стороны слабо опушены. Цветки ярко-жёлтые, чашелистики по форме яйцевидные, по краям плёнчатые, опушенные. Соцветие сложное из двух или более извилин.

По совокупности морфологических признаков лютиковые очень сильно отличаются от пижмы, однако при массовой заготовке сырья, ввиду сильного распространения лютиковых, возможно засорение сырья.

При изучении антиоксидантной активности установлено, что максимальную антиоксидантную активность проявляет извлечение этанолом (70% при температуре 85<sup>0</sup>С), высокую антиоксидантную активность проявляет водное извлечение из травы пижмы при температуре 95<sup>0</sup>С, что делает предпочтительным использование настоя в качестве лекарственной формы. Возможно применение извлечения 70 спиртом при температуре 20<sup>0</sup>С, что дает возможность рекомендовать получение из лекарственного растительного сырья травы пижмы настойки (рис. 1).

Методом хромато-масс-спектрометрии в спиртовом извлечении из травы пижмы обыкновенной было идентифицировано более 60 соединений. Основные идентифицированные соединения относятся к классу терпеноидов (табл. 1-2); кроме того, присутствуют эфиры жирных кислот, в том числе, олеиновой, линолевой, арахидоновой и других, витамин Е, фитол и стерины (стигмастерол, гамма-ситостерол, альфа-амирин) (табл. 3). В извлечении обнаружено

доминирование терпеноидов, при этом маркерными соединениями являются как монотерпены, так и сесквитерпены.

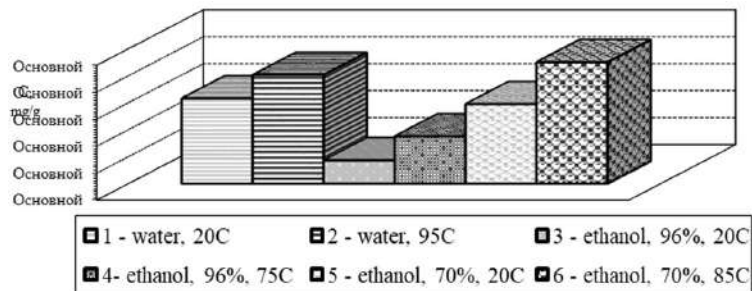
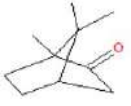

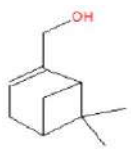



Рис. 1. Антиоксидантная активность извлечений из травы пижмы

Таблица 1. Основные соединения, относящиеся к классу терпеноидов, идентифицированных методом хромато-масс-спектрометрии в спиртовом извлечении из травы пижмы обыкновенной

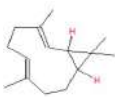

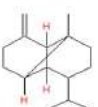
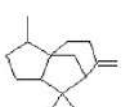
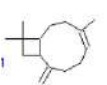
№	Название	Формула	Rt	S	%
1	д-альфа пинен		5.895	21486392	1,414
2	1,2,-диметил-3-метилбицикло[2.2.1]гептан		6.157	8677150	0,571
3	бета-терпинен		6.572	7847532	0,676
4	1,3,8-р-ментатриен		7.430	3604962	0,237
5	д-лимонен		7.501	2280734	0,150
6	цинеол		7.550	24595219	1,618
7	транс-бета-терпинеол		8.135	4682509	0,308
8	цис-бета-терпинеол		8.644	3855230	0,925

Продолжение таблицы 1


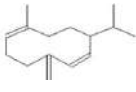



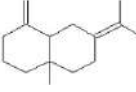

№	Название	Формула	Rt	S	%
9	камфора		9.411	29323332	1,930
10	транс-борнеол		9.729	6983132	0,46
11	миртенол		10.182	10459583	0,688
12	изоборнил ацетат		11.481	4456421	0,293

К маркерным соединениям, идентифицированным в спиртовом извлечении пижмы, можно отнести следующие монотерпены: альфа пинен (1,4), цинеол (1,6), камфора (1,9). Так как содержание камфоры является максимальным по отношению к другим идентифицированным компонентам, то целесообразно стандартизовать эфирное масло, полученное из травы пижмы, по содержанию камфоры.

Таблица 2. Основные соединения, идентифицированные методом хромато-масс-спектрометрии в спиртовом извлечении из травы пижмы обыкновенной, относящиеся к сесквитерпенам и сесквитерпеноидам

№	Название	Формула	Rt	S	%
1	би-циклогермакрен		12.213	9089515	1,921
2	кариофиллен		13.292	44563985	2,932
3	бета-копаен		13.388	3444396	0,621
4	цедрен		13.566	8719989	0,574
5	изокариофиллен		13.672	7043955	0,464

Продолжение таблицы 2

№	Название	Формула	Rt	S	%
6	гамма-мууролен		13.888	5159191	0,339
7	д-гермакрен		13.971	232246764	15,282
8	кадина-1(10),4-диен		14.357	10686308	0,703
9	кариофиленоксид		15.004	1614086	0,106
10	виридифлорол (химбаккол)		15.210	1693373	0,377
11	нафтален		15.622	7418186	0,488
12	альфа-эпи кадинол		15.953	11796577	0,776

К маркерным соединениям можно отнести и сесквитерпены: кариофилен (2,9), цедрен (0,6), изокариофиллен (0,5), гермакрен (15,3). Высокое содержание гермакрена позволяет предполагать, что антибактериальные, прововирусные и инсектицидные свойства растения обусловлены именно им. Высокое содержание кариофиллена и изокариофиллена находится в прямой корреляции с гепатопротекторной активностью сырья и дает возможность предполагать о наличии кардиопротекторной, нейропротекторной, нефропротекторной активности и иммуномодулирующих свойств.

Особенно важным является то, что в сырье идентифицирован витамин Е, что в дальнейшем может быть использовано для прогнозирования и изучения фармакологической активности сырья, как источника витаминов. В следовых количествах в сырье идентифицированы и эргокальциферол, и провитамин А. Идентифицированный тритерпеновый сапонин альфа-амирин делает возможным прогнозирование наличие антиоксидантной и анаболической активности сырья. Что также подтверждает наличие ситостерола и стигмастерола в сырье.

## Выводы

1. Наиболее опасными примесями к лекарственному растительному сырью траве пижмы обыкновенной являются растения рода лютиковые, а именно лютик многоцветковый (*Ranunculus polyanthos* L) и лютик многоцветковый (*Ranunculus polyanthos* L), которые имеют выраженные отличия от пижмы по строению листовой пластинки, соцветия и цветка.
2. Описаны внешние признаки сырья травы пижмы обыкновенной, где наиболее диагностически важными являются строение листовой пластинки продолговато-яйцевидной формы, дважды, трижды перисто-рассечённой и строение соцветия корзинки, образованной трубчатыми цветками оранжевого цвета.
3. Наибольшей антиоксидантной активностью обладает водное извлечение из травы пижмы, при температуре 95°C, что обуславливает рекомендацию к применению лекарственного растительного сырья травы пижмы в форме настоя.

4. Методом хромато-масс-спектрометрии в траве пижмы обыкновенной идентифицировано более 60 соединений, относящихся к различным классам: терпеноидам, эфирам жирных кислот, витаминам, тритерпеновым сапонинам.

Табл. 3. Основные вещества, идентифицированных методом хромато-масс-спектрометрии в спиртовом извлечении из травы пижмы обыкновенной, относящиеся к группам витамины и тритерпеновые сапонины и прочие соединения

№	Название	Формула	Rt	S	%
1	фитол		18.783	72175395	4,749
2	витамин Е		27.425	18927757	1,245
3	стигмастерол		29.960	7928582	0,522
4	гамма-ситостерол		31.255	20130157	1,325
5	альфа-амирин		33.310	9065418	0,597

## Литература (references)

1. Хусаинова А.И. Фармакогностическое исследование сырья и препаратов пижмы обыкновенной // Сборник трудов второй научно-практической конференции «Молодые ученые и фармация XXI века». — Москва, 2014. — С. 118-122. [Husainova A.I. *Sbornik trudov vtoroj nauchno-prakticheskoy konferencii «Molodye uchenye i farmaciya XXI veka»*. Pharmacognostic study of raw materials and preparations of herb of *Tanacetum vulgare* // Proceedings of the second scientific-practical conference "Young scientists and pharmacy of the XXI century". — Moscow, 2014. — S. 118-122. (in Russian)]
2. Ak G., Gevrenova R., Sinan K.I., Zengin G. et al. *Tanacetum vulgare* L. (Tansy) as an effective bioresource with promising pharmacological effects from natural arsenal // *Food and Chemical Toxicology*. — 2021. — V.153, 112268. doi: 10.1016/j.fct.2021.112268
3. Bączek K.B., Kosakowska O., Przybyl J.L. et al. Antibacterial and antioxidant activity of essential oils and extracts from costmary (*Tanacetum balsamita* L.) and tansy (*Tanacetum vulgare* L.) // *Industrial Crops and Products*. — 2017. — V.102. — P. 154–163. doi: 10.1016/j.indcrop.2017.03.009
4. Baranauskienė R., Kazernavičiūtė R., Pukalskienė M. et al. Agrorefinery of *Tanacetum vulgare* L. into valuable products and evaluation of their antioxidant properties and phytochemical composition // *Industrial Crops and Products*. — 2014. — V.60. — P. 113–122. doi: 10.1016/j.indcrop.2014.05.047
5. Kleine S., Müller C. Differences in shoot and root terpenoid profiles and plant responses to fertilisation in *Tanacetum vulgare* // *Phytochemistry*. — 2013. — V.96. — P. 123–131. doi: 10.1016/j.phytochem.2013.09.
6. Lahlou S., Israili, Z.H., Lyoussi B. Acute and chronic toxicity of a lyophilised aqueous extract of *Tanacetum vulgare* leaves in rodents // *Journal of Ethnopharmacology*. — 2008. — V.117(2). — P. 221–227. doi: 10.1016/j.jep.2008.01.024



7. Magierowicz K., Górška-Drabik E., Sempruch C. The effect of *Tanacetum vulgare* essential oil and its main components on some ecological and physiological parameters of *Acrobasis advenella* (Zinck.) (Lepidoptera: Pyralidae) // *Pesticide Biochemistry and Physiology*. – 2019.
8. Paderin N.M., Vityazev F.V., Yu. Saveliev N. et al. Effect of pectin of tansy, *Tanacetum vulgare* L., on feeding behaviour and food intake in mice // *Journal of Functional Foods*. – 2018. – V.47. – P. 66-71.
9. Radulović N.S., Genčić M.S., Stojanović N.M. et al. Toxic essential oils. Part V: Behaviour modulating and toxic properties of thujones and thujone-containing essential oils of *Salvia officinalis* L., *Artemisia absinthium* L., *Thuja occidentalis* L. and *Tanacetum vulgare* L. // *Food and Chemical Toxicology*. – 2017. – V.105. – P. 355–369.
10. Wolf V.C., Gassmann A., Clasen B.M. et al. Genetic and chemical variation of *Tanacetum vulgare* in plants of native and invasive origin // *Biological Control*. – 2012. – V.61(3). – P. 240–245.

### Информация об авторах

*Стоянова Яна Викторовна* – аспирант кафедры фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: stojanova.ja@yandex.ru

*Стрелева Ангелина Вадимовна* – доцент, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: docstrelaeva@mail.ru

*Кузнецов Роман Михайлович* – научный сотрудник Лаборатории фармакокинетики и метаболомного анализа Института фармации и трансляционной медицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: roman\_m\_kuznetsov@rambler.ru

*Стрелев Николай Денисович* – студент Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

*Боброва Евгения Игоревна* – студентка Института фармации им. А.П. Нелюбина, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: bobrovaevgenia@mail.ru

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

Поступила 17.05.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 616.517 – 08:615.03

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2. 30 EDN: QKREBU

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОСТАВОВ ТОПИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С РАСТИТЕЛЬНЫМ СЫРЬЕМ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА**© **Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Никитина Т.Н.***Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10**Резюме*

В дерматологической практике псориаз одно из распространенных заболеваний, сильно влияющее на качество жизни больных. Поиск растительного сырья для препаратов в топической терапии псориаза является научной целью исследований многих ученых всего мира.

**Целью исследования** явился сравнительный анализ мазей (кремов), используемых при псориазе по химическому составу и фармакологическому действию компонентов растительного сырья.

**Методика.** Поиск данных осуществлялся с использованием информационно-поисковых и библиотечных баз.

**Результаты.** Большая часть топических препаратов с растительным сырьем содержат два вида лекарственных трав: чистотел большой (*Chelidonium majus* L.) и/или череда трехраздельная (*Bidens tripartita* L.).

**Заключение.** Фармакологическое действие чистотела большого и череды трехраздельной в терапии псориаза определяется наличием в них берберина, сангвинарина, хелеритрина, каротина, флавоноидов и аскорбиновой кислоты. Использование данного природного сырья в составе мазей может являться хорошей альтернативой гормональным препаратам, учитывая длительность лечения псориаза.

*Ключевые слова:* псориаз, растительное сырье, топические препараты, фитотерапия

**COMPARATIVE ANALYSIS OF TOPICAL PREPARATIONS COMPOSITIONS CONTAINING PLANT RAW MATERIALS FOR PSORIASIS TREATMENT**

Ryabinina E.I., Zotova E.E., Nikitina T.N.

*Voronezh N. N. Burdenko State Medical University, 10, Studencheskaja St., 394036, Voronezh, Russia**Abstract*

In dermatological practice, psoriasis is one of the most common diseases that strongly affects the patients's quality of life. The search for plant raw materials for the drugs in the topical therapy of psoriasis is a scientific goal of research carried out by many scientists all over the world.

**Objective.** The aim of the study was a comparative analysis of chemical composition and pharmacological action of plant raw materials in ointments (creams) used for psoriasis treatment.

**Methods.** Data retrieval was implemented using information retrieval systems and library databases.

**Results.** Most topical preparations containing plant raw materials comprise two types of medicinal herbs: killwort (*Chelidonium majus*) and/or bur beggar-ticks (*Bidens tripartita* L.).

**Conclusion.** The pharmacological effect of killwort (*Chelidonium majus*) and bur beggar-ticks (*Bidens tripartita* L.) in psoriasis treatment is determined by the presence of berberin, sanguinarin, chelerritrin, caroten, flavonoids and ascorbic acid in their composition. The use of such plant raw material in the ointments composition can be a good alternative to hormonal drugs, taking into consideration the duration of psoriasis treatment.

*Keywords:* psoriasis, plant raw materials, topical preparations, phytotherapy

## Введение

Одним из распространенных заболеваний кожи, которым страдает до 3% населения, является псориаз [22]. Высыпания, располагающиеся часто на видимых окружающим, косметически значимых участках кожного покрова, дезадаптируют больных псориазом в социальном плане и резко снижают качество их жизни [17]. Местная терапия псориаза включает применение различных топических препаратов (глюкокортикостероиды и/или салициловую кислоту, кальципотриол, деготь), которые обладают рядом недостатков. Глюкокортикостероиды при длительном использовании вызывают атрофию кожи и телеангиэктазию, а препараты с содержанием дегтя вызывают раздражение кожи по периферии очагов псориаза [26]. Поиск альтернативных препаратов в топической терапии псориаза является научной целью исследований многих ученых всего мира. В последнее время значительно расширился интерес к использованию растительного сырья для изготовления лекарственных средств при терапии псориаза.

Целью исследования явился сравнительный анализ мазей (кремов), использующихся при псориазе по химическому составу и фармакологическому действию компонентов растительного сырья.

## Методика

Поиск данных осуществлялся с использованием информационно-поисковых и библиотечных баз (eLIBRARY, PubMed, ФИПС). В работе были использованы информационные, аналитические и описательные методы исследования.

## Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным данным для наружной фитотерапии псориаза предлагается много лекарственных средств различного состава и форм (мази, крема, ванны, примочки и т.д.) [15]. Особой эффективностью при местном лечении псориаза отличаются мази [17]. Лекарственная ценность растительного сырья определяется наличием в нем биологически активных веществ (БАВ). Поэтому очень важен подбор тех лекарственных растений и их частей, которые имеют наиболее полный и мощный резерв БАВ. При этом немаловажное значение имеет и мазевая основа, которая должна способствовать эффективному выходу из нее действующих веществ и их проникновению в ткани при нанесении средства на кожу. В табл. 1 представлен перечень мазей (кремов), содержащих растительное сырье, которые предлагаются для терапии псориаза.

Таблица 1. Состав мазей для терапии псориаза

Препарат	Состав
Псориаген [26]	Магония падуболистая, ланолин, ланолиново-спиртовая мазь, парафин жидкий, вода очищенная
Антипсориаз [4]	Черда трехраздельная, листья березы белой, чистотел большой, календула лекарственная, сушеница болотная, вазелин медицинский, ланолин, камфора, льняное масло, солидол медицинский
Картолин [13]	Черда, ромашка, витамин А, лизоцим, мед пчелиный, масла — эвкалиптовое, лавандовое, салициловая кислота, солидол
Мазь А. Лаптева [28]	Жир барсучий, масло оливковое и сливочное, водно-спиртовые экстракты чистотела и очитка, черда, ртуть
Магнипсор [12]	Медицинский жировой солидол, соль Мёртвого моря, салициловая кислота, масла: чайного дерева, облепихи и экстракт корня лопуха
Мазь для лечения псориаза [21]	Черда трехраздельная, чистотел большой, конский щавель (корень), березовый деготь
Мазь А.А. Иванова [6]	Аралия маньчжурская, репейник войлочный, черда трехраздельная, чистотел большой, цветы льнянки, анфельция, гуммиарабик, глюкомакановые слизи, хитин краба, деготь березовый, эфирное масло пихты белокорой, возгонная вода пихты белокорой, солидол медицинский
Акрустал [19]	Масло кедровое, эвкалипта, тысячелистника, масляный экстракт ромашки, календулы, шиповника, зародышей пшеницы; экстракт солодки, можжевельника, алоэ, мёд натуральный, воск пчелиный, солидол жировой

## Продолжение таблицы 1

Препарат	Состав
Мазь для лечения кожных заболеваний: экземы, псориаза, нейродермита [10]	Пихтовое масло и водный экстракт пихты сибирской, ланолин, вазелин
Мазь для лечения псориаза (варианты) [17]	Солидол жировой, мазь салициловая, сок алоэ, синафлан, раствор кислоты салициловой и спиртовой экстракт настоянной в 96% спирте смеси растений, взятых в равных долях: листья и стебель череды, листья и стебель чистотела, листья и стебель календулы, плоды софоры японской, плоды шиповника, листья и стебель ромашки лекарственной, корень элеутерококка, листья и стебель крапивы, листья и стебель шалфея, листья и стебель репешка, корень валерианы
Лостерин [29]	Экстракт софоры японской, нафталан обессмоленный, мочевины, салициловая кислота, Д-Пантенол (провитамин В5), миндальное масло
Мазь для лечения псориаза [21]	Порошок из семян псоралеи костянкковой, пенициллин, вазелин
Лабуник [14]	Трава и цветы чистотела большого, листья подорожника большого, и/или среднего, и/или ланцетовидного, цветы ландыша майского, трава и цветы ромашки аптечной, мед цветочный майский, белок сырого куриного яйца, эвкалиптовое масло, ланолин, солидол медицинский
Средство для лечения псориаза [9]	Водный экстракт чаги, спиртовой экстракт чистотела, кислота салициловая, вазелин, ланолин
Косметическое средство по уходу за кожей больных псориазом [1]	Мед пчелиный, крем детский, солидол медицинский, трава чистотела, пихтовое масло, водная вытяжка череды и травы чистотела
Дермапихтол [5]	Экстракт пихты, вазелин
Средство для лечения псориаза [7]	Кашица из свежих листьев какалии копьевидной, нутряной свиной жир
Чистопсор [20]	Чистотел большой, череда трехраздельная, вазелин медицинский, корень щавеля конского, яичный белок, цветочный пчелиный мед, лецитин
Мазь И.С. Чернышева [11]	Солидол, детский крем (или крем после бритья), в равных долях экстракты – череды, чистотела, календулы, плодов софоры японской, плодов шиповника, элеутерококка, аралии маньчжурской и сок алоэ.

Анализ препаратов показал, что в качестве мазевой основы чаще используют ланолин или солидол медицинский и это не случайно. Состав ланолина довольно сложный и схож с кожным салом человека. Мази, приготовленные на ланолине, действуют значительно быстрее, чем мази с вазелином, либо парафином [2]. Лечение солидолом кожных заболеваний получило широкое распространение на территории нашей страны. В народной медицине существует большое количество рецептов мазей на основе данного вещества для лечения псориаза.

Изучение растительных комбинаций составов мазей позволило установить, что около 60% представленных в таблице 1 препаратов содержат два вида лекарственных трав: чистотел большой (*Chelidoniummajus L.*) и/или череда трехраздельная (*Bidenstripartita L.*).

В основе терапии псориаза обычно лежат препараты, обладающие противовоспалительным и цитостатическим эффектом, а также вещества, влияющие на иммунную систему. Очевидно, что столь широкое применение чистотела большого и череды трехраздельной в составе мазей, связано с их фармакологическими свойствами, которые обусловлены БАВ входящими в их состав (табл. 2).

В составе чистотела большого содержатся алкалоиды, что свидетельствует о наличие цитостатических свойств. В ряде работ [18, 24] установлено, что сангвинарин и хелеритрин, близкие по структуре и свойствам четвертичные бензофенантрениновые алкалоиды, сильно замедляют рост кератиноцитов человека. Они обладают широким спектром противомикробной активности: эффективны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжеподобных и мицелиальных грибов, некоторых патогенных простейших и антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Таблица 2. Химический состав растительного сырья

Наименования растения/сырья	Химический состав
Чистотел большой ( <i>Chelidoniummajus</i> L.) [23]	Алкалоиды — сангвинарин, протопин, берберин, хелирубин, хелидонин, гомохелидонин, хелеритрин, оксихелидонин, $\alpha$ -аллокриптопин, $\beta$ -аллокриптопин, спартеин, хелидамин, 1-стилопин, 2-стилопин, коптизин, оксидант-винарин, хелилютин, каротин, кислоты – аскорбиновая, хелидоновая, хелидоновоая, яблочная, лимонная и янтарная, сапонины, флавоноиды - рутин, кемпферол, кверцетин, эфирное масло, дубильные вещества (танины)
Черда трехраздельная ( <i>Bidenstripartita</i> L.) [8]	Каротиноиды, кислота аскорбиновая, флавоноиды – бутенин, сульфуретин, сульфуреин, лютеолин, цинарозид и др., кумарины, полисахариды, дубильные вещества (танины)

В терапевтических дозах действуют бактериостатически. Механизм противомикробного действия включает подавление бактериальной нуклеазы, нарушение процессов проницаемости клеточных стенок и перегородок деления. Обладают также слабым антихолинэстеразным действием. Близкий по структуре к хелидонину гомохелидонин обладает возбуждающе-судорожным эффектом и является сильным анестетиком местного действия [18]. Содержащийся в чистотеле большой берберин обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [16]. Он ингибирует активацию белка 1 (AP-1), ключевого фактора в транскрипции воспаления. Оказывает ингибирующее действие на трансформацию лимфоцитов, поэтому его противовоспалительное действие, по-видимому, связано с ингибированием синтеза ДНК в активированных лимфоцитах или ингибированием высвобождения арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточной мембраны. Иммуномодулирующие свойства обусловлены повышением продукции иммуноглобулинов G и M и стимуляцией фагоцитарной активности макрофагов.

Воспаление при псориазе сопровождается повышенной выработкой маталлопротеиназ, поэтому интерес представляет использование регуляторов их активности. Имеются сведения, что алкалоид берберин регулирует активность MMP-9 [27]. В работе [30] было показано, что берберин и его производные обладают антимикробной активностью. Он может действовать против различных видов патогенов, таких как грибы, сахаромицеты, паразиты, бактерии и вирусы.

Химический состав чистотела большого и череды трехраздельной (табл. 2) указывает на наличие растительных стимуляторов – флавоноидов, органических кислот, танинов, витамина А и аскорбиновой кислоты, которые играют не менее важную роль в терапии псориаза.

Известно, что ангиогенез является основной ранней воспалительной реакцией в патогенезе псориаза и значительных аномалий морфологии сосудов, и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) играет ключевую роль в васкуляризации псориазных бляшек. Флавоноиды, танины, фенольные кислоты, антоцианоиды, иридоиды существенно ингибируют экспрессию VEGF кератиноцитами человека, снижая ангиогенез псориазных бляшек [27]. Флавоноиды ингибируют окисление арахидоновой кислоты за счет подавления липооксигеназного и циклооксигеназного путей синтеза медиаторов воспаления [24].

В коже имеются ферменты, превращающие каротин в ретиноевую кислоту, т.е. в коже каротин рассматривается в роли буфера ретиноевой кислоты, недостаток и избыток которой негативно сказывается на состоянии кожи [24]. У больных псориазом отмечается активация процессов свободнорадикального окисления и недостаточность системы антиоксидантов. Химический состав чистотела большого и череды трехраздельной указывает на наличие неферментных антиоксидантов: флавоноидов, аскорбиновой кислоты, каротина, танинов.

Антиоксидантное действие флавоноидов не ограничивается непосредственным влиянием этих веществ на процессы перекисного окисления. Более действенной является способность флавоноидов активировать природные механизмы клеточной защиты от окислительного стресса. Под действием флавоноидов повышается экспрессия таких ферментов как каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза и др. [25].

Аскорбиновая кислота (витамин С) участвует в синтезе коллагена, регенерации тканей, устранении сухости и шелушения кожи. Каротиноиды (витамины А) обеспечивают функциональную целостность эпителиальных клеток, таким образом, влияя на барьерную функцию кожи и слизистых оболочек. Комбинация витаминов А и С стимулирует синтез антител, увеличивает активность Т-киллеров, сокращает продолжительность воспалительного процесса [3].

## Заключение

Сравнительный анализ составов топических препаратов с растительным сырьем выявил, что в качестве основы для терапии псориаза используют ланолин или солидол медицинский. Компонентный состав растительного сырья в большей степени представлен чистотелом большим и/или чередой трехраздельной, что обусловлено фармакологическим действием биологически активных веществ, входящих в их состав, в особенности берберином, сангвинарином, хелеритрином, каротином, флавоноидами, аскорбиновой кислотой. Эти вещества обладают противовоспалительной, антиоксидантной, иммуномодулирующей, репаративной активностью, которую проявляют в более мягкой форме, чем стероидные препараты, имеющие большое количество побочных эффектов при длительном применении.

Таким образом, использование данного или подобного природного сырья в составе мазей при терапии псориаза, может являться хорошей альтернативой гормональным препаратам, учитывая длительность лечения псориаза.

## Литература (references)

1. Артемьев Ю.И. Косметическое средство по уходу за кожей больных псориазом / Патент РФ на изобретение №2202343. Опубликовано 20.11.2002. Бюллетень №32. [Artem'ev Yu.I. *Kosmeticheskoe sredstvo po ukhodu za kozhei bol'nykh psoriazom*. Cosmetic product for skin care of psoriasis patients // Patent of Russian Federation N2202343. Publication 20.11.2002. Bulletin N32. (in Russian)]
2. Вазелин и Ланолин. Свойства и функции в средствах ухода за кожей. URL: <https://www.referat911.ru/Kosmetologiya/vazelin-i-lanolin-svoystva-i/540091-3273532-place2.html>. (in Russian)
3. Веретельник А.В., Резниченко Н.Ю. Современные подходы к лечению различных форм псориаза (обзор литературных данных) // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2017. – № 6(103) . – С. 1-7. [Veretel'nik A.V., Reznichenko N.Yu. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya*. Clinical immunology. Allergology. Infectology. – 2017. – N6(103) . – P. 1-7. (in Ukraine)]
4. Деев М.В., Шмидт С.В. Мазь «Антипсориаз» / Патент РФ на изобретение №2246935. Опубликовано. 27.02.2005. Бюллетень. №6. [Deev M.V., Shmidt S.V. *Maz' «Antipsoriaz»*. Ointment «Aantipsoriasis» // Patent of Russian Federation N2246935. Publication 27.02.2005. Bulletin N6. (in Russian)]
5. Дмитрук С.В., Милевская С.Г., Зиганшин А.Н., Дмитрук С.И., Калинкина Г.И. Лекарственное средство для лечения псориаза «Дермапихтол» / Патент РФ на изобретение №93030824. Опубликовано 20.11.1995. [Dmitruk S.V., Milevskaya S.G., Ziganshin A.N., Dmitruk S.I., Kalinkina G.I. *Lekarstvennoe sredstvo dlya lecheniya psoriaza «Dermapikhtol»*. Medicinal product for the treatment of psoriasis "Dermapichtol" // Patent of Russian Federation N93030824. Publication 20.11.1995. (in Russian)]
6. Иванов А.А. Мазь А.А. Иванова для лечения псориаза / Патент РФ на изобретение №2091065. Опубликовано 27.09.1997. [Ivanov A.A. *Maz' A.A. Ivanova dlya lecheniya psoriaza*. A.A. Ivanova ointment for the treatment of psoriasis // Patent of Russian Federation N2091065. Publication 27.09.1997. (in Russian)]
7. Илькова В.Ф., Долгих В.В., Рычкова Л.В., Погодина А.В., Гаранин А.Г. Средство для лечения псориаза / Патент РФ на изобретение №2315615. Опубликовано 27.05.2007. Бюллетень №15. [Il'kova V.F., Dolgikh V.V., Rychkova L.V., Pogodina A.V., Garanin A.G. *Sredstvo dlya lecheniya psoriaza*. Remedy for the treatment of psoriasis // Patent of Russian Federation N2315615. Publication 27.05.2007. Bulletin N15. (in Russian)]
8. Кароматов И.Д., Абдувохидов А.Т. Известное лекарственное растение череда трехраздельная // Биология и интегративная медицина. – 2017. – №9. – С. 12-22. [Karomatov I.D., Abduvokhidov A.T. *Biologiya i integrativnaya meditsina*. Biology and integrative medicine. – 2017. – N9. – P. 12-22. (in Russian)]
9. Корсун В.Ф., Корсун А.А., Никулина Е.В., Щиголева С.А. Средство для лечения псориаза (варианты) и способ его лечения / Патент РФ на изобретение №2171683. Опубликовано 10.08.2001. Бюллетень №22. [Korsun V.F., Korsun A.A., Nikulina E.V. Shchigoleva S.A. *Sredstvo dlya lecheniya psoriaza (varianty) i sposob ego lecheniya*. A remedy for the treatment of psoriasis (options) and a method for its treatment // Patent of Russian Federation N2171683. Publication 10.08.2001. Bulletin N22. (in Russian)]
10. Костеша Н.Я. Мазь для лечения кожных заболеваний: экзема, псориаза, нейродермита / Патент РФ на изобретение №2074730. Опубликовано 10.03.1997. [Kostesha N.Ya. *Maz' dlya lecheniya kozhnykh zabolevanii: ekzemy, psoriaza, neiroduermitya*. Ointment for the treatment of skin diseases: eczema, psoriasis, neurodermatitis // Patent of Russian Federation N2074730. Publication 10.03.1997. (in Russian)]
11. Мази на солидоловой основе / Studbooks.net. URL: [https://studbooks.net/1614335/meditsina/mazi\\_solidolovoy\\_osnove](https://studbooks.net/1614335/meditsina/mazi_solidolovoy_osnove). (in Russian)

12. Маринина Г.Н., Маринин В.С. Лечение псориаза. – Харьков: "Спектр", 2014. – 115 с. [Marinina G. N., Marinin V. S. *Lechenie psoriaza*. Psoriasis treatment. - Kharkov: "Spectrum", 2014. – 115 p.]
13. Немчанинова О.Б., Махновец Е.Н., Спицына А.В. Клинический опыт применения комбинированной негормональной терапии псориаза // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2015. – №2. – С. 9-16. [Nemchaninova O.B., Makhnovets E.N., Spitsyna A.V. *Journal of Siberian Medical Sciences*. Journal of Siberian Medical Sciences. – 2015. – №2. – С. 9-16. (in Russian)]
14. Никитин П.Г., Лабутин В.М. Средство «Лабуник» и способы лечения кожных заболеваний / Патент РФ на изобретение №2107510. Опубликовано 27.03.1998. [Nikitin P.G., Labutin V.M. *Sredstvo «Labunik» i sposoby lecheniya kozhnykh zabolevaniy*. Means "Labunik" and methods of treating skin diseases // Patent of Russian Federation N2107510. Publication 27.03.1998. (in Russian)]
15. Никитина Т.Н., Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Богомолова Е.О. Сухие экстракты лекарственных растений как компонент для приготовления различных лекарственных форм для лечения псориаза // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2020. – Т.23, №3. – С.77-81. [Nikitina T.N., Ryabinina E.I., Zotova E.E., Bogomolova E.O. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. Applied Information Aspects of Medicine. – 2020. – V.23, N3. – P.77-81. (in Russian)]
16. Оланте Р. Синергетическая композиция растительного происхождения (варианты), способы лечения заболеваний с ее использованием / Патент РФ на изобретение №2319494. Опубликовано 20.03.2008. Бюллетень №8. [Olante R. *Sinergeticheskaya kompozitsiya rastitel'nogo proiskhozhdeniya (varianty), sposoby lecheniya zabolevaniy s ee ispol'zovaniem*. Synergistic composition of plant origin (options), methods of treating diseases with its use // Patent of Russian Federation N2319494. Publication 20.03.2008. Bulletin N8. (in Russian)]
17. Пальчикова Л.А., Пальчиков И.Ю. Мазь для лечения псориаза (варианты) / Патент РФ на изобретение №2705162. Опубликовано 05.11.2019. Бюллетень №31. [Pal'chikova L.A., Pal'chikov I.Yu. *Maz' dlya lecheniya psoriaza (varianty)*. Ointment for psoriasis (options) // Patent of Russian Federation N2705162. Publication 05.11.2019. Bulletin N31. (in Russian)]
18. Погоцкая А.А., Бузук Г.Н., Алексеев Н.А. Влияние возрастающих концентраций уксусной кислоты на извлечение алкалоидов из травы чистотела большого - *chelidonium majus* // Вестник фармации. – 2009. – №3(45). – С. 21-27. [Pogotskaya A.A., Buzuk G.N., Alekseev N.A. *Vestnik farmatsii*. Pharmacy Bulletin. – 2009. – N3(45). – P. 21-27. (in Russian)]
19. Подгорнова Е.С. Применение крема «Акрустал» в терапии псориаза // Приволжский научный вестник. – 2011. – №3. С. 86-88. [Podgornova E.S. *Privolzhskii nauchnyi vestnik*. Privolzhsky scientific bulletin. – 2011. – №3. – P.86-88. (in Russian)]
20. Прохоров С.А. Мазь для лечения псориаза / Патент РФ на изобретение №2171682. Опубликовано 10.08.2001. [Prokhorov S.A. *Maz' dlya lecheniya psoriaza*. Ointment for the treatment of psoriasis // Patent of Russian Federation N2171682. Publication 10.08.2001. (in Russian)]
21. Прохоров С.А. Крем лечебно-профилактический «Чистопсор» / Патент РФ на изобретение №2307646. Опубликовано 10.10.2007. Бюллетень №28. [Prokhorov S.A. *Krem lechebno-profilakticheskii «Chistopsor»*. Treatment-and-prophylactic cream "Chistopsor" // Patent of Russian Federation N2307646. Publication 10.10.2007. Bulletin N28. (in Russian)]
22. Соболев В.В., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Изменение экспрессии гена S100A8 под воздействием лазерного излучения низкой интенсивности у больных псориазом // Эффективная фармакотерапия. – 2021. – Т.17, №1. – С. 14-16. [Sobolev V.V., Denisova E.V., Korsunskaya I.M. *Effektivnaya farmakoterapiya*. Effective pharmacotherapy. - 2021. – V.17, N1. – P. 14-16. (in Russian)]
23. Соболева В.А., Клименко Л.Ю. Сравнительный анализ применения чистотела большого в научной, народной и гомеопатической медицине // Провизор. – 2001. – №17. – С. 24-26. [Soboleva V.A., Klimenko L.Yu. *Provizor*. Pharmacist. – 2001. – N17. – P. 24-26. (in Russian)]
24. Сысуйев Б.Б., Евсеева С.Б. Растительное и минеральное сырье как средства народной медицины при псориазе: научное обоснование применения // Журнал Научное обозрение. Фундаментальные и прикладные исследования. – 2018. – №2. URL: <https://scientificreview.ru/ru/article/view?id=28>. [Sysuev B.B., Evseeva S.B. *Zhurnal Nauchnoe obozrenie. Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya*. Journal Scientific Review. Basic and applied research. – 2018. – №2. – URL: <https://scientificreview.ru/ru/article/view?id=28> (in Russian)]
25. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдрасилов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / отв. ред. Е.И. Маевский. Пушино: Synchronbook, 2013. – 310 с. [Tarakhovskii Yu. S., Kim Yu. A., Abdrasilov B. S., Muzafarov E. N. *Flavonoidy: biokhimiya, biofizika, meditsina*. Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine. – Pushchino: Synchronbook, 2013. – 310 p. (in Russian)]
26. Тогоева Л.Ш., Корсунская И.М., Сакания Л.Р., Лавров А.А. Возможности мази Псориастен в терапии псориаза // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №2. – С. 20-22. [Togoeva L.Sh., Korsunskaya I.M., Sakaniya L.R., Lavrov A.A. *Effektivnaya farmakoterapiya*. Effective pharmacotherapy. – 2013. – N2. – P. 20-22. (in Russian)]

27. Хотко А.А. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии псориаза и ассоциированной с ним коморбидности (обзор) // Саратовский научно-мед. журн. – 2013. – Т.9, №3. – С. 582-584. [Khotko A. A. *Saratovskii nauchno-med. zhurn.* Saratov Journal of Medical Scientific Research. – 2013. – V.9, N3. – P. 582-584. (in Russian)]
28. Щиголева С.А., Лаптев В.А., Лаптева Е.А., Лаптева Н.А. и др. Мазь А. Лаптева для профилактики и лечения кожных заболеваний различной этиологии / Патент РФ на изобретение №2151594. Опубликовано 27.06.2000. Бюллетень №18. [Shchigoleva S.A., Laptev V.A., Lapteva E.A., Lapteva N.A. i dr. *Maz' A. Lapteva dlya profilaktiki i lecheniya kozhnykh zabolevanii razlichnoi etiologii.* A. Laptev's ointment for the prevention and treatment of skin diseases of various etiologies // Patent of Russian Federation N2151594. Publication 27.06.2000. Bulletin N18. (in Russian)]
29. Яцына И.В., Моисеева И.В., Бережнова Т.А. Эффективность применения барьедерма и лостерина в наружной терапии ладонно-подошвенных кератодермий у рабочих металлургического завода // Вестник ВолгГМУ. – 2016. – №1(57). – С. 129-131. [Yatsyna I.V., Moiseeva I.V., Berezhnova T.A. *Vestnik VolgGMU.* Bulletin of Volgograd State Medical University. – 2016. – N1(57). – P. 129-131. (in Russian)]
30. Yu N.H., Kim K.J., Cha J.D. et al. Antimicrobial activity of berberine alone and in combination with ampicillin or oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Journal of Medicine and Food.* – 2005. – N8(4). – P. 454-446

### Информация об авторах

*Рябинина Елена Ивановна* – кандидат химических наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. E-mail: ryabinina68@mail.ru

*Зотова Елена Евгеньевна* – кандидат химических наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. E-mail: zotova1109@yandex.ru

*Никитина Татьяна Николаевна* – кандидат химических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. E-mail: ilyushina\_t@mail.ru

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

Поступила 15.02.2023

Принята к печати 15.06.2023



УДК 615.322:543.422.3

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.31 EDN: RKNZPS

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТЕЧЕСТВЕННОГО И ИМПОРТНОГО СЫРЬЯ СТЕВИИ ПО СОДЕРЖАНИЮ СУММЫ ФЕНИЛПРОПАНОИДОВ**© Курдюков Е.Е.<sup>1</sup>, Правдивцева О.Е.<sup>2</sup>, Семенова Е.Ф.<sup>3</sup>, Антропова Н.В.<sup>1</sup>, Тарасов М.С.<sup>1</sup><sup>1</sup>Пензенский государственный университет, Россия, 440026, Пенза, ул. Красная, 40<sup>2</sup>Самарский государственный медицинский университет, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89<sup>3</sup>Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7*Резюме*

**Цель.** Провести сравнительное фитохимическое исследование содержания суммы фенилпропаноидов в сырье стевии различного происхождения.

**Методика.** Материалом исследования служили высушенные листья стевии (*Stevia rebaudiana* Bertoni), выращенные в условиях Пензенской, Тверской областях, Республики Крым, Краснодарского края, и импортное сырье из Парагвая и Индии. Содержание суммы фенилпропаноидов оценивали методом прямой спектрофотометрии в пересчете на хлорогеновую кислоту. Для пересчета содержания фенилпропаноидов в извлечении из листьев стевии на хлорогеновую кислоту нами был использован удельный показатель поглощения хлорогеновой кислоты при  $\lambda=330$  нм для прямой спектрофотометрии.

**Результаты.** Проведено исследование содержания суммы фенилпропаноидов в сырье стевии различного происхождения. Методом прямой спектрофотометрии в экстрактах из листьев стевии определены аналитические максимумы исследуемых соединений – 290 и 330 нм. Результаты статистической обработки полученных результатов свидетельствуют о том, что ошибка единичного определения с доверительной вероятностью 95% составляет не более  $\pm 1,0\%$  при определении суммы фенилпропаноидов методом прямой спектрофотометрии в пересчете на хлорогеновую кислоту.

**Выводы.** Определено, что содержание фенилпропаноидов в стевии варьирует в интервале от 6,73 до 10,51%. Отечественное сырье содержит большее количество суммы фенилпропаноидов. Полученные результаты позволяют рекомендовать листья стевии как источник фенилпропаноидов наряду с известными лекарственными растениями. Целесообразно отнесение комплекса фенилпропаноидов к ведущей группе биологически активных соединений листьев стевии.

**Ключевые слова:** *Stevia rebaudiana* Bertoni, *leaves stevia*, листья стевии, фенилпропаноиды, спектрофотометрия, хлорогеновая кислота

**COMPARATIVE ANALYSIS OF DOMESTIC AND IMPORTED RAW MATERIALS OF STEVIA BY THE AMOUNT OF PHENYLPROPANOIDS**Kurdyukov E.E.<sup>1</sup>, Pravdivtseva O.E.<sup>2</sup>, Semenova E.F.<sup>3</sup>, Antropova N.V.<sup>1</sup>, Tarasov M.S.<sup>1</sup><sup>1</sup>Penza State University, 40, Krasnaya St., 440026, Penza, Russia<sup>2</sup>Samara State Medical University, 89, Chapajevskaja St., 443099, Samara, Russia,<sup>3</sup>Medical Academy named after S.I. Georgievsky, 5/7, Lenin Ave., 295051, Simferopol, Russia*Abstract*

**Objective.** To conduct a comparative phytochemical study of the amount of phenylpropanoids in stevia raw materials of various origins.

**Methodology.** The research material was dried stevia leaves (*Stevia rebaudiana* Bertoni), grown in the Penza, Tver regions, the Republic of Crimea, Krasnodar Krai, and imported raw materials from Paraguay and India. The amount of phenylpropanoids was evaluated by direct spectrophotometry in terms of chlorogenic acid. To recalculate the content of phenylpropanoids extracted from stevia leaves for chlorogenic acid, we used the specific absorption index of chlorogenic acid at  $\lambda=330$  nm for direct spectrophotometry.

**Results.** A study of the amount of phenylpropanoids in stevia raw materials of various origins was carried out. The analytical maxima of the studied compounds – 290 and 330 nm – were determined by direct

spectrophotometry in extracts from stevia leaves. The results of statistical processing of the obtained results indicate that the error of a single determination with a 95% confidence probability is no more than  $\pm 1.0\%$  when determining the amount of phenylpropanoids by direct spectrophotometry in terms of chlorogenic acid.

**Conclusion.** It was determined that the content of phenylpropanoids in stevia varies is in the range from 6.73 to 10.51%. Domestic raw materials contain greater amounts of phenylpropanoids. The results obtained allow us to recommend stevia leaves as a source of phenylpropanoids along with well-known medicinal plants. It is advisable to assign the phenylpropanoid complex to the leading group of biologically active compounds of stevia leaves.

*Keywords:* *Stevia rebaudiana* Bertoni, *leaves stevia*, phenylpropanoids, spectrophotometry, chlorogenic acid

## Введение

Стевия Ребо [*Stevia rebaudiana* Bertoni сем. Астровые – *Asteraceae*] является источником получения биологически активных соединений, применяемых в составе комплексной терапии для профилактики и лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, сердечно-сосудистой системы, ротовой полости [1,4,9].

Сырье стевии и препараты на ее основе используются в комплексном лечении и профилактике многих заболеваний самостоятельно и совместно с другими средствами [1,7,8]. Народный опыт применения свидетельствует о ее способности восстанавливать силы человека после нервного и физического истощения. Она улучшает сон, повышает физическую и умственную работоспособность. Благодаря синергизму компонентов, содержащихся в листьях стевии, ее применение устраняет усталость, повышает силовые и динамические характеристики мышц [1,8,9].

Во всех надземных органах стевии обнаружены сладкие дитерпеновые гликозиды: стевииозид, ребаудиозиды, дулиобиозид, стевииолбиозид. Суммарное содержание веществ гликозидного комплекса в листьях колеблется от 5 до 25 % от массы сухих листьев. Кроме комплекса дитерпеновых гликозидов в листьях стевии обнаружены биологически активные соединения других классов химических соединений. Содержится эфирное масло (0,025 – 0,160 %), основными компонентами терпеноидного комплекса являются: кариофилленоксид (17,31 %), спатунелол (8,05 %), фарнезол (5,30 %). Кроме того, листья стевии содержат флавоноиды, сапонины, органические кислоты [2,3,7].

Проблема стандартизации растительного сырья на основе стевии является достаточно актуальной. Стевия является одним из перспективных растительных источников для получения фармацевтических субстанций, обладает широким спектром фармакологической активности, включая гипогликемический, противовоспалительный, адаптогенный и антиоксидантный эффекты. Разработка методов стандартизации лекарственного растительного сырья отражена в работах известных отечественных ученых [5,6,10].

Цель исследования – проведение сравнительного фитохимического исследования содержания суммы фенилпропаноидов в сырье стевии различного происхождения.

## Методика

Материалом исследования служили высушенные листья стевии (*Stevia rebaudiana* Bertoni), выращенные в условиях Пензенской, Тверской областях, Республики Крым, Краснодарского края, импортное сырье из Парагвая и Индии. Содержание суммы фенилпропаноидов оценивали методом прямой спектрофотометрии в пересчете на хлорогеновую кислоту [6].

Методика количественного определения суммы флавоноидов в водно-спиртовом извлечении

стевии. 1,0 г измельченного сырья (точная масса) помещали в колбу со шлифом вместимостью 250 мл, приливали 100 мл экстрагента спирта этилового различной концентрации (95%, 70%, 40%), присоединяли к обратному холодильнику, нагревали на кипящей водяной бане в течение 45 минут с момента закипания экстрагента в колбе. После охлаждения полученные извлечения фильтровали через бумажный фильтр, смоченный тем же спиртом, отбрасывая первые 10 мл фильтрата (раствор А). Затем в мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 0,5 мл полученного фильтрата и

доводили объём экстрагентом до метки (раствор Б). Оптическую плотность раствора Б измеряли на спектрофотометре при длине волны 330 нм. В качестве раствора сравнения использовали спирт этиловый концентрации 95%, 70% и 40%.

### Результаты исследования и их обсуждение

В результате количественного определения суммы фенилпропаноидов методом прямой спектрофотометрии листьев стевии, содержание рассчитывали в % по формуле:

$$X = \frac{D \times 25 \times 100 \times 100}{0,5 \times m \times 497 \times (100 - W)}$$

где,  $D$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  $m$  – масса сырья, г;  $W$  – потеря в массе при высушивании сырья (влажность), %; 497 – удельный показатель поглощения хлорогеновой кислоты при 330 нм.

Количественное определение суммы фенилпропаноидов в стевии листьях спектрофотометрическим методом проводили в пересчете на хлорогеновую кислоту, исходя из спектров извлечения из стевии и хлорогеновой кислоты (рис. 1).

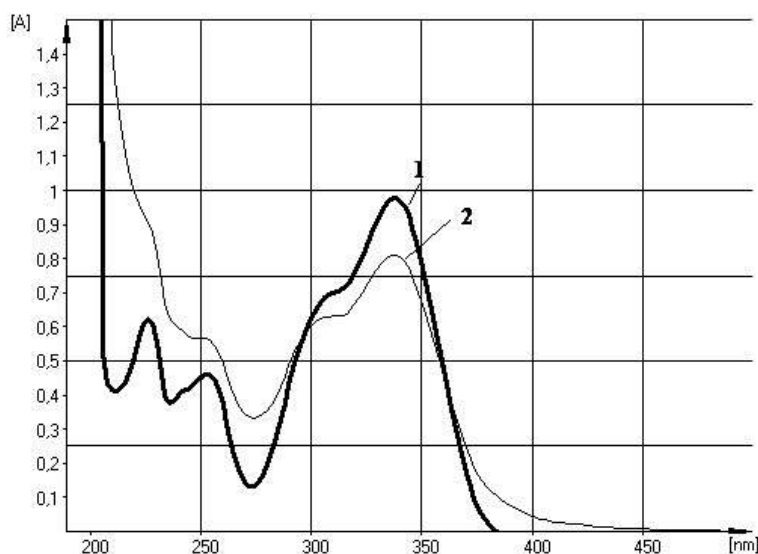


Рис.1. УФ-спектр извлечения из стевии листьев (1:5000) исходный (2) и хлорогеновой кислоты (1)

С целью пересчета содержания веществ фенольной природы в извлечении из листьев стевии на хлорогеновую кислоту нами был использован удельный показатель поглощения хлорогеновой кислоты при  $\lambda=330$  нм для прямой спектрофотометрии [9,10,11]. Значение  $E_{1\%}^{1\text{см}}=497$  было включено в формулу расчета, что позволило не использовать  $CO$  хлорогеновой кислоты в последующих определениях. Определены максимумы собственного поглощения фенилпропаноидов спиртовых экстрактов из листьев стевии – 290 нм (плечо) и 330 нм (максимум).

В результате проведенного исследования были проанализированы образцы стевии различного региона произрастания (табл.1).

Установлено, что содержание фенилпропаноидов в стевии листьях (по  $CO$  хлорогеновой кислоты) варьирует от 6,73 до 10,73%.

Таблица 1. Содержание суммы фенолпропаноидов в высушенных стевии листьях, % (среднее значение)

№ п/п	Сорт стевии, место произрастания	Спирт, %	Содержание фенолпропаноидов, % (по удельному показателю поглощения хлорогеновой кислоты при $\lambda = 330$ нм)
1	Рамонская сладостена (Россия, Краснодар)	70	10,73±0,06
2	Рамонская сладостена (Россия, Пенза)	70	10,51±0,05
3	Рамонская сладостена (Россия, Тверь)	70	10,06±0,05
4	Стевия (Парагвай)	70	8,38±0,05
5	Стевия (Индия)	70	6,73±0,04
6	Рамонская сладостена (Россия, Крым)	70	10,03±0,05

Метрологические характеристики методики количественного определения суммы фенолпропаноидов в сырье стевии методом прямой спектрофотометрии указаны в таблице 2. Результаты статистической обработки полученных результатов свидетельствуют о том, что ошибка единичного определения с доверительной вероятностью 95% составляет не более ±1,0% при определении суммы фенолпропаноидов методом прямой спектрофотометрии в пересчете на хлорогеновую кислоту.

Таблица 2. Метрологические характеристики методики количественного определения суммы фенолпропаноидов в листьях стевии

ЛРС	N	F	$\bar{X}$	$S^2$	S	P, %	t (P, f)	$\Delta \bar{X}$	E, %
Рамонская сладостена (Краснодар)	5	4	10,73	0,00237	0,048683	95	2,776	±0,042	±0,56

## Заключение

Отечественное сырье содержит большее количество суммы фенолпропаноидов по сравнению с импортными образцами. Полученные результаты позволяют поставить листья стевии по содержанию фенолпропаноидов в один ряд с известными лекарственными растениями – источниками фенолпропаноидов. Целесообразными являются дальнейшие исследования по изучению сырья стевии и разработке фармацевтических субстанции на его основе.

## Литература (references)

- Горбатенко Л.Е. Стевия – ценное пищевое и лекарственное растение / Л. Е. Горбатенко, О. О. Дзюба // Новые и нетрадиционные растения и перспективы их использования: материалы V Междунар. симпозиума. – М., 2003. – Т.3. – С. 317–319. [Gorbatenko L.E. Dzjuba O.O. *Novye i netradicionnye rastenija i perspektivy ih ispol'zovanija: materialy V Mezhdunar. simpoziuma*. New and non-traditional plants and prospects for their use: materials of the V International. Symposium. – 2003. V.3. – P.317–319. (in Russian)]
- Изучение химического состава стевии листьев / Пономарева Т.А., Горбунова А.А., Ульянычева К.А., Курдюков Е.Е., Таборова А.И. // Вестник Пензенского государственного университета. – 2019. – №4 (28). – С. 65–68. [Ponomareva T.A., Gorbunova A.A., Ul'janycheva K.A., Kurdjukov E.E., Taborova A.I. *Vestnik Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of the Penza State University. – 2019. – 4(28). – P.65–68. (in Russian)]
- Курдюков Е.Е. К вопросу стандартизации по содержанию флавоноидов листьев стевии как нового вида лекарственного растительного сырья / Е.Е. Курдюков, А.В. Кузнецова, Е.Ф. Семенова, И.Я. Моисеева // Химия растительного сырья. – 2019. – № 1. – С. 217–224. DOI:10.14258/jcprm.2019014067 [Kurdjukov E.E., Kuznecova A.V., Semenova E.F., Moiseeva I.Ja. // *Himija rastitel'nogo syr'ja*. Chemistry of plant raw materials. – 2019. – N1. – P. 217–224. (in Russian)]
- Курдюков Е.Е. Макро- и микроморфологические особенности листьев стевии Ребо *Stevia rebaudiana* Bertoni при интродукции в Среднем Поволжье / Е.Е. Курдюков, Е.Ф. Семенова // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина и фармация. – 2017. – №26. – С. 137–145. [Kurdjukov E.E., Semenova E.F. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser.*

- Medicina i farmacija*. Scientific Bulletin of Belgorod State University. Ser. Medicine and Pharmacy. – 2017. – N26. – P.137-145. (in Russian)]
5. Куркин В.А. Фенилпропаноиды лекарственных растений. Распространение, классификация, структурный анализ, биологическая активность // Химия природ. соединений. – 2003. – №2. – С.87-110. [Kurkin V.A. *Himija prirod. soedinenij*. Chemistry of natures. Connections. – 2003. – N2. – P.87-110. (in Russ.)]
  6. Куркин В.А., Авдеева Е.В. Проблемы стандартизации растительного сырья и препаратов, содержащих фенилпропаноиды // Фармация. – 2009. – Т.57. – №1. – С. 51-54. [Kurkin V.A., Avdeeva E.V. *Farmacija*. Pharmacy. – 2009. – V.57, N1. – P. 51-54. (in Russian)]
  7. Подпорнинова Г.К., Верзилина Н.Д., Полянский К.К. Химический состав растительного сырья стевии // Известия вузов. Пищевая технология. – 2005. – №4. – С. 74-75. [Podporinova G.K., Verzilina N.D., Poljanskij K.K. *Izvestija vuzov. Pishhevaja tehnologija*. News of universities. Food technology. – 2005. – N4. – P. 74-75. (in Russian)]
  8. Семенова Е.Ф. Антимикробная активность извлечений из сырья стевии / Е.Ф. Семенова, Е.Е. Курдюков, А.И. Шпичка // Сб. ст. VI Междунар. науч. конф. «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» АПМНО-2017 (Пенза, 14-15 сентября 2017 г.) – Пенза: Изд-во ПГУ. – 2017. – С. 144-146. [Semenova E.F., Kurdjukov E.E., Shpichka A.I. *Sb. st. VI Mezhdunar. nauch. konf. «Aktual'nye problemy medicinskoj nauki i obrazovanija» APMNO-2017 (Penza, 14-15 sentjabrja 2017)*. Sat. art. VI International Scientific Conference "Actual problems of medical science and education" APMNO-2017. – Penza: Izd-vo PGU. – 2017. – P. 144-146. (in Russian)]
  9. Семенова Н.А. Стевия – растение XXI века / Н. А. Семенова. – СПб. : ДИЛЯ, 2005. – 160 с. [N. A. Semenova. – SPb.: DILJa, 2005. – 160 p. (in Russian)]
  10. Сливкин А.И. Физико-химические и биологические методы оценки качества лекарственных средств / А.И. Сливкин, В.Ф. Селеменов, Е. А. Суховерхова; под ред. В.Г. Артюхова, А.И. Сливкина. – Воронеж : Изд-во Воронеж. гос. ун-та., 1999. – 368 с. [Slivkin A.I. Selemenov V.F., Suhoverhova E.A. *Fiziko-ximicheskie i biologicheskie metody` ocenki kachestva lekarstvenny`x sredstv. Pod red. Artjuhova V.G., Slivkina A.I.* Physico-chemical and biological methods for evaluating the quality of medicines. – Voronezh: Izd-vo Voronezh. gos. un-t., 1999. – 368 p. (in Russian)]

### Информация об авторах

Курдюков Евгений Евгеньевич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры «Общая и клиническая фармакология» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минздрава России. E-mail: e.e.kurdyukov@mail.ru

Правдивцева Ольга Евгеньевна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pravdivtheva@mail.ru

Семенова Елена Федоровна – кандидат биологических наук, профессор кафедры «Фармация» Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». E-mail: sef1957@mail.ru

Антропова Наталья Викторовна – старший преподаватель кафедры английского языка ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минздрава России.

Тарасов Максим Сергеевич – студент ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минздрава России.

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

Поступила 17.03.2023

Принята к печати 15.06.2023

**ПЕДАГОГИКА***УДК 615.15:378**DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.32 EDN: SEKLAJ***ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АКТИВНЫХ ФОРМ ОБУЧЕНИЯ В ПОДГОТОВКЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ВОПРОСАМ ОБРАЩЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ****© Гарифуллина Г.Х., Архипов Е.В., Гарифуллин М.Ф.***Казанский государственный медицинский университет, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49**Резюме*

**Цель.** Оценка использования активных форм обучения на последипломном этапе подготовки фармацевтических специалистов по вопросам обращения медицинских изделий.

**Методика.** На циклах повышения квалификации в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования была применена активная форма обучения в виде мастер-класса. Для оценки результативности данной формы обучения были смоделированы ситуации и чек-лист для оценки действий обучающихся. Провизорам предлагалось продемонстрировать свои умения и навыки в начале обучения и по окончании цикла. Статистический анализ включал в себя критерии Wilcoxon, корреляционный анализ.

**Результаты.** На исходном этапе средний бал за решение предложенной задачи составил  $6,35 \pm 1,87$  баллов. По окончании обучения итоговое решение задачи в среднем было оценено в  $13,80 \pm 1,22$  бала. При чем отмечена положительная корреляция со стажем работы – 0,66 ( $p=0,02$ ) и наличием опыта работы за «первым столом» 0,64 ( $p=0,01$ ).

**Заключение.** Отработка навыков фармацевтического консультирования в сфере обращения медицинских изделий с использованием такой формы обучения, как мастер-класс является хорошей практикой для дальнейшего применения в условиях непрерывного медицинского и фармацевтического образования.

*Ключевые слова:* мастер-класс, провизор, непрерывное фармацевтическое образование, фармацевтическое консультирование, медицинские изделия

**USE OF ACTIVE FORMS OF LEARNING IN THE TRAINING OF PHARMACEUTICAL SPECIALISTS ON THE APPLICATION OF MEDICAL DEVICES****Garifullina G.H., Arkhipov E.V., Garifullin M.F.***Kazan State Medical University, 49 Butlerova St., 420012, Kazan, Russia**Abstract*

**Objective.** Evaluation of the use of active forms of education at the postgraduate stage of training pharmaceutical specialists on the application of medical devices.

**Methodology.** An active form of training in the form of a master class was used in the advanced training cycles in the system of continuous medical and pharmaceutical education. To evaluate the effectiveness of this form of training, we modeled situations and a checklist for assessing the actions of students. The pharmacists were asked to demonstrate their skills at the beginning of the training and at the end of the cycle. Statistical analysis included Wilcoxon criteria, correlation analysis.

**Results.** At the initial stage, the average score for solving the proposed problem was  $6.35 \pm 1.87$  points. At the end of the training, the final solution of the problem on average was estimated at  $13.80 \pm 1.22$  points. Moreover, a positive correlation was noted with work experience - 0.66 ( $p=0.02$ ) and with experience at the "first table" 0.64 ( $p=0.01$ ).

**Conclusion.** Practicing the skills of pharmaceutical consulting in the field of application of medical devices using such a form of training as a master class is a good practice for further application in the context of continuous medical and pharmaceutical education.

*Keywords:* master class, pharmacist, continuous pharmaceutical education, pharmaceutical consulting, medical devices

## Введение

Фармацевтическое консультирование является важной составляющей надлежащей аптечной практики. Владение навыками фармацевтического консультирования является одной из профессиональных компетенций провизора и является актуальным для аптечных и медицинских организаций как субъектов обращения медицинских и фармацевтических товаров.

Современная сфера обращения медицинских изделий является одной из самых инновационных отраслей экономики в целом, включая производство, дистрибуцию, сервисные услуги, которые в совокупности помогают спасать и улучшать жизни миллионов людей каждый день.

Товарная группа «Медицинские изделия» присутствует в каждой аптечной и медицинской организации, но в различном объеме. Это означает, что каждый фармацевтический работник в процессе деятельности выполняет трудовые действия, связанные с приемкой, хранением, фармацевтическим консультированием потребителей при реализации данной товарной группы. При этом в проведенных ранее исследованиях, было установлено, что у специалистов имеется образовательная потребность в вопросах законодательного регулирования обращения медицинских изделий. Наблюдается недостаток информации по применению и использованию медицинских изделий, что в свою очередь может приводить к снижению качества фармацевтического консультирования. Фармацевтические специалисты отметили, что отказываются от заказа медицинских изделий (в частности, медицинских приборов) из-за отсутствия знаний современного ассортимента и его характеристик [3].

На сегодняшний день актуальна кадровая проблема рынка медицинских изделий, что обусловлено, по мнению некоторых авторов, чрезвычайно низким уровнем актуализации стандартов обучения [8]. Все это обуславливают необходимость усиления подготовки фармацевтических специалистов по вопросам обращения медицинских изделий. С 2017 года в стенах Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (СПХФУ) начата подготовка студентов на базе основной образовательной программы бакалавриата по направлению подготовки 38.03.07 Товароведение по профилю «Товароведение медицинских изделий и фармацевтических товаров». Программа разработана на основе соответствующего Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования (ФГОС ВО) с учётом профессиональных стандартов, сопряжённых с профессиональной деятельностью выпускников, а также требований, предъявляемых работодателями к подготовке будущих специалистов.

На базе Института фармации Казанского государственного медицинского университета разработана программа повышения квалификации по актуальным вопросам фармацевтического консультирования, реализуемая в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования: «Фармацевтическое консультирование: медицинские изделия» в объеме 36 академических часов. Цикл повышения квалификации предназначен для слушателей, обучающихся по специальностям «Фармация», «Управление и экономика фармации», «Фармацевтическая технология» и «Управление сестринской деятельностью». Основной целью обучения по данной программе является совершенствование профессиональных знаний и компетенций специалистом, необходимых для соблюдения правил надлежащей аптечной практики в вопросах консультирования и информирования потребителей фармацевтических услуг относительно приемки, хранения, выбора, использования и отпуска медицинских изделий.

Программа включает дистанционное обучение, очную часть и симуляционное обучение. Дистанционно обучающиеся работают с нормативной документацией в сфере обращения медицинских изделий, контролируя усвоение материала по выполнению тестовых заданий [1]. Очная часть включает лекции и семинары, соответствующие учебно-тематическому плану программы. Симуляционное обучение проводится на базе центра «Учебная аптека Казанского ГМУ». Здесь обучающиеся знакомятся с ассортиментом изучаемой группы товаров, правилами приемки, хранения и овладевают навыками фармацевтического консультирования. Кроме того, программой предусмотрена стажировка обучающихся на рабочем месте.

На современном этапе развития непрерывного медицинского и фармацевтического образования актуальным становится выявление и распространение инновационного педагогического опыта [2]. Одной из эффективных форм распространения собственного педагогического опыта является такая форма обучения, как мастер-класс. Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 53524-2009 «Конгрессная деятельность. Термины и определения» мастер-класс определяется как встреча с известным специалистом для обучения в ходе прямого и комментированного показа приемов работы.

В педагогической литературе существует множество определений понятия «мастер-класс», суть которых сводится к активной форме творческой самореализации педагога, в рамках которой

преподаватель-мастер передает свой опыт слушателям путем прямого и комментированного показа приемов работы. Приведена классификация, структура, а также разработаны различные технологии пошаговой организации мастер-классов [5,7,9].

Основными задачами мастер-класса в системе непрерывного образования являются профессиональное общение, передача опыта, совершенствование навыков, повышение квалификации специалистов и стимулирование к постоянному обучению и соответственно к профессиональному росту.

Преимуществом мастер-класса как формы профессионального обучения является форма передачи практического опыта, т.е. практикоориентированность. Так как на циклах повышения квалификации в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования обучаются специалисты разных возрастных групп, большое значение имеет и психологическая составляющая данной формы обучения. На проводимых нами мастер-классах нет традиционных сторон «преподаватель» и «студент», скорее в мероприятии участвуют «специалисты». Поэтому на занятии создается атмосфера взаимодействия, взаимопонимания, раскованности, чувство выполнения «общего дела».

Цель мастер-класса на цикле повышения квалификации «Фармацевтическое консультирование: медицинские изделия» заключается в обучении провизоров навыкам консультирования населения по медицинским приборам для диагностики и физиотерапии, применяемых в домашних условиях. Система диагностики и физиотерапии в домашних условиях на современном этапе занимает значимое место в системе оздоровления населения различного возраста, в том числе и старшего поколения, инвалидов различных возрастных групп с целью оптимизации условий и качества жизни, улучшения состояния здоровья пациента. Актуальность приборов для домашнего использования не вызывает сомнения, прежде всего потому, что в настоящее время необходим динамический контроль не только за функциональным состоянием здорового организма, но и постоянный контроль за течением и эффективностью лечения хронических неинфекционных социально значимых заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и др.

## Методика

Участниками мастер-класса являются сотрудники Института фармации и кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики Казанского государственного медицинского университета и провизоры, обучающиеся на цикле повышения квалификации в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования «Фармацевтическое консультирование: медицинские изделия». Кроме того, к участию в мастер-классе привлекаются представители производителей медицинских приборов, а также студенты старших курсов лечебного факультета.

Методика проведения мастер-класса включает две части: теоретическую и практическую. Теоретическая часть, как правило, представляется в виде презентации. В лекции освещаются вопросы законодательного регулирования обращения медицинских изделий на территории Российской Федерации, современная терминология и классификация данной группы товаров, а также приводятся алгоритмы фармацевтического консультирования. Практическая часть включает демонстрацию медицинских приборов, изучение достоинств и недостатков различных моделей, освоение технологии выполнения простых медицинских услуг функционального обследования [4], разбор алгоритмов выбора и использования приборов в зависимости от возраста, телосложения, наличия сопутствующих заболеваний и т.д.

В ходе проведения данного мероприятия основной акцент направлен на наиболее востребованные медицинские приборы для домашнего применения: небулайзер, пульсоксиметр, пикфлоуметр, тонометр, жиранализаторы и весы, шагомеры и мониторы активности, аппараты для ультразвуковой и магнитотерапии, а также анализаторы крови и мочи.

В ходе проводимого мероприятия, обучающиеся проявляют высокую активность, задают вопросы не только по использованию прибора, но и о пациентах с заболеваниями, кому в первую очередь жизненно необходимо применение и приобретение этих приборов, о возможности отпуска данных товаров из аптеки на льготных условиях. Регулярно обсуждаемой темой является вопрос о точности измеряемых показателей при использовании прибора, т.к. именно это чаще всего служит причиной возврата прибора в аптеку.



У каждого обучающегося имеется возможность провести измерение самостоятельно. В качестве наглядного пособия и для конспектирования информации в ходе мастер – класса, обучающимся раздаются рабочие тетради.

Образовательный результат мастер-класса, это формирование профессиональных компетенций провизора в области фармацевтического консультирования при отпуске медицинских изделий (МедИ) населению и медицинским организациям. Для оценки результативности данной формы обучения нами были смоделированы ситуации и чек-лист для оценки действий обучающихся. В чек-листе присутствовали следующие пункты: 1) Установление контакта с посетителем, выяснение цели посещения аптеки. 2) Указание на необходимость обязательного посещения врача. 3) Установление заболевания или/и показателей здоровья, для которых приобретается МедИ. 4) Спросить, для кого приобретается МедИ. 5) Уточнение особых характеристик пациента (вес, телосложение, размер, снижение остроты слуха или зрения и т.д.) 6) Предложить посетителю несколько моделей (видов) МедИ. 7) Обосновать первое предложение МедИ в соответствии с инструкцией по применению (безопасности использования, техническим характеристикам, комплектности, цене). 8) Предложить второе МедИ в качестве альтернативы. 9) Обосновать второе предложение МедИ в соответствии с инструкцией по применению (безопасности использования, техническим характеристикам, комплектности, цене). 10) Предоставить посетителю аптеки выбор МедИ. 11) Осуществить проверку комплектности выбранного МедИ. 12) Применить расчетно-кассовое оборудование. 13) Проинформировать о правилах использования МедИ (техника использования, длительность, кратность измерений, технике безопасности, при возможности произвести контрольное измерение, оформить гарантийный талон). 14) Проинформировать о правилах хранения приобретаемого МедИ в домашних условиях. 15) Предупредить о необходимости посещения врача при критических показателях здоровья и сохранении симптомов.

Статистический анализ включал в себя критерии Wilcoxon и корреляционный анализ [6]. Обработка полученных данных также происходила с помощью программы Excel.

## Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании приняли участие 98 провизоров, обучавшихся на курсах повышения квалификации «Фармацевтическое консультирование: медицинские изделия» в период с 2018 по 2022 гг. Социально-демографические характеристики исследуемой совокупности выглядят следующим образом: провизоров-женщин 92 человек (93,88%), мужчин 6 человек (6,12%). Возраст обучающихся варьирует в пределах: 22-30 лет 24 человек (24,45%), 31-45 лет 44 человек (44,89%), 46-59 лет 20 человек (20,41%), 60 и более лет 4 человек (4,08%). Должность провизора, занятого отпуском товаров аптечного ассортимента (работа за «первым столом») занимают 57 обучающихся (58,16%), заведующего аптекой – 35 обучающихся (35,71%), специалиста других фармацевтических организаций – 6 обучающихся (6,12%). В государственных розничных аптечных организациях работают 36 специалистов, в коммерческих аптечных организациях – 51 (52,04%), в больничной аптеке – 7 (7,14%). Средний стаж работы слушателей составил  $10,9 \pm 8,5$  лет.

В соответствии с рабочей программой цикла повышения квалификации после самостоятельного изучения нормативных документов на образовательном портале университета, обучающиеся участвовали в сценарии фармацевтического консультирования, с целью выявления уровня практических навыков. Оценка результатов проводилась с применением разработанного нами оценочного чек-листа.

Затем обучающиеся получали блок теоретических знаний и возможность отработки навыков и алгоритма на рабочем месте (этап стажировки), а также в процессе обучения в формате мастер-класса. По окончании цикла обучающиеся были повторно протестированы с использованием аналогичного сценария и оценочного чек-листа.

Выполнение каждого пункта чек-листа соответствовало 1 балу, невыполнение – 0, максимальное количество баллов – 14, так как п. 11 не был включен в оценку (присутствует в зависимости от ситуации). На исходном этапе средний бал за решение предложенной задачи составил  $6,35 \pm 1,87$  баллов. При чем отмечена положительная корреляция со стажем работы – 0,66 ( $p=0,02$ ) и наличием опыта работы за «первым столом» 0,64 ( $p=0,01$ ). При анализе по пунктам чек-листа выявлено следующее: 89,79 % обучающихся установили контакт с посетителем и выяснили цель посещения аптеки, только 50 % обучающихся указали посетителю аптеки на необходимость обязательного посещения врача, установление заболевания или/и показателей здоровья, для определения

которых приобретается МедИ – 79,59 %, поинтересовались для кого приобретается МедИ – 29,59 %, уточнили особые характеристики пациента – 10,2%, предложили посетителю несколько моделей (видов) МедИ, обосновали предложения и предложили выбор только 24,48%, расчетно-кассовое оборудование применили - 100%, информировали о правилах использования МедИ – 55,1%, о правилах хранения приобретаемого МедИ в домашних условиях информировали – 20,40%, предупредили о необходимости посещения врача при критических показателях здоровья и сохранении симптомов – 10,2%.

Проведение этапа практических навыков и анализ оценочных чек-листов позволил выявить проблемы, которые возникают у провизоров при фармацевтическом консультировании. А именно, недостаток знаний ассортимента (видов и моделей) МедИ, неумение обосновать подбор МедИ в соответствии с характеристиками пациента и правилах использования МедИ.

По окончании обучения итоговое решение задачи в среднем было оценено в  $13,80 \pm 1,22$  бала, что значимо отличалось от входного контроля. Все обучающиеся установили контакт с посетителем и выяснили цель посещения аптеки, 81,63% указали посетителю аптеки на необходимость обязательного посещения врача, установление заболевания или/и показателей здоровья, для которых приобретается МедИ – 85,71%, установили для кого приобретается МедИ – 81,63%. Предложили посетителю несколько моделей (видов) МедИ и предложили выбор 89,79 %, а смогли обосновать предложения 87,75%. Расчетно-кассовое оборудование применили 100% обучающихся. Консультирование о правилах использования приобретаемого МедИ и правилах их хранения в домашних условиях провели практически все обучающиеся (98,95%). Предупредили покупателя МедИ о необходимости посещения врача при критических показателях здоровья и сохранении симптомов – 100%. Полученные данные свидетельствуют о результативности используемой формы обучения на цикле повышения квалификации провизоров.

Кроме сравнительного анализа оценочных чек-листов, нам были проанализированы учетные карты слушателей цикла повышения квалификации, которые заполняются после завершения обучения. В учетных картах обучающие представляют не только сведения о себе, но и оставляют отзыв о пройденном цикле повышения квалификации, предложения по улучшению образовательного процесса и замечания. В ходе анализа установлено, что 89 специалистов (90,81%) впервые по фармацевтической специальности столкнулись с такой формой обучения, как мастер-класс. Особенно ценным, для многих обучающихся, оказался опыт работы в тандеме с врачом и производителем медицинских изделий. Все обучающиеся отметили, что использование такой активной формы обучения способствовала созданию на занятиях атмосферы взаимодействия, взаимопонимания, и чувства выполнения «общего дела».

## Заключение

Таким образом, отработка навыков фармацевтического консультирования с использованием такой формы обучения, как мастер-класс является хорошей практикой для дальнейшего применения в условиях непрерывного медицинского и фармацевтического образования.

Проведение занятия в форме мастер-класса, а особенно работа в тандеме провизор-врач-производитель медицинского изделия положительно оценивается провизорами, что подтверждается оценкой цикла повышения квалификации на портале непрерывного медицинского образования [edu.rosminzdrav.ru](http://edu.rosminzdrav.ru)

Мастер-класс позволяет демонстрировать новые возможности обучения, способствующие преодолению консерватизма и рутины. Данный формат обучения можно рассматривать, как фундаментально разработанный оригинальный педагогический метод, опирающийся на свои принципы и имеющий определенную структуру.

## Литература (references)

1. Ахметова С.Г. Новые образовательные технологии в организации неформального обучения персонала компаний // Креативная экономика. – 2018. – №7. – С. 98-104. [Ahmetova S.G. Novye obrazovatel'nye tehnologii v organizacii neformal'nogo obuchenija personala kompanij // Kreativnaja jekonomika. – 2018. N7. – P. 98-104 (in Russian)]
2. Белогурова В.А. Научная организация учебного процесса: учебное пособие / В. А. Белогурова. - 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 296с. [Belogurova, V. A. Nauchnaya organizaciya uchebnogo

- processa : учебное пособие / V. A. Belogurova. - 3-e izd. , pererab. i dop. - M.: GEOTAR-Media, 2010. – 296p. (in Russian)]
3. Гарифуллина Г.Х., Егорова С.Н., Давыдова Д.Д. Изучение образовательной потребности фармацевтических работников по вопросам обращения медицинских изделий в аптечных организациях // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2020. – №2. – С. 5-14. [Garifullina G.H., Egorova S.N., Davydova D.D. Izuchenie obrazovatel'noj potrebnosti farmacevticheskikh rabotnikov po voprosam obrashcheniya medicinskih izdelij v aptechnyh organizacijah // Sovremennaya organizaciya lekarstvennogo obespecheniya. – 2020. – N2. – P. 5-14. (in Russian)]
  4. ГОСТ Р 52623.1-2008 Национальный стандарт Российской Федерации «Технологии выполнения простых медицинских услуг функционального обследования». [GOST R 52623.1-2008 Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii «Tekhnologii vpolneniya prostyh medicinskih uslug funkcional'nogo obsledovaniya» (in Russian)]
  5. Поташник М. М. Управление профессиональным ростом учителя в современной школе: методическое пособие. – М.: Педагогическое общество России, 2011. – 448 с. [Potashnik M. M. Upravlenie professional'nym rostom uchitelya v sovremennoj shkole: metodicheskoe posobie. - M.: Pedagogicheskoe obshchestvo Rossii, 2011. – 448 p. (in Russian)]
  6. Прикладная математическая статистика: учебное пособие / О.Г. Берестнева, О.В. Марухина, Г.Е. Шевелёв. – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2012. – 188 с.
  7. Русских Г. А. Мастер-класс - технология подготовки учителя к творческой профессиональной деятельности // Методист. – 2002. – №1 – С. 38-40. [Russkih G. A. Master-klass - tekhnologiya podgotovki uchitelya k tvorcheskoj professional'noj deyatel'nosti // Metodist. – 2002. – N1. – P. 38-40. (in Russian)]
  8. Умаров, С. З. В Петербурге начата подготовка кадров для рынка медицинских изделий. Журнал «Медицинские изделия» №1(43) январь/февраль, 2019. [Umarov, S. Z. V Peterburge nachata podgotovka kadrov dlya rynka medicinskih izdelij. Zhurnal «Medicinskie izdeliya» №1(43) yanvar'/fevral', 2019. (in Russian)]
  9. Филатова, Н. И. Методика организации и проведения мастер-класса педагогом / Н. И. Филатова, С. И. Усова. - Текст : непосредственный, электронный // Актуальные вопросы современной педагогики : материалы VIII Междунар. науч. конф. (г. Самара, март 2016 г.). - Самара : ООО "Издательство АСГАРД", 2016. - С. 266-268. [Filatova, N. I. Metodika organizacii i provedeniya master-klassa pedagogom / N. I. Filatova, S. I. Usova. - Tekst : neposredstvennyj, elektronnyj // Aktual'nye voprosy sovremennoj pedagogiki : materialy VIII Mezhdunar. nauch. konf. (g. Samara, mart 2016 g.). - Samara : ООО "Izdatel'stvo ASGARD", 2016. - P. 266-268. (in Russian)]

### Информация об авторах

*Гарифуллина Гюзель Хисамовна* – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 2367492@mail.ru

*Архипов Евгений Викторович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

*Гарифуллин Марат Фаридович* – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России.

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

Поступила 18.01.2023

Принята к печати 15.06.2023

## ЮБИЛЕИ

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.33 EDN: SISTCU

**ИСТОРИЯ КАФЕДРЫ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ  
СМОЛЕНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА  
(к 100-летию юбилею)**

**HYSTORY OF THE OPHTHALMOLOGY DEPARTMENT  
OF SMOLENSK STATE MEDICAL UNIVERSITY  
(TO THE 100<sup>TH</sup> ANNIVERSARY)**

В результате изучения архивного материала, мы выяснили, что кафедра глазных болезней была организована при медицинском факультете Смоленского университета 1 ноября 1923 года. Таким образом кафедра глазных болезней Смоленского государственного медицинского университета отметит 100-летие со дня основания 1 ноября 2023 г. В очерке отражена история кафедры с момента ее основания и по настоящее время.

Курс глазных болезней медицинского факультета Смоленского университета им. Октябрьской революции организовал и возглавил проф. Чемолосов Алексей Степанович (1868-1946 гг.), ученик профессора Л.Г. Беллярминова, который в 1891 г. окончил Санкт-Петербургскую Военно-медицинскую академию. До работы в Смоленском университете А.С. Чемолосов с 1903 года занимал должность приват-доцента Военно-медицинской академии и по совместительству был главным окулистом Кронштадского порта. С 1918 по 1923 гг. работал в Хорольской земской больнице Полтавской губернии. С 01.08.1923 г. возглавил курс глазных болезней медицинского факультета Смоленского университета. Курс располагался на базе главного здания областной больницы, где имелось 2 палаты на 25 коек, отдельные операционная и перевязочная. Преподавание велось на 4-м и 5-м курсах по 2 лекционных часа в неделю. Метод преподавания: на 4-м курсе – лекционно-демонстративный, на 5-м курсе – практические занятия с демонстрацией больных.

Алексей Степанович Чемолосов выполнил и защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Обогащение питьевой воды химическими веществами» и получил звание профессора, возглавлял курс до ноября 1936 г. В годы репрессий профессор А.С. Чемолосов, дореволюционный чин которого приравнивался к генеральскому, покинул г. Смоленск и уехал в захолустные тогда Чебоксары, где открывался трахоматозный институт, ставший филиалом ЦНИИ глазных болезней им. Гельмгольца. С 1937 г. и до конца жизни был научным руководителем Чувашского трахоматозного института. Он хорошо знал офтальмологические проблемы периферии России, так как работал в 10 «летучих» глазных отрядах по борьбе с трахомой. Являлся заслуженным деятелем науки Чувашской АССР, в 1943 г. был награжден орденом Трудового Красного Знамени, автор 55 научных публикаций.

На курсе, в 1936 г. преобразованном в кафедру, работали д.м.н. Т.И. Крылов; ассистент, а с 1939 г. доцент, кандидат медицинских наук Пётр Игнатьевич Гапеев (1894 г.р.). Во время Великой Отечественной войны П.И. Гапеев был главным офтальмохирургом ВМФ, после войны вернулся на кафедру и проработал до 1948 г. С 1948 г. П.И. Гапеев возглавил кафедру офтальмологии Ленинградской Военно-морской медицинской академии. Клиническим ординатором курса с 1.09.1923 г. был Н.С. Липович (1887 г.р.), сверхштатным ординатором с 22.02.1924 г. - выпускник Московского университета доктор И.С. Левин (1897 г.р.).

С 1920 г. по 1936 г. научная деятельность коллектива курса была отражена в выполнении докторской и двух кандидатских диссертаций, публикации 23 научных работ. С ноября 1936 г. кафедру глазных болезней возглавил избранный по конкурсу Михаил Захарович Попов (19.10.1896 г. – 4.02.1975 г.), который в сентябре 1936 г. успешно защитил докторскую диссертацию. В марте 1937 г. ему была присуждена ученая степень доктора медицинских наук, а 29.04.1938 г. - присвоено звание профессора. Ассистентами кафедры в период с 1936г. по 1941 г. работали Б.И. Ростовцев, А.Ф. Михайлова, А.В. Спиридонова.

В довоенный период клиника глазных болезней располагалась на базе 1-й областной клинической

больницы и занимала два этажа отдельного здания. В начале Великой Отечественной войны большая часть врачебного и среднего медицинского персонала, а также профессор М.З. Попов были призваны в ряды Советской Армии. Проф. М.З. Попов служил в действующей армии в должности главного офтальмолога 3-го Белорусского фронта с августа 1941 г., был демобилизован в октябре 1945 г. в звании подполковника медицинской службы. За боевые заслуги Михаил Захарович Попов был награжден орденами Отечественной войны I и II степени, медалями «За взятие Кенигсберга», «За победу над Германией». После освобождения г. Смоленска и восстановления работы института кафедрой глазных болезней с января 1944 г. по ноябрь 1945 г. руководил кандидат медицинских наук Н.С. Липович. С ноября 1945 г. кафедру вновь возглавил проф. М.З. Попов. В это время клиника глазных болезней также находилась в здании областной больницы.

В сентябре 1945 года ассистентом кафедры избирается Зинаида Афанасьевна Есаулова (12.11.1908г. - 8.08.1989 г.), которая с 1931 по 1941 гг. работала сверхштатным ординатором глазной клиники Смоленского мединститута. 21.05.1955 г. З.А. Есаулова под руководством профессора М.З. Попова и профессора Л.Н. Фалина (кафедра патанатомии) защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Патогистологические изменения при травматических иридоциклитах». За время работы на кафедре с сентября 1945 г. по июль 1960 г. З.А. Есаулова опубликовала 10 научных работ. С 16.11.1945 г. по 16.02.1951 г. ассистентом кафедры была Лидия Семеновна Берггрюн (01.07.1908 г.р.). Тема ее кандидатской диссертации «К лечению сульфидином трахоматозного паннуса». С 30 августа 1952 г. Берггрюн Л.С. переведена на должность ассистента кафедры гистологии, где в дальнейшем защитила докторскую диссертацию, научный консультант – проф. М.З. Попов. За время работы на кафедре глазных болезней Л.С. Берггрюн опубликовала 28 научных работ по офтальмологии.



проф. Чемолосов А.С.



проф. Попов М.З.



асс. Есаулова З.А



асс. Берггрюн Л.С.

С октября 1956 г. по июль 1971 г. ассистентом кафедры был участник ВОВ, кавалер Ордена Красной Звезды – Борис Трофимович Бакеренков (23.07.1901 г.р.). В 1955 г., под руководством профессора М.З. Попова, Б.Т. Бакеренков защитил кандидатскую диссертацию «К вопросу о профилактике заболеваний конъюнктивы и травматических повреждений роговицы у работников железнодорожного транспорта». За время работы на кафедре Б.Т. Бакеренков опубликовал 21 научную работу.

С января 1958 г. по август 1963 г. ассистентом кафедры был Денис Степанович Ковалев (25.04.1914 г. - 07.09.1994 г.), который в 1957 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Материалы по исследованию системы гиалуроновой кислоты – гиалуронидазы в норме и при некоторых заболеваниях органа зрения». В декабре 1964г. ему присвоено ученое звание доцент и в этом же году он был избран на должность заведующего кафедрой глазных болезней Витебского медицинского института. За время работы на кафедре Д.С. Ковалевым опубликовано 11 научных работ.

В феврале 1964 г. ассистентом кафедры была назначена кандидат медицинских наук Нина Михайловна Яснецова (13.05.1928г. – 25.06.2005г.). Тема защищенной ею в 1959 году диссертации: «Операция иридосклерэктомия при глаукоме», научный руководитель – профессор М.З. Попов. В сентябре 1967 года Н.М. Яснецова была избрана на должность доцента кафедры.

С декабря 1965 г. ассистентом, а 1977 г. доцентом кафедры работала канд. мед. наук Мария Петровна Хряпченкова (1.04.1926 г.р.), проработавшая на кафедре до июля 1993г. Тема ее кандидатской диссертации: «Сравнительные результаты экстра- и интракапсулярной экстракции катаракты по материалам клиники СМИ за 14 лет (1947-1960)», научный руководитель – проф. М.З. Попов.

В 1966 году в связи с расширением штата ассистентом кафедры избрана аспирант Тамара Григорьевна Борейко (4.01.1929 г. - 29.10.2010 г.), которая проработала на кафедре до июля 1987 г. В

ноябре 1970г. она успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему: «К клинике и лечению проникающих травм глазного яблока», научные руководители – проф. М.З. Попов и д.м.н. Л.С. Берггрюн.

По окончании аспирантуры, в сентябре 1968 г. на должность ассистента назначена Эмилия Михайловна Веткина (23.07.1936 г.р.), проработавшая на кафедре до июля 1998 г. В 1970 г. Э.М. Веткина защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Типы рефракции школьников и их зависимость от рефракции родителей», научный руководитель – проф. М.З. Попов.



асс. Бакеренков Б.Г.



доц. Ковалев Д.С.



доц. Яснецова Н.М.



доц. Хряпченкова М.П.

Научные исследования в этот период проводились совместно с кафедрой фармакологии СГМИ (зав. кафедрой проф. А.И. Митрофанов) и были направлены на изучение влияния фармакологических препаратов на внутриглазное давление, а также на разработку комплексного медикаментозного лечения первичной глаукомы. Итогом исследования стала защита кандидатской диссертации ассистентом кафедры фармакологии А.С. Божефатовым на тему «Влияние фармакологических средств на гемодинамику глаза» (1971 г.), научные руководители – проф. В.С. Яснецов, доцент Н.М. Яснецова). 19.02.1973 года Н.М. Яснецовой была защищена докторская диссертация на тему: «Эффективность комплексного лечения больных первичной глаукомой в зависимости от сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы (клинико-экспериментально-биохимические исследования)», научный консультант – проф. М.З. Попов.

В декабре 1971 г. ассистентом кафедры была избрана канд. мед. наук М.М. Тарасцова (7.08.1927 г.р.), в 1969 году защитившая кандидатскую диссертацию на тему: «Нарушения глубинного зрения при содружественном косоглазии и методы его восстановления», научный руководитель – проф. Э.С. Аветисов (НИИ глазных болезней им. Гельмгольца).

В сентябре 1972 г. проф. М.З. Попов переведен на должность научного консультанта кафедры. За время работы зав. кафедрой (с ноября 1936г. по сентябрь 1972 г.) проф. М.З. Попов был научным консультантом 3 докторских диссертаций и научным руководителем 7 кандидатских диссертаций; им опубликовано 95 научных работ. За указанный период закончили аспирантуру Т.Г. Борейко и Э.М. Веткина, клиническую ординатуру – 31 врач, первичную специализацию прошли 50 врачей. В январе 1966 г. за большой вклад в развитие отечественной офтальмологии и подготовку научных кадров профессору М.З. Попову было присвоено звание заслуженного деятеля науки РСФСР.

В сентябре 1972 г., в связи с переходом профессора М.З. Попова на должность консультанта кафедры, заведующей кафедрой была избрана доцент Н.М. Яснецова, которой в апреле 1974 г. присвоена ученая степень доктора медицинских наук, а в октябре 1974 г. – ученое звание профессора.

С 1976 г. ассистент кафедры М.М. Тарасцова, совместно с отделом охраны зрения детей Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, принимала участие в комплексных разработках, заключавшихся в создании и внедрении в практическое здравоохранение новой системы лечения содружественного косоглазия – «Диплоптика».

С 1980 г. и по настоящее время клиника и кафедра глазных болезней располагаются в здании корпуса № 7 Смоленской областной клинической больницы. С мая 1982 г. в клинике начинается внедрение микрохирургической техники при проведении офтальмологических операций. Этому способствовал приезд группы микрохирургов из МНТК «Микрохирургия глаза» МЗ РФ, во главе с заведующим отделом витреоретинальной патологии, доктором медицинских наук Ярославом Иосифовичем Глинчуком.

В марте 1985 г. М.М. Тарасцова защитила докторскую диссертацию на тему «Диплоптическое лечение содружественного косоглазия у детей раннего и дошкольного возраста», научный консультант – проф. Э.С. Аветисов (НИИ глазных болезней им. Гельмгольца), а в 1987 г. ей было присвоено ученое звание профессора. В апреле 1987 г. на профессора М.М. Тарасцову были возложены обязанности заведующей кафедрой глазных болезней СГМИ, а Н.М. Яснецова переведена на должность профессора кафедры. В 1987 г. перед сотрудниками кафедры ректором института профессором Н.Б. Козловым была поставлена задача – внедрить в клинику самые передовые технологии лечения глазных болезней.



асс. Тарасцова М.М.



асс. Борейко Т.Г.



Сидят: асс. Тарасцова М.М., проф. Яснецова Н.И., асс. Борейко Т.Г.  
Стоят: доц. Хряпченкова М.П., асс. Веткина Э.М.

В период заведования кафедрой профессором Н.М. Яснецовой (с сентября 1972 по март 1987 гг.) на кафедре работали: доцент М.П. Хряпченкова, ассистенты – кандидат, затем доктор медицинских наук М.М. Тарасцова, кандидаты медицинских наук Т.Г. Борейко, Э.М. Веткина. Всего за этот период ими было опубликовано 50 научных работ.

В ноябре 1987 г. на должность ассистента кафедры был избран Леонид Алексеевич Деев (8.10.1952 г. - 15.12.2020 г.), закончивший целевую аспирантуру (1984-1987 гг.) на кафедре глазных болезней Московского медицинского стоматологического института. В феврале 1988 г. Л.А. Деев защитил кандидатскую диссертацию на тему «Витрэктомия и лазерные вмешательства в комплексном хирургическом лечении осложненных форм пролиферативной диабетической ретинопатии», научный руководитель – член-корр. АМН СССР, проф. С.Н. Федоров. В апреле 1991 г. Л.А. Деев был избран на должность доцента кафедры.

Научные изыскания в этот период заключались в продолжении разработок новых методов



исследования и восстановления зрительных функций при содружественном косоглазии (М.М. Тарасцова, А.Г. Белькова), а также в совершенствовании методов комплексного лечения диабетической ангиоретинопатии (Л.А. Деев). В апреле 1988 г. в г. Смоленске совместно с отделом травм органа зрения НИИ глазных болезней им. Гельмгольца (зав. отделом – проф. Р.А. Гундорова) была проведена Республиканская конференция посвященная проблемам глазного травматизма.

В феврале 1993 г. обязанности зав. кафедрой глазных болезней СГМИ были возложены на доцента Леонида Алексеевича Деева, М.М. Тарасцова была переведена на должность профессора кафедры. За время работы проф. М.М. Тарасцовой заведующей кафедрой (с апреля 1987 г. по январь 1993 г.) сотрудниками кафедры являлись: профессор Н.М. Яснецова, доценты М.П. Хряпченкова, Л.А. Деев, ассистент Э.М. Веткина. За этот период ими было опубликовано 20 научных работ, получено 2 авторских свидетельства на изобретения, изданы 3 методические рекомендации для врачей, полностью обновлены методические рекомендации для практических занятий со студентами. В этот период была также продолжена работа по подготовке кадров для практического здравоохранения: 17 врачей закончили клиническую ординатуру, 11 – интернатуру, в 1988г. в рамках субординатуры было подготовлено 13 врачей для открывающихся филиалов МНТК «Микрохирургия глаза» в г. Калуга и г. Тамбов.

В феврале 1993 г. после ухода на пенсию профессора Н.М. Яснецовой ассистентом кафедры была избрана Алла Георгиевна Белькова (23.08.1957 г.р.), в ноябре 1991 г. защитившая кандидатскую диссертацию на тему: «Использование светофильтров в исследовании и восстановлении биноккулярных функций», научный руководитель – проф. Т.П. Кашенко (НИИ глазных болезней им. Гельмгольца). С 2004 г. А.Г. Белькова является доцентом кафедры глазных болезней. С 2008 г. по 2018 г. А.Г. Белькова по совместительству являлась заведующей офтальмологическим отделением №2 ОГБУЗ СОКБ.

С сентября 1993 г. ассистентом кафедры был избран Виктор Владимирович Могилевцев (13.04.1961 г.р.), закончивший целевую аспирантуру в отделе хирургии глаукомы МНТК «Микрохирургия глаза» МЗ РФ в период 1989-1992 гг. В марте 1994 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Непроникающая глубокая склерэктомия с коллагенопластикой в лечении первичной открытоугольной глаукомы», научный руководитель – доктор медицинских наук В.И. Козлов. В апреле 2001 г. В.В. Могилевцеву было присвоено учёное звание доцента. С марта 2004 г. по июнь 2017 г. В.В. Могилевцев являлся главным внештатным офтальмологом Департамента здравоохранения Смоленской области.



д.м.н. Глинчук Я.И.  
В.В.



проф. Деев Л.А.



доц. Белькова А.Г.



доц. Могилевцев

В 1996 г. на кафедре вновь была открыта аспирантура. Аспирантами кафедры стали: Е.В. Крюкова (1996-1998 гг.), И.А. Молоткова (1997-1999 гг.), А.А. Быстревская (2000-2003 гг.); заочным аспирантом И.П. Кумерданк (2002-2005 гг.), М.А. Шаршкова (2010-2013 гг.). С сентября 1998 г. до октября 2000 г. ассистентом кафедры работала Е.В. Крюкова (8.11.1965 г.р.). В марте 2000 г. она защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Состояние процессов гидратации в крови и стекловидном теле у больных глаукомой», научные руководители – профессор Н.Ф. Фаращук, доцент Л.А. Деев. В настоящее время Е.В.Крюкова работает врачом-офтальмологом в г. Калининград. За время своей учебно-педагогической работы Е.В. Крюковой опубликованы 23 научные работы, изданы 4 учебно-методических пособия для студентов. В июне 1999 г. проф. М.М. Тарасцова перешла на работу консультантом в бюро МСЭ. За время своей учебно-педагогической работы профессором М.М. Тарасцовой опубликованы 54 научные работы, получено авторское



свидетельство на изобретение, изданы 3 методических рекомендаций для врачей и 8 учебно-методических пособий для студентов.

С сентября 1999 г. по декабрь 2001 г. ассистентом кафедры работала Инна Александровна Молоткова (14.05.1969 г.р.). В декабре 1999 г. она защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Особенности гистоархитектоники вегетативных нервных терминалей цилиарного тела в норме и при глаукоме», научные руководители – профессор А.Е. Доросевич, доцент Л.А. Деев. В настоящее время она является сотрудником Калужского филиала МНТК «Микрохирургия глаза». За время работы на кафедре Молотковой опубликовано 11 научных работ, издано 2 учебно-методических пособия для студентов.

В октябре 2000 г. ассистентом кафедры была избрана Светлана Петровна Войтова (13.01.1961 г.р.), защитившая в июне 2000 г. кандидатскую диссертацию на тему «Рациональная гипотензивная терапия первичной открытоугольной глаукомы», научный руководитель – академик РАМТН, профессор Е.А. Егоров.

В январе 2002 г. доцентом Л.А. Деевым была защищена докторская диссертация на тему «Новые аспекты патогенеза, диагностики и лечения первичной открытоугольной глаукомы на основе изучения биологических жидкостей глаза», (научные консультанты – академик РАМН, профессор В.Н. Шабалин, профессор Л.Ф. Линник). 7 июня 2002 года Л.А. Дееву присуждена ученая степень доктора медицинских наук, а 23 октября 2002 года присвоено учёное звание профессора.

В январе 2002 г. ассистентом кафедры была назначена аспирант Анна Анатольевна Луговая (Быстревская) (31.10.1972 г.р.). В мае 2004 г. ею была защищена кандидатская диссертация на тему «Возрастные особенности морфологической картины слезной жидкости человека» (научные руководители – профессор Л.А. Деев, профессор С.Н. Шатохина).



асс. Крюкова Е.В.



асс. Молоткова



асс. Войтова С. П.



асс. Луговая А.А.

С 1 сентября 2005 г. ассистентом кафедры избрана Наталья Сергеевна Филичкина (1.07.1960 г.р.), 8 февраля 2005 года защитившая кандидатскую диссертацию на тему «Локальная иммунокоррекция аутоцитокинами и суперлимфом в комплексном лечении эндогенных увеитов», научный руководитель – доктор медицинских наук Л.Е. Теплинская, (НИИ ГБ им. Гельмгольца).

В 2013 г. были защищены 2 кандидатские диссертации- аспирантом кафедры М.А. Шаршковой и врачом А.И.Малаховой. Тема диссертации М.А. Шаршковой: «Оптимизация ведения пациентов с кератитом на основании комплексного изучения фармакоэпидемиологических и фармакодинамических показателей», научные руководители проф. Р.С.Козлов и проф. Л.А.Деев. Тема диссертации А.И.Малаховой: «Клинико-морфологические изменения роговицы у больных с первичной глаукомой», научный руководитель – проф. Л.А. Деев.

15.12.2020 г. профессор Л.А. Деев скоропостижно скончался. Он заведовал кафедрой глазных болезней с февраля 1993 г. по 15 декабря 2020 года. За время заведования кафедрой проф. Л.А. Деевым на кафедре работали: проф. М.М. Тарасцова, доц. М.П. Хряпченкова, асс. Э.М. Веткина, доц. А.Г. Белькова, доц. В.В. Могилевцев, асс. Е.В. Крюкова, асс. И.А. Молоткова, асс. С.П. Войтова, асс. А.А. Луговая, асс. Н.С. Филичкина.

Научная работа в этот период времени проводилась совместно с Российским НИИ геронтологии – директор академик РАМН, проф. В.Н. Шабалин, с НИИ антимикробной химиотерапии – директор, член-корреспондент РАН, проф. Р.С. Козлов, кафедрой патологической анатомии – зав. кафедрой проф. А.Е. Доросевич, кафедрой неорганической химии- зав. кафедрой проф. Н.Ф. Фаращук. Научная проблематика касалась новых аспектов морфологии, патогенеза, диагностики, консервативного и

хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы; оптимизации ведения пациентов с воспалительной патологией органа зрения; разработки методов предотвращения экссудативных реакций на различные виды имплантов (интраокулярные линзы, биопротезы).

С февраля 2006 г. профессор Л.А. Деев являлся членом-корреспондентом Российской академии естественных наук (РАЕН), а с февраля 2009 г. – действительным членом РАЕН; 16.06.2010 г. ему присвоено почетное звание заслуженного врача Российской Федерации, а 23.06.2016 г. он был избран в члены правления и в члены президиума Общества офтальмологов России. В период заведования кафедрой профессором Л.А. Деевым, продолжалась активная работа по подготовке кадров для практического здравоохранения и велась научно-исследовательская и воспитательная работа со студентами СНО.

В 1995 г. Деев Л.А. организовал и провёл в Смоленске научно-практическую конференцию «Актуальные вопросы офтальмологии» с привлечением специалистов-офтальмологов России, ведущих научных учреждений и МНТК «Микрохирургия глаза», делегацию которой возглавил Генеральный директор МНТК академик С.Н.Фёдоров, в течение 15 лет организовывал и проводил ежегодные научно-практические конференции для студентов Смоленского государственного медицинского университета и врачей Смоленской области, посвященные памяти академика С.Н. Федорова. Л.А. Деев является автором 175 научных работ (из них 8 монографий).

С 16.12.2020 г. по 31.08.2021 г. обязанности заведующего кафедрой глазных болезней исполняла доцент А.Г. Белькова. 1.09.2021 г. заведующим кафедрой глазных болезней был избран доцент В.В. Могилевцев. В настоящее время на кафедре работают доцент А.Г. Белькова, в должности доцента А.А. Быстревская, асс. С.П. Войтова, асс. Н.С. Филичкина, с 11.11.2021 г. – асс. М.А. Шаршкова.



заведующий кафедрой  
доц. Могилевцев В.В.



доц. Белькова А.Г.



асс. Шаршкова М.А.



асс. Филичкина Н.С.

**Научная работа.** С 1993 г. по 2018 г. защищены 1 докторская и 8 кандидатских диссертаций, опубликовано 267 научных работ. Получены 21 патент и 1 авторское свидетельство на изобретения. Сотрудники кафедры регулярно выступают с докладами на областных, межрегиональных и всероссийских научно-практических конференциях. Продолжается научная работа по проблематике оптимизации ведения пациентов с воспалительной патологией органа зрения, поиску новых подходов к хирургическому лечению осложненной катаракты и глаукомы. Ведется активная работа по приобретению студентами навыков научно-исследовательской деятельности в рамках СНО.

**Учебно-методическая и организационно-методическая работа.** На кафедре ведется преподавание студентам лечебного, педиатрического, стоматологического факультетов, факультета иностранных учащихся, клиническим ординаторам и врачам на курсах повышения квалификации. Сотрудниками кафедры регулярно обновляются рабочие программы и учебно-методические пособия по всем разделам для всех категорий обучающихся. В педагогический процесс внедряются активные и интерактивные формы обучения, а также дистанционные и телемедицинские технологии, позволяющие демонстрировать лекции и семинарские занятия; наблюдать за ходом операций в режиме онлайн.

**Лечебно-консультативная работа.** Кафедра располагается на базе взрослого и детского офтальмологических отделений ОГБУЗ СОКБ. Сотрудники кафедры принимают активное участие в оказании лечебно-консультативной помощи населению г. Смоленска и Смоленской области, включая регулярное участие в проведении микрохирургических вмешательств, проводят обходы,

консультируют врачей офтальмологических отделений в сложных клинических случаях. Консультируют пациентов различных отделений ОГБУЗ СОКБ и других медицинских учреждений города и области. Клинические ординаторы кафедры активно участвуют в профилактических осмотрах населения различных регионов области по программе «Поезд здоровья».

**Работа с органами здравоохранения.** Сотрудники кафедры принимают активное участие в подготовке кадров для практического здравоохранения. В течение последних 10 лет ежегодно на кафедре проходят обучение 12-15 клинических ординаторов. Выпускники кафедры работают в различных регионах России, это, прежде всего, Смоленская, Брянская, Калужская области, а также отдаленные регионы России такие как: Мурманская, Архангельская области и др. С 1997 года на кафедре ежегодно проходили циклы повышения квалификации 20-25 врачей, по окончании которых, квалификационно-сертификационной комиссией кафедры выдавались сертификаты, необходимые для дальнейшей работы в практическом здравоохранении. В настоящее время разработана новая рабочая программа цикла повышения квалификации по офтальмологии для подготовки врачей к аккредитации.

### **Заключение**

Кафедра глазных болезней вместе с университетом прошла путь становления, развития, обновления. На всех исторических этапах сотрудники кафедры принимали активное участие в организации и развитии офтальмологической службы в Смоленской области, готовили медицинские, научные и педагогические кадры. В годы Великой Отечественной войны большинство сотрудников кафедры было призвано в ряды Советской Армии, где оказывали медицинскую помощь раненым. В 30-е и 50-е годы XX века сотрудники кафедры в составе «летучих отрядов» участвовали в борьбе с эпидемией трахомы в республиках Поволжья. В 70-е-80-е годы принимали участие в комплексных научных разработках, заключавшихся в создании и внедрении в практическое здравоохранение новой системы лечения содружественного косоглазия – «Диплоптика», внедрении микрохирургической техники в офтальмологии и имплантации интраокулярных линз, а также нового направления в лечении глаукомы-дренажной хирургии. В 90-е годы сотрудники кафедры стояли у истоков внедрения нового метода в хирургии катаракты – фактоэмульсификации.

В настоящее время сотрудники кафедры продолжают традиции, заложенные предыдущими поколениями. В 2016-2018 гг. они активно способствовали внедрению современной диагностической методики – оптической когерентной томографии и высокотехнологичной медицинской помощи в лечении офтальмологических больных – в виде интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза, комбинированных оперативных вмешательств. Наряду с активной педагогической деятельностью и подготовкой кадров для практического здравоохранения продолжается научно-исследовательская работа. Основным научным направлением деятельности кафедры является поиск новых методик хирургического лечения осложненной катаракты и глаукомы.

**Могилевцев В.В., Белькова А.Г., Шаршкова М.А.**

Поступила 11.05.2023

Принята к печати 15.06.2023

---

## МАТЕРИАЛЫ

### международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы кардиологии»

---

УДК 616.13-004.6-008.6:612.444

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.34 EDN: TNCGES

#### ОЦЕНКА КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БЕССИМПТОМНЫХ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ ГОРМОНАЛЬНЫМ СТАТУСОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Петрова Е.Б.<sup>1,2</sup>, Шишко О.Н.<sup>1,3</sup>, Козич В.Д.<sup>2</sup>, Колядко М.Г.<sup>2</sup>, Борисова В.Я.<sup>2</sup>,  
Статкевич Т.В.<sup>1</sup>, Мычкова А.В.<sup>2</sup>, Митьковская Н.П.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск,  
Республика Беларусь

<sup>2</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск,  
Республика Беларусь

<sup>3</sup>Учреждение здравоохранения «Минский городской клинический эндокринологический центр», Минск,  
Республика Беларусь

#### Резюме

Работа посвящена анализу липидемии и оценке выраженности коронарного атеросклероза у бессимптомных лиц трудоспособного возраста с различным гормональным статусом щитовидной железы. Обследован 21 пациент с субклиническим гипотиреозом, 13 - с гипертиреозом и 16 пациентов с нормальной функцией щитовидной железы. По данным КТ-коронарографии, общий кальциевый индекс, рассчитанный по методу Агатстона, в группах пациентов с субклиническим гипотиреозом и гипертиреозом был выше, чем в группе лиц без дисфункции щитовидной железы: 136 (0–148) и 75 (0–126) против 5 (0–46), при  $p < 0,05$ . Установлена взаимосвязь между лабораторно подтвержденным субклиническим гипотиреозом и атерогенным типом дислипидемии ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,01$ ), наличием признаков атеросклеротического поражения коронарного бассейна по данным КТ-КАГ ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,05$ ). Полученные данные демонстрируют потребность в более агрессивном подходе к профилактике кардиоваскулярных рисков у коморбидных пациентов.

**Ключевые слова:** гиперлипидемия, щитовидная железа, атеросклероз, кальциноз коронарных артерий, гипотиреоз, гипертиреоз, кальциевый индекс

#### CORONARY ATHEROSCLEROSIS SEVERITY ASSESSMENT IN ASYMPTOMATIC PATIENTS WITH DIFFERENT THYROID HORMONAL STATES

Petrova E.B.<sup>1,2</sup>, Shishko O.N.<sup>1,3</sup>, Kozich V.D.<sup>2</sup>, Koliadko M.G.<sup>2</sup>, Borisova V.Ya.<sup>2</sup>,  
Statkevich T.V.<sup>1</sup>, Mytchkova A.V.<sup>2</sup>, Mitkovskaya N.P.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Belarusian state medical university, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>2</sup>Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Republic of Belarus;

<sup>3</sup>Minsk City Endocrinology Center, Minsk, Republic of Belarus.

#### Abstract

The work is devoted to the lipidemia analysis and assessment of the severity of coronary atherosclerosis in working-age individuals with different thyroid hormonal states. We examined 21 patients with subclinical hypothyroidism, 13 patients with hyperthyroidism, and 16 patients with normal thyroid function. According to CT coronary angiography, the total calcium score calculated by the Agatston method was higher in the groups of patients with subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism than in the group without thyroid dysfunction: 136 (0–148) and 75 (0–126) versus 5 (0–46, respectively),  $p < 0.05$ . There was a correlation between laboratory-confirmed subclinical hypothyroidism and atherogenic type of dyslipidemia ( $r = 0.68$ ;  $p < 0.01$ ), the presence of signs of atherosclerotic lesions of coronary system

according to CT coronary angiography ( $r=0.51$ ;  $p<0.05$ ). The findings demonstrate the need for a more aggressive approach to cardiovascular risk prevention in comorbid patients.

*Keywords:* hyperlipidemia, thyroid, atherosclerosis, coronary artery calcification, hypothyroidism, hyperthyroidism, calcium score

## Введение

Нарушение липидного обмена является одним из важнейших факторов риска развития наиболее распространенной во всем мире хронической неинфекционной патологии – атеросклеротического поражения коронарных артерий и ассоциированных осложнений [1]. Изучению предикторов раннего развития, вклада коморбидных состояний в механизм атерогенеза, особенностей течения и клинических исходов у пациентов различных возрастных и этнических групп посвящено большое количество отечественных и зарубежных изысканий [1, 2]. Неослабевающий практический интерес представляет изучение нарушения обмена липидов и степень выраженности коронарного атеросклероза при различных функциональных состояниях щитовидной железы (ЩЖ).

Цель исследования – провести анализ липидемии и оценить выраженность коронарного атеросклероза у бессимптомных пациентов с различным гормональным статусом щитовидной железы.

## Методика

Соответственно показателям гормонального статуса ЩЖ в исследование включено 50 лиц трудоспособного возраста: 21 – с субклиническим гипотиреозом, 13 пациентов с гиперфункцией ЩЖ, группа контроля – 16 пациентов без патологии ЩЖ. Скрининг пациентов осуществлялся на этапе первичного выявления врачами-эндокринологами, терапевтами или врачами общей практики у пациентов трудоспособного возраста дисфункции ЩЖ (гипо- или гипертиреоза), направлении их на консультацию в учреждение здравоохранения «Минский городской клинический эндокринологический центр», где проходило подтверждение и уточнение характера эндокринной патологии, для уточнения кардиоваскулярных рисков – в государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Кардиология». Критерии не включения/исключения из исследования: сахарный диабет тип 1 и 2 тип, иммунодефицитные состояния, онкопатология, заболевания соединительной ткани, перенесенный инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения, острые вирусно-бактериальные инфекции, обострение хронических заболеваний, терминальная стадия хронических заболеваний печени и почек, отказ от участия в исследовании. На момент включения в исследование заместительной терапии левотироксином, лечения йодсодержащими или антигиперлипидными препаратами, гиполипидемической терапии вышеуказанные пациенты не получали.

Липидемия диагностировалась с учетом характеристик липидограммы, выполненной на автоматическом биохимическом анализаторе Architect с4000 (Abbott, США), и включавшей определение уровня общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП). Фенотип гиперлипидемии определялся согласно действующей рекомендации ВОЗ на основании классификации, предложенной D. Fredrickson (1965) [1].

Компьютерная томография коронарных артерий (КТ-КАГ) выполнялась на двухэнергетическом аппарате Siemens SOMATOM Force с количеством получаемых срезов 384 ( $2 \times 192$ ) в пошаговом режиме на протяжении от синусов Вальсальвы до нижней границы сердца в сочетании с проспективной ЭКГ-синхронизацией при толщине среза 2,0 мм, интенсивности излучения трубки 250 mAs. Бесконтрастная КТ-КАГ была проведена с целью оценки наличия, величины, плотности кальцифицированного участка коронарной артерии и определения индекса коронарного кальция (аксиальное сканирование, 0,6 мм коллимация, ток трубки 60 мА при напряжении 120 кВ). За очаги кальциноза принимали участки плотностью более 130 единиц Хаунсфилда. За пороговое значение площади кальцинированного поражения коронарной артерии была выбрана величина трех смежных пикселей ( $1,03 \text{ мм}^2$ ). Результаты анализа степени кальциноза коронарных артерий выражались величиной кальциевого индекса (КИ), который рассчитывали по стандартному методу Agatston. Общий КИ вычислялся как сумма индексов на всех томографических срезах.



Обработка данных проводилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA), различия между показателями считались значимыми при величине безошибочного прогноза равной или больше 95 % ( $p < 0,05$ ).

## Результаты исследования

Количественное определение кальциноза коронарных артерий выполнено 50 пациентам с различным гормональным статусом ЩЖ (таблица 1). Значения общего КИ, рассчитанного по методу Агатстона у пациентов с субклиническим гипотиреозом и гипертиреозом был статистически значимо выше, чем в группе лиц без дисфункции ЩЖ: 136 (0–148) и 75 (0–126) против 5 (0–46), при  $p < 0,05$  и  $p < 0,05$  соответственно. Клиническую значимость полученных результатов, наличие и тяжесть атеросклеротического поражения коронарных артерий, риск развития сердечно-сосудистых осложнений оценивали с учетом 4 диапазонов значений КИ [3]. С помощью анализа процентильного распределения КИ определяли границы нормальных показателей (за повышенный уровень принимали значения выше 75-й процентиля). У пациентов с субклиническим гипотиреозом в сравнении с группой без дисфункции ЩЖ выше был удельный вес лиц с признаками атеросклеротического поражения коронарного русла: 71,4% ( $n=15$ ) против 31,0 % ( $n=5$ ) ( $\chi^2=5,9$ ;  $p < 0,05$ ).

Таблица 1. Значения общего КИ в группах лиц с различным гормональным статусом щитовидной железы

Показатель	Субклинический гипотиреоз ( $n = 21$ )	Эутиреоз ( $n = 16$ )	Гипертиреоз ( $n = 13$ )
Общий КИ по методу Агатстона, ед, Ме (25–75%)	136 (0–148) *	5 (0–46)	75 (0–126)*
Удельный вес лиц с признаками атеросклеротического поражения коронарного русла, % ( $n$ )	71,4 (15)	31,0 (5)	38,5 (5)

Примечание: \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой без патологии ЩЖ при  $p < 0,05$

У пациентов с лабораторными признаками субклинического гипотиреоза в сравнении с группой без дисфункции ЩЖ выше был удельный вес лиц с повышением уровня ОХ (90,5 % ( $n = 19$ ) против 56,3 % ( $n = 9$ ) ( $F = 0,156$ ;  $p < 0,05$ )) и фракции атерогенного ХС-ЛПНП (85,7 % ( $n = 18$ ) против 50,0 % ( $n = 8$ ) ( $F = 0,150$ ;  $p < 0,05$ )) (рис. 1).

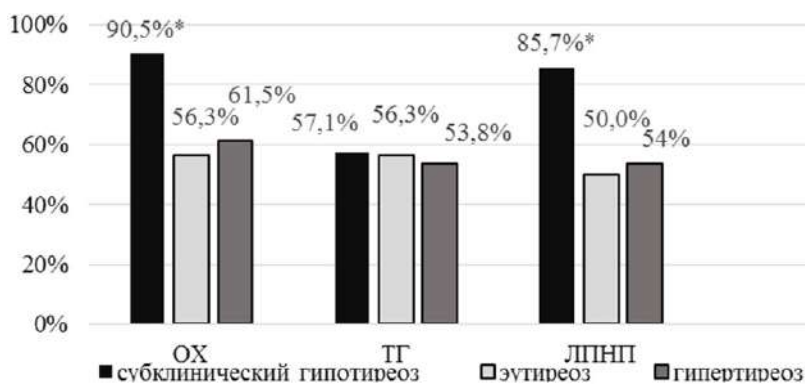


Рис. 1. Оценка липидного спектра пациентов с различным гормональным статусом щитовидной железы. \* – достоверность различия показателей при сравнении с группой без дисфункции ЩЖ, при  $p < 0,05$

Согласно классификационному подходу Фредриксона, у пациентов с субклиническим гипотиреозом, удельный вес лиц с атерогенным типом гиперлипидемии был выше в сравнении с группой пациентов без дисфункции ЩЖ: Па тип гиперлипидемии диагностирован у 76,2 % ( $n=16$ ) пациентов с субклиническим гипотиреозом против 43,8 % ( $n=7$ ) ( $\chi^2=19,33$ ;  $p < 0,001$ ). Пб тип гиперлипидемии диагностирован у 2 пациентов с гипотиреозом ЩЖ.

Установлена прямая, средней силы корреляционная взаимосвязь между лабораторно подтвержденным субклиническим гипотиреозом и атерогенным типом дислипидемии ( $r=0,68$ ;  $p < 0,01$ ), наличием признаков атеросклеротического поражения коронарного бассейна по данным КТ-КАГ ( $r=0,51$ ;  $p < 0,05$ ).

## Вывод

У пациентов с субклиническим гипотиреозом выше удельный вес лиц атерогенным типом гиперлипидемии и асимптомным атеросклеротическим поражением коронарных артерий, что наглядно демонстрирует потребность в более тщательной оценке и своевременной профилактике кардиоваскулярных рисков у коморбидных пациентов.

## Литература (references)

1. Вторичная гиперлипидемия и атеросклероз у пациентов с патологией щитовидной железы / Петрова Е.Б., Шишко О.Н., Статкевич Т.В., Бельская М.И., Плешко А.А., Мычкова А.В., Митьковская Н.П. // Кардиология в Беларуси». – 2022. – Т14, № 6. – С. 814-829. doi.org/10.34883/PI.2022.14.6.010
2. Особенности липидемии и атеросклеротического поражения коронарного русла у лиц с острым коронарным синдромом и субклиническим гипотиреозом / Петрова Е.Б., Шишко О.Н., Статкевич Т.В., Плешко А.А., Митьковская Н.П. // Вестник Авиценны. – 2022. – Т.24, №3. – С. 306-316.
3. Терновой С.К. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий / С. К. Терновой, В. Е. Синицин, Н. В. Гагарина. – М. : Атмосфера, 2003. – 144 с.

## Автор, ответственный за переписку:

*Петрова Екатерина Борисовна* – Белорусский государственный медицинский университет. E-mail: Katrin.sk-81@tut.by

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

Поступила 13.03.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 616.61-036.11-06:616.127-005.8:616.61-002.2-036

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.35 EDN: TWGERK

## **ДИСФУНКЦИЯ ТРАНСПЛАНТАТА КАК ФАКТОР КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У РЕЦИПИЕНТОВ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ**

© **Калачик О.В.<sup>1</sup>, Смолякова М.В.<sup>1</sup>, Митьковская Н.П.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Республика Беларусь, 220087, Минск, ул. Семашко, 8

<sup>2</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Республика Беларусь, 220036, Минск, ул. Розы Люксембург, 110Б

### *Резюме*

Статья содержит оценку таких показателей функционирования трансплантата почки, как частота острого отторжения трансплантата и снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации, показателей липидограммы и эритроцитоза, у пациентов с последующими неблагоприятными кардиоваскулярными событиями и без таковых.

*Ключевые слова:* кардиоваскулярный риск, реципиенты почечного трансплантата, дисфункция трансплантата

## **GRAFT DYSFUNCTION AS A CARDIOVASCULAR RISK FACTOR IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS**

**Kalachyk O.V.<sup>1</sup>, Smoliakova M.V.<sup>1</sup>, Mitkovskaya N.P.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantation and Hematology, Belarus, 220087 Minsk, Semashko str., 82

<sup>2</sup>Republican Scientific and Practical Center "Cardiology", Belarus, 220036, Minsk, Rozy Liuksiemburh str., 110B

### *Abstract*

The article contains an assessment of indicators of the functioning of the kidney transplant, such as the frequency of acute graft rejection and a decrease in the estimated glomerular filtration rate, lipid profile and erythrocytosis in patients with adverse cardiovascular events and without them.

*Keywords:* cardiovascular risk, kidney transplant recipients, graft dysfunction

## **Введение**

В настоящее время наряду с инфекционными заболеваниями кардиоваскулярная патология является лидирующей причиной госпитализации и смертности реципиентов почечного трансплантата. [4]. Адекватность функционирования трансплантата и уровень артериального давления оказывают взаимное значимое влияние, а артериальная гипертензия способствует прогрессированию сердечно-сосудистых нарушений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде [3,5]. Прогностическое значение посттрансплантационной анемии и эритроцитоза, развитие которых регулируется эндокринной функцией почечного трансплантата, также на данный момент остается дискуссионным [1, 2].

Цель исследования – изучить показатели функционирования почечного трансплантата в зависимости от возникновения у реципиентов последующих неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

## **Методика**

В ходе исследования было обследовано 237 реципиентов трансплантата почки. Период наблюдения составил три года, за которые у 79 (33,3%) пациентов произошли неблагоприятные



кардиоваскулярные события. У 158 (66,7%) таковых не наблюдалось. На момент включения в исследование группы были сопоставимы по полу, возрасту и традиционным факторам кардиоваскулярного риска.

### Результаты исследования

При оценке течения посттрансплантационного периода у реципиентов с последующими неблагоприятными кардиоваскулярными событиями острое отторжение трансплантата почки было диагностировано в 11,4% (n=9) случаев, что чаще, чем у реципиентов без неблагоприятных кардиоваскулярных событий – 3,2% (n=5),  $p<0,05$ . На момент включения в исследование уровень мочевины в крови у реципиентов с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями был выше, чем у реципиентов без неблагоприятных кардиоваскулярных событий – 8,99 (7,12-12,99) ммоль/л против 8,39 (6,43-13,10) ммоль/л,  $p<0,05$ .

Содержание креатинина в сыворотке крови и расчетная скорость клубочковой фильтрации не имели значимых различий в группах исследования, однако частота встречаемости выраженного снижения скорости клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> была больше у реципиентов трансплантата почки с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями – 13,9% (n=11) против 3,2% (n=5),  $p<0,01$ .

У 77,2% (n=61) реципиентов с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями и 69,6% (n=110) реципиентов без неблагоприятных кардиоваскулярных событий на момент включения в исследование была диагностирована артериальная гипертензия. Однако необходимость приема четырех и более антигипертензивных лекарственных средств чаще встречалась среди реципиентов с последующими неблагоприятными кардиоваскулярными событиями, чем у пациентов без кардиоваскулярных осложнений – 6,3% (n=5) против 1,3% (n=2),  $p<0,05$ .

В группах исследования наблюдалось сопоставимое число эритроцитов и концентрация гемоглобина в крови, а также частота встречаемости посттрансплантационной анемии. Однако у 29,1% (n=23) реципиентов с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями был диагностирован посттрансплантационный эритроцитоз, что чаще, чем у реципиентов без неблагоприятных кардиоваскулярных событий – 16,5% (n=26),  $p<0,05$ .

При сопоставимой частоте встречаемости дислипидемии (62,0% (n=49) и 50,0% (n=79)) уровень общего холестерина в сыворотке крови у реципиентов с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями был  $5,39\pm 1,11$  ммоль/л, а у реципиентов без неблагоприятных кардиоваскулярных событий –  $5,00\pm 0,83$  ммоль/л,  $p<0,01$ . Уровень триглицеридов и частота встречаемости гипертриглицеридемии также были выше у реципиентов с неблагоприятными кардиоваскулярными событиями – 1,70 (1,30-2,50) ммоль/л против 1,45 (1,08-1,80),  $p<0,01$  и 44,3% (n=35) против 27,8% (n=44),  $p<0,05$  соответственно, как и уровень липопротеинов низкой плотности и частота встречаемости их повышенного уровня в крови –  $2,97\pm 0,88$  ммоль/л против  $2,61\pm 0,69$  ммоль/л,  $p<0,01$  и 41,8% (n=33) против 25,9% (n=41),  $p<0,05$ .

### Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования установили, что для реципиентов трансплантата почки, у которых возникали неблагоприятные кардиоваскулярные события, в сравнении с реципиентами без послеоперационных кардиоваскулярных осложнений были характерны предшествующие большая частота встречаемости острого отторжения трансплантата, снижения скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, эритроцитоза и необходимости приема более трех антигипертензивных лекарственных средств, более высокий уровень мочевины в крови. Для липидограммы реципиентов трансплантата почки с последующими неблагоприятными кардиоваскулярными событиями были свойственны более высокие уровни общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности.

**Литература (references)**

1. Anemia and erythrocytosis after kidney transplantation and 5-year graft function and survival / A. Kolonko [et al.] // *Transplant Proc.* – 2009. – Vol. 41, № 8. – P. 3046–3051.
2. Malyszko, J. Anemia and erythrocytosis in patients after kidney transplantation / J. Malyszko, R. Oberbauer, B. Watschinger // *Transpl Int.* – 2012. – Vol. 25, № 10. – P. 1013–1023.
3. Office, standardized and 24-h ambulatory blood pressure and renal function loss in renal transplant patients / F. Mallamaci [et al.] // *J Hypertens.* – 2018. – Vol. 36, № 1. – P. 119–125.
4. Rao, N.N. Cardiovascular Disease After Kidney Transplant / N.N.Rao, P.T. Coates / *Semin Nephrol.* – 2018. – Vol. 38(3). – P. 291-297.
5. Smaliakova M.V., Mitkovskaya N.P., Kalachik O.V., Kartun L.V. Faktory kardiovaskulyarnogo riska u retsipiyentov transplantata pochki v rannem posleoperatsionnom periode. Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnyye riski [Cardiovascular risk factors in renal transplant recipients in the early postoperative period]. – 2019. – V.3, № 1. – P. 513-518.

**Автор, ответственный за переписку:**

Смолякова М.В. – ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Республика Беларусь. E-mail: m.smaliakova@gmail.com

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

Поступила 13.03.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 616.61-036.11-06:616.127-005.8:616.61-002.2-036

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.36 EDN: UMMTBG

**ЛИПОКАЛИН-2 КАК ПРЕДИКТОР ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОСЛЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК**© **Бранковская Е.Ю., Митьковская Н.П.***УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 220083, Минск, пр-т Дзержинского, 83**Резюме*

Исследование посвящено оценке прогностической значимости липокалина-2 в отношении развития хронической болезни почек у пациентов с острым крупноочаговым инфарктом миокарда после эпизода острого ишемического повреждения почек. В исследование включены 173 пациента с острым крупноочаговым инфарктом миокарда, из них у 111 пациентов развилось острое повреждение почек ишемического генеза, у 62 пациентов – нет. Через три месяца после инфаркта миокарда, осложненного острым повреждением почек, у 17,1% (n=19) пациентов была диагностирована хроническая болезнь почек. Установлено, что определение уровня липокалина-2 в моче у пациентов с инфарктом миокарда и острым повреждением почек позволит с высокой чувствительностью и специфичностью спрогнозировать развитие хронической болезни почек в постгоспитальном периоде.

*Ключевые слова:* инфаркт миокарда, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, липокалин-2

**LIPOCALIN-2 AS A PREDICTOR OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION FOLLOWING ACUTE KIDNEY INJURY**

Brankovskaya E.Yu., Mitkovskaya N.P.

*Belarusian State Medical University, Republic of Belarus, 83, Dzerzhinski Ave., Minsk, 220083,**Abstract*

The study assesses the prognostic significance of lipocalin-2 for the development of chronic kidney disease in patients with ST-elevation myocardial infarction following an episode of acute ischemic kidney injury. The study included 173 patients with acute ST-elevation myocardial infarction, out of which 111 patients developed acute ischemic kidney injury, 62 patients – did not. Three months after myocardial infarction complicated by acute kidney injury, 17.1% (n=19) of patients were diagnosed with chronic kidney disease. It was established that measuring of the level of lipocalin-2 in the urine of patients with myocardial infarction and acute kidney injury would allow predicting the development of chronic kidney disease in the post-hospitalization period with high sensitivity and specificity.

*Keywords:* myocardial infarction, acute renal injury, chronic kidney disease, lipocalin-2.

**Введение**

Ранее выявление и прогнозирование развития неблагоприятных синдромов и состояний является неотъемлемой частью современной медицины, открывающее перед клиницистом широкие профилактические и лечебные возможности. Много исследований посвящено поиску ранних биомаркеров острого повреждения почек (ОПП) у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ), что обусловлено низкой специфичностью и чувствительностью, а также поздним реагированием традиционных маркеров азотовыделительной функции почек. Липокалин-2 (NGAL), определенный в моче, по мнению многих исследователей является наиболее информативным ранним биомаркером ОПП у пациентов с ИМ [1,2,3,5]. В отношении значимости NGAL как предиктора хронической болезни почек (ХБП) у пациентов, перенесших эпизод ОПП,

исследования единичны и результаты их противоречивы, что и стало основанием для данной работы [4].

Цель исследования – оценка прогностической значимости определения уровня NGAL в моче в отношении развития ХБП у пациентов с острым крупноочаговым ИМ после эпизода ОПП ишемического генеза.

## Методика

В исследование было включено 173 пациента с острым крупноочаговым ИМ, течение которого осложнилось гемодинамическими нарушениями. Две группы исследования были сформированы с учетом функционального состояния почек. В основную группу было включено 111 пациентов, у которых на фоне ИМ развилось ОПП ишемического генеза, в группу сравнения – 62 пациента с крупноочаговым ИМ без нарушений почечной функции. Острое повреждение почек ишемического генеза диагностировалось при повышении уровня креатинина у пациентов с острым ИМ в первом анализе крови при поступлении в стационар  $\geq 1,5$  раз по сравнению с исходным уровнем на амбулаторном этапе при отсутствии ХБП и патологии мочевыделительной системы в анамнезе. Контроль уровня креатинина был выполнен через 90 дней от диагностированного ОПП – для выявления лиц, у которых развилась ХБП. Коронароангиография была выполнена всем включенным в исследование пациентам. Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась с помощью пакетов программ Statistica 10.0, Excel.

## Результаты исследования

Через три месяца после эпизода ОПП, осложнившего течение ИМ, ХБП была установлена у 17,1% (n=19) лиц. Проведен анализ возможности использования значений креатинина в сыворотке крови, определенных при поступлении в стационар, для прогнозирования развития ХБП в постгоспитальном периоде у пациентов с ИМ и ОПП. При сопоставлении уровней креатинина при поступлении в стационар в подгруппе пациентов с ИМ и ОПП, у которых развилась ХБП через три месяца и подгруппой пациентов, у которых ХБП не развилась, статистически значимых различий не установлено (137,67 нг/мл (125,47-182,60) против 126,27 (117,82-146,12) соответственно,  $p > 0,05$ ). При этом анализ среднегрупповых значений NGAL в моче, определенных при поступлении в стационар, в подгруппе пациентов с ИМ и ОПП, у которых через три месяца развилась ХБП, в сравнении с подгруппой обследуемых у которых ХБП не развилась, выявил значимо более высокие показатели в первой подгруппе – 131,0 нг/мл (108,0-148,0) против 92,25 нг/мл (88,25-97,25) соответственно,  $p < 0,001$ . Также было выявлено наличие прямой, высокой силы корреляционной связи между уровнем NGAL в моче, определенным при поступлении в стационар, и развитием ХБП через 3 месяца ( $r = 0,78$ ,  $p < 0,05$ ). Посредством логистической регрессии установлено, что при уровне NGAL в моче  $\geq 102,4$  нг/мл можно прогнозировать развитие ХБП через три месяца после эпизода ОПП у пациентов с ИМ с высокой чувствительностью (84,2%) и специфичностью (92,8%). С помощью ROC-анализа рассчитана  $AUC = 0,95 \pm 0,038$ ,  $p < 0,001$  (рисунок 1).

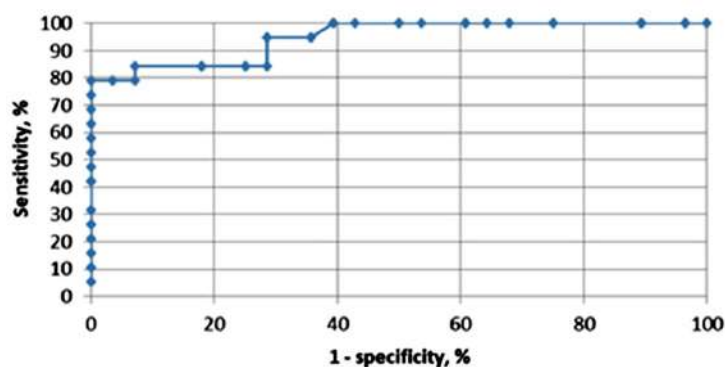


Рис. ROC-кривая для уровня NGAL в моче в отношении прогнозирования развития хронической болезни почек

## Заключение

У пациентов с крупноочаговым ИМ, осложненным ОПП, определение уровня NGAL в моче при поступлении в стационар позволяет спрогнозировать развитие ХБП в постгоспитальном периоде – при концентрации  $\geq 102,4$  нг/мл с чувствительностью (84,2%) и специфичностью (92,8%).

## Литература (references)

1. Бранковская Е.Ю. Клиническое значение определения уровня липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в моче у пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда и острым ишемическим повреждением почек / Е.Ю. Бранковская, Е.А. Григоренко, Т.В. Статкевич, Л.В. Картун, Е.В. Ходосовская, Н.П. Митьковская // Неотлож. кардиология и кардиоваскуляр. риски. – 2021. – Т.5, №2. – С. 1292–1297.
2. Merdler I. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for the Early Prediction of Acute Kidney Injury in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention / I. Merdler, K.L. Rozenfeld, D. Zahler, M. Shtark, I. Goldiner, I. Loewenstein, L. Fortis, A. Hochstadt, G. Keren, S. Banai, Y. Shacham // *Cardiorenal Med.* – 2020. – №10. – P. 154-161.
3. Rozenfeld K.L. Elevated Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for the Assessment of Structural versus Functional Renal Damage among ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients / K.L. Rozenfeld, D. Zahler, M. Shtark, I. Goldiner, G. Keren, S. Banai, Y. Shacham // *Blood Purif.* – 2020. – N49. – P. 560-566.
4. Silver S.A. Biomarkers to Predict CKD After Acute Kidney Injury: News or Noise? / S.A. Silver, S.Sawhney // *Am J Kidney Dis.* – 2022. – V.79, N5. – P. 620-622.
5. Zahler D. Predictive Value of Elevated Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) Levels for Assessment of Cardio-Renal Interactions among ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients / D. Zahler, I. Merdler, A. Banai, E. Shusterman, O. Feder, T. Itach, L. Robb, S. Banai, Y. Shacham // *J Clin Med.* – 2022. – V.11, N8. –P. 2162.

## Автор, ответственный за переписку:

*Митьковская Н.П.* – УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь. E-mail: Mitkovskaya1@mail.ru

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

Поступила 13.03.2023

Принята к печати 15.06.2023

УДК 608.2 : 616-08-06 : 616-006

DOI: 10.37903/vsgma.2023.2.37 EDN: UKKFAJ

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В КАРДИООНКОЛОГИИ

Конончук Н.Б.<sup>1,2</sup>, Козловская Н.А.<sup>3</sup>, Абрамович М.С.<sup>4</sup>, Удовиченко Е.С.<sup>1,5</sup>,  
Удовиченко А.А.<sup>1,6</sup>, Митьковская Н.П.<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
Республика Беларусь, Минск, 220083 пр. Держинского, 83

<sup>2</sup>Учреждение здравоохранения «Городская больница скорой медицинской помощи», Минск,  
Республика Беларусь

<sup>3</sup>Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр онкологии  
и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь

<sup>4</sup>Учреждение Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский  
институт прикладных проблем математики информатики», Минск, Республика Беларусь

<sup>5</sup>ООО Системы благодарности (сервис безналичных чаевых «нетмонет»), Москва, Россия

<sup>6</sup>ООО Яндекс, Москва, Россия

<sup>7</sup>Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь

### Резюме

В данной статье предложена прогностическая модель расчета фракции выброса по Симпсону при проведении полихимиотерапии с доxorубицином, которая стала основанием для разработки мобильного приложения по расчету данного показателя.

**Ключевые слова:** кардиотоксичность, фракция выброса, калькулятор

## APPLICATION OF INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN CARDIO-ONCOLOGY

Kononchuk N.B.<sup>1,2</sup>, Kozlouskaya N.A.<sup>3</sup>, Abramovich M.S.<sup>4</sup>, Udovichenko E.S.<sup>5</sup>,  
Udovichenko A.A.<sup>6</sup>, Mitkovskaya N.P.<sup>1,7</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinski Ave., Minsk, Republic of Belarus, 220083

<sup>2</sup>Minsk City Emergency Hospital, Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup>State Institution "N. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus", Minsk, Republic of Belarus

<sup>4</sup>Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

<sup>5</sup>LTD Gratitude systems (netmonet platform), Moscow, Russia

<sup>6</sup>LTD Yandex, Moscow, Russia

<sup>7</sup>Republican Scientific and Practical Center of Cardiology, Minsk, Republic of Belarus

### Abstract

A predictive model for calculating the Simpsons ejection fraction during polychemotherapy with doxorubicin was proposed in this article. It became the basis for the development of a mobile application for calculating this indicator.

**Keywords:** cardiotoxicity, ejection fraction, calculator

### Введение

В качестве компонента комплексного лечения рака молочной железы (РМЖ) применяют различные схемы полихимиотерапии (ПХТ) с антрациклинами, что позволяет снизить рецидивы онкологического заболевания и увеличить выживаемость пациентов. Однако применение данного класса цитостатиков приводит к развитию кардиотоксичности (КТ) с клиническими проявлениями систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) [1-4].

В связи с этим коллективом авторов предложена прогностическая модель расчета фракции выброса (ФВ) по Симпсону при проведении ПХТ с доксорубицином, которая стала основанием для разработки мобильного приложения по расчету данного показателя. Благодаря приложению, практикующие врачи смогут на основании исходных инструментальных и антропометрических данных предположить изменение ФВ по Симпсону и разработать индивидуальный план превентивных мероприятий по профилактике КТ.

Цель исследования – разработать мобильное приложение электронного статистического калькулятора по расчету фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по Симпсону при проведении противоопухолевой терапии, используя исходные антропометрические и инструментальные данные пациента.

## Методика

На базе онкологического маммологического отделения РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова с 2013 по 2020 год проведено обследование, включившее 55 женщин, страдающих РМЖ, получивших комплексное лечение: оперативное вмешательство, антрациклинсодержащие схемы ПХТ, по показаниям ЛТ.

У пациентов было проведено от 2 до 8 курсов антрациклинсодержащей ПХТ. Доза доксорубина составила 100,0 (80,0; 100,0) мг, суммарная - 405,0 (360,0; 520,0) мг, суммарная / ППТ - 240,3 (216,2; 291,4) мг/м<sup>2</sup>. Все пациенты перед включением в исследование проходили комплексное обследование сердечно-сосудистой системы (ССС): сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, лабораторно-инструментальное обследование. Инструментальная диагностика включала проведение электрокардиограммы, variability сердечного ритма (ВСР) при помощи программного обеспечения «Бриз» (РНПЦ «Кардиология»), эхокардиографию (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (УЗИ БЦА) общей сонной артерии (ОСА) с исследованием толщины комплекса интима-медиа (КИМ), определение эндотелий зависимой дилатации плечевой артерии, определяемое как процент изменения диаметра плечевой артерии (%d). Временные точки в исследовании для оценки структурно-функционального состояния ССС являлись: 1 – до начала ПХТ и 2 – после окончания специального лечения.

Статистическая обработка материала осуществлялась при помощи пакета прикладных программ Statistica 10.0, Microsoft Excel for Windows 8,1. Для описания количественных переменных использовали методы непараметрической статистики, данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (25; 75 перцентилей). Для прогнозирования ФВ по Симпсону после окончания лечения рака применяли множественную линейную регрессию. Отбор информативных признаков проводили с использованием пошагового регрессионного анализа.

## Результаты исследования

В результате проведенного исследования после окончания противоопухолевой терапии выявлено достоверное снижение показателей систолической функции ЛЖ – фракции укорочения с 41,0 (38,0; 45,0) до 38,0 (35,0;43,0) % ( $p<0,05$ ), ФВ по Тейнхольцу с 72,0 (69,0; 76,0) до 68,0 (64,0;73,0) % ( $p<0,05$ ), ФВ по Симпсону с 66,0 (62,0; 71,0) до 60,0 (57,0;66,0) % ( $p<0,05$ ).

С целью уточнения структурно-функционального состояния эндотелия проводили пробу с эндотелий зависимой вазодилатацией плечевой артерии и УЗИ БЦА с оценкой толщины КИМ. В результате исследования значимой динамики толщины КИМ не выявили. Однако отмечалось достоверное снижение диаметра плечевой артерии после проведения постокклюзионной пробы (%d) с 12,5 (11,0;16,0) до 9,0 (6,0;12,0) ( $p<0,05$ ), указывающее на наличие эндотелиальной дисфункции после окончания противоопухолевой терапии.

Для изучения влияния методов лечения РМЖ на состояние вегетативной нервной системы проводили исследование ВСР в динамике. Выявили достоверное увеличение индекса вагосимпатического взаимодействия LF/HF (отношение низкочастотного (LF) и высокочастотного (HF) компонентов с 0,8 (0,7; 1,0) по 1,05 (0,8;1,2) ( $p<0,05$ ).

При помощи пошагового регрессионного анализа было отобрано 7 наиболее информативных признаков: суммарная доза доксорубина (Сумм.д), рассчитанная на площадь поверхности тела (ППТ) (Сумм.д/ППТ), исходные показатели скорости транстрикуспидального кровотока (Е тк), КИМ ОСА слева, LF, %d, диаметр ствола легочной артерии (d ЛА), скорость циркулярного укорочения миокарда (Vcf), рассчитанного по формуле  $Vcf = (\text{конечно-диастолический размер (КДР)} - \text{конечно-систолический размер (КСР)}) / \text{КДР} \times \text{период изгнания ЛЖ (dt)}$ . Все отобранные признаки являлись статистически значимыми. Таким образом, стандартизованное уравнение регрессии было представлено в следующем виде:

$$Y = b_0 - b_1X_1 + b_2X_2 - b_3X_3 - b_4X_4 - b_5X_5 + b_6X_6 - b_7X_7,$$

где  $b_0 = 94,4207$ ;  $b_1 = -0,0334$ ;  $b_2 = 15,0253$ ;  $b_3 = -17,6947$ ;  $b_4 = -7,8605$ ;  $b_5 = -0,0091$ ;  $b_6 = 0,4092$ ;  $b_7 = -0,5172$ ; Y – ФВс после лечения;  $X_1$  – Сумм.д/ППТ;  $X_2$  – Е тк;  $X_3$  – КИМ ОСА слева;  $X_4$  – Vcf;  $X_5$  – LF;  $X_6$  – %d;  $X_7$  – d ЛА

Построенная модель обладала высокой прогностической способностью, о чем свидетельствовал полученный коэффициент множественной детерминации, равный 0,90.

С целью упрощения использования в клинической практике представленной модели было разработано мобильное приложение для операционной системы Android версий 6,0 и выше электронного статистического калькулятора расчета ФВ по Симпсону на фоне ХТ с доксорубином при лечении РМЖ. Для улучшения зрительного восприятия и удобства введения значений в ячейки введены аббревиатуры, при нажатии на которые сверху калькулятора всплывает окно с расшифровкой данного показателя (рис. 1).

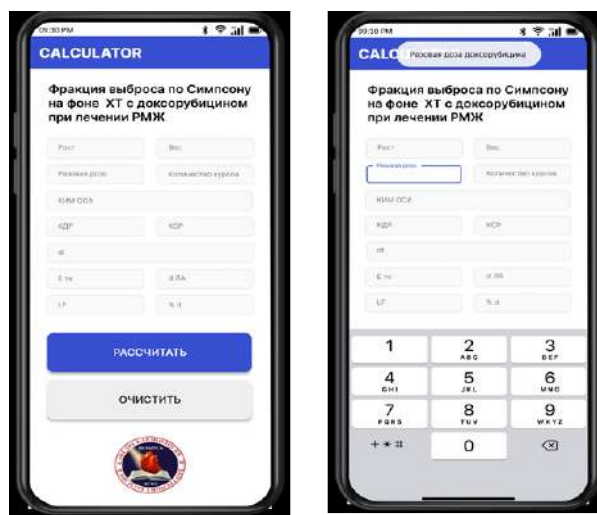


Рис. 1. Электронный статистический калькулятор «Калькулятор расчета фракции выброса по Симпсону на фоне химиотерапии с доксорубином при лечении РМЖ». Слева – исходный дизайн, Справа – с представлением окна с расшифровкой необходимого показателя

### Пример выполнения

Пациентка Р., у которой выявлен РМЖ T4N3M1 и запланировано неадьювантная ПХТ по схеме АС (доксорубин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфан 600 мг/м<sup>2</sup>) от 2-6 курсов, в зависимости от клинической эффективности, с последующим оперативным вмешательством. Исходные данные пациентки: рост – 159 см, вес – 69 кг, КИМ ОСА – 0,8 мм, %d – 13,5 %; КДР – 46 мм, КСР – 30 мм, d ЛА – 17 мм, Е тк – 0,4 м/с, dt – 233 мс., LF – 390,4 мс<sup>2</sup>/Гц.



При введении данных в ячейки соответствующих значений и нажатии кнопки «Рассчитать» появляется окно со значением предполагаемой ФВ по Симпсону после заданного количества курсов доксорубидина (рис. 2).

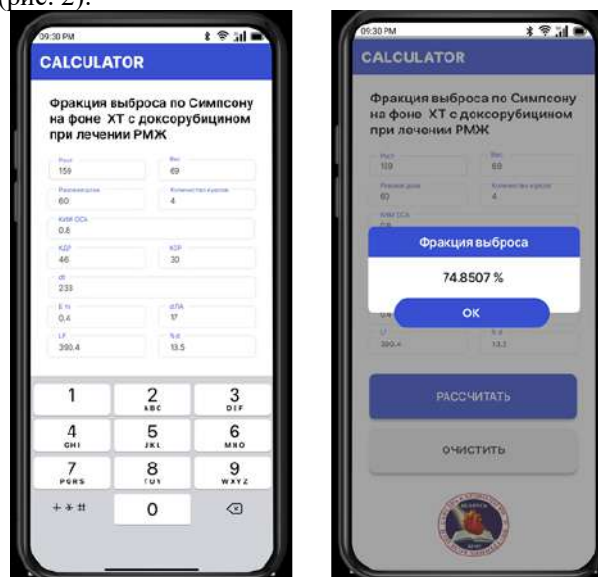


Рис. 2. Электронный статистический калькулятор «Калькулятор расчета фракции выброса по Симпсону на фоне химиотерапии с доксорубицином при лечении РМЖ», пример выполнения

## Вывод

Разработанное мобильное приложение позволит врачам различных специальностей заблаговременно на этапе планирования противоопухолевой терапии предсказать ФВ по Симпсону при проведении заданного количества курсов с доксорубицином, что может быть дополнительным критерием для решения вопроса о своевременном назначении кардиотропной терапии.

## Литература (references)

1. Bohdan M. Cancer Therapy-Related Cardiovascular Complications in Clinical Practice: Current Perspectives / M. Bohdan, A. Kowalczyk, A. Mickiewicz, M. Gruchała, E. Lewicka // J Clin Med. – 2021. – V.10, N8. <https://doi.org/10.3390/jcm10081647>.
2. Lyon A.R. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC) / A.R. Lyon [et all] // E.H.J. – V.43, N1. – P. 4229-4361, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
3. Varghese S. S. Exercise to Reduce Anthracycline-Mediated Cardiovascular Complications in Breast Cancer Survivors / S. S. Varghese, W. J. Johnston, C. R. Eekhoudt, M. R. Keats, D. S. Jassal, S. A. Grandy // Curr/ Oncol. – 2021. – V.28, N5. – P. 4139 – 4156.
4. Cardinale D. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial / D. Cardinale [et all] // Eur. J. Cancer. – 2018. – V.94. – P. 126-137.

**Автор, ответственный за переписку:**

*Митьковская Н.П.* – УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь. E-mail: Mitkovskaya1@mail.ru

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

Поступила 13.03.2023

Принята к печати 15.06.2023