

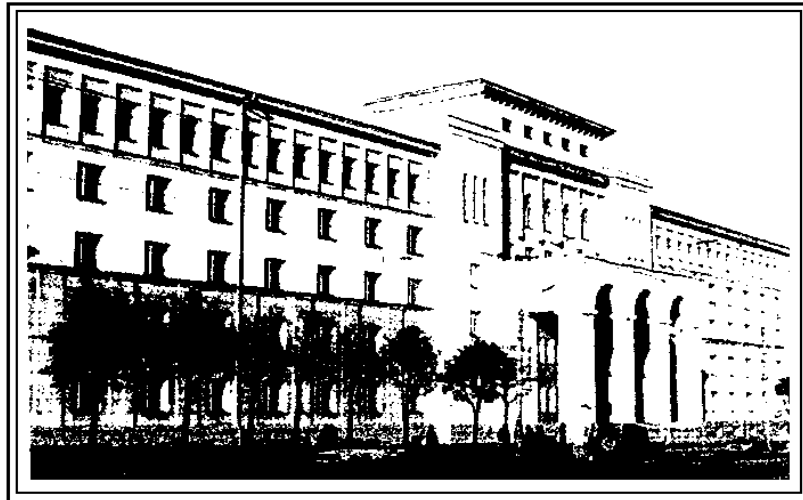
ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 23, №3*

2024





**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
2024, Т.23, №3**

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

**Учредитель**

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

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

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

ISSN 2225-6016

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

(Распоряжение Минобрнауки России от 28.12.2018 г. №90)

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

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

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

**Адрес редакции и издателя**

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 20.09.2024 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. Очкуренко, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, проф. (РФ, Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, проф. (РФ, Москва); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, проф. (Республика Беларусь, Минск); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, проф. (Украина, Харьков); И.А. Платонов, докт. мед. наук, проф. (РФ, Смоленск); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, проф. (РФ, Москва); В.Н. 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

- Дмитриев И.В., Игнатова Н.Б., Моисеев С.Д., Абросимов С.Ю. Некоторые вопросы взаимоотношений коронавирусной и бактериальных инфекций на примере случая летального исхода у ребенка 5
- Миронова К.А., Бакурова Е.М. Возраст-ассоциированные изменения активности ферментов обмена глюкозы и аденозина 16
- Шабанов П.Д., Кожурин М.В., Зарубина И.В. Антигипоксические эффекты 2-этилтиобензимидазола и комплекса солей янтарной кислоты у предварительно тренированных к гипоксии крыс при остром кислородном голодании 23
- Любимов А.В., Ефимов С.В., Тарактеев А.С., Быкова Д.Д., Трандина А.Е., Погожая Е.А. Потенциальный маркер хронического болевого стресса 33
- Ляшев А.Ю., Маль Г.С. Влияние даларгина на фагоцитарную активность нейтрофилов при экспериментальном язвенном колите у мышей 40

#### ОБЗОРЫ

- Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакологическая нейропротекция при ишемических поражениях головного мозга (часть 3. Обоснование выбора и фармакодинамика средств для блокады ишемических каскадов) 47

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Шадрина Н.Е., Акимова А.А., Карякина В.С., Хазова Т.В., Ильюшина И.В., Вольская О.С., Тучков И.А., Горбачёва Е.М., Слончакова Д.М., Честных В.А., Галкина И.П., Дехнич Н.Н., Пунин А.А. Реальная практика диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с бронхиальной астмой в амбулаторных условиях 61
- Марьин Г.Г., Медведева Е.А., Плоскирева А.А. Особенности течения новой коронавирусной инфекции в остром и периоде реконвалесценции у медицинских работников 67
- Дельмаева Х.С., Мухина Н.В., Комарова И.С., Рачина С.А., Тарькина Е.В., Белова И.В., Келигова А.А., Яндиева Р.А., Сагова А.А. Оценка психоневрологического статуса у пациентов с COVID-19 на момент выписки из стационара, через 3 и 6 месяцев после выписки 78
- Жельветро К.С., Царёва В.М., Коржаков И.И. Первый опыт в Смоленской областной клинической больнице применения препарата рефралон 88
- Сулейманова С.В., Байгишиева А.А., Каримова А.М., Маммаев С.Н. Клинический случай взаимодействия варфарина с левофлоксацином у пациентки с коморбидной патологией 98
- Соколовская В.В., Литвинова А.А., Жилина Е.А., Крикова А.В., Козлов Р.С. Влияние SARS-COV-2 на течение стрептококковой инфекцией у детей Смоленской области. Демонстрация клинического случая 105
- Отто Н.Ю., Безрукова Д.А., Джумагазиев А.А., Безруков Т.Д. Патология органов зрения у детей с ожирением: проблема или симптом? 112
- Куршин А.А., Торпанов Б.Р., Ситников А.Р. Метастаз рака лёгкого в седалищный нерв 117

## CONTENTS

### MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

#### ORIGINAL ARTICLES

- Dmitriev I.V., Ignatova N.B., Moiseenkova S.D., Abrosimov S.Yu. Some issues of the relationship between coronavirus and bacterial infections on the example of a fatal case in a child 5
- Mironova K.A., Bakurova E.M. Age-associated changes in the activity of glucose and adenosine metabolism enzymes 16
- Shabanov P.D., Kozhurin M.V., Zarubina I.V. Antihypoxic effects of 2-ethylthiobenzimidazole and a complex of succinic acid salts in rats pre-trained to hypoxia with acute oxygen starvation 23
- Lyubimov A.V., Efimov A.V., Tarakhteev A.S., Bykova D.D., Trandina A.E., Pogozhaya E.A. Potential marker of chronic pain stress 33
- Liashev A.Yu., Mal G.S. Effect of dalargin on phagocytic activity of neutrophils in the experimental ulcerative colitis in mice 40

#### REVIEWS

- Novikov V.E., Pozhilova E.V. Pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions (part 3. Justification of the choice and pharmacodynamics of drugs for blockade of ischemic cascades) 47

### CLINICAL MEDICINE

#### ORIGINAL ARTICLES

- Shadrina N.E., Akimova A.A., Karyakina V.S., Khazova T.V., Ilyushina I.V., Volskaya O.S., Tuchkov I.A., Gorbacheva E.M., Slonchakova D.M., Chestnyh V.A., Galkina I.P., Dehnich N.N., Punin A.A. Real practice of diagnosing gastroesophageal reflux disease in patients with bronchial asthma on an outpatient basis 61
- Maryin G.G., Medvedeva E.A., Ploskireva A.A. Features of the course of new coronavirus infection in acute and recovery period in medical workers 67
- Delmaeva Kh.S., Mukhina N.V., Komarova I.S., Rachina S.A., Tarykina E.V., Belova I.V., Keligova A.A., Yandieva R.A., Sagova A.A. Assessment of neuropsychiatric status in patients with COVID-19 at the time of discharge from hospital, 3 and 6 months after discharge 78
- Zhelvetro K.S., Tsareva V.M., Korzhakov I.I. First experience in the Smolensk regional clinical hospital of using the drug refralon 88
- Suleymanova S.V., Baigishieva A.A., Karimova A.M., Mamaev S.N. Clinical case of interaction of warfarin with levofloxacin in a patient with comorbid pathology 98
- Sokolovskaya V.V., Litvinova A.A., Zhilina E.A., Krikova A.V., Kozlov R.S. Effect of SARS-COV-2 on the course of streptococcal infection in children of the Smolensk region. Demonstration of a clinical case 105
- Otto N.Yu., Bezrukova D.A., Dzhumagaziev A.A., Bezrukov T.D. Pathology of vision in children with obesity: problem or symptom? 112
- Kurshin A.A., Torpanov B.R., Sitnikov A.R. Lung cancer metastasis to the sciatic nerve 117

Мешков Н.А., Куликова Т.А., Солодкий В.А., Вальцева Е.А. Цереброваскулярные последствия радиационного воздействия при внешнем локальном и тотальном облучении

Мамадалиев Д.М., Сидоров В.В. Контроль эффективности хирургической реваскуляризации при коронарном шунтировании у пациентов с ишемической болезнью сердца методом прямой оценки микроциркуляции крови миокарда

Назаренко А.Г., Крупаткин А.И., Кулешов А.А., Милица И.М., Ветрилэ М.С., Лисянский И.Н., Макаров С.Н. Нейро-микроциркуляторные взаимосвязи пациентов с кифотическими и сколиотическими деформациями позвоночника, ассоциированными с компрессией спинного мозга

Дгебуадзе Г., Шумский А.А., Крылов С.В., Мацакян А.М. Возможности применения робот-ассистированных методов при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава

Оточкин В.В., Розенгауз Е.В., Исабекова А.Э., Ким А.Н. Роль диффузионно-взвешенных изображений при проведении магнитно-резонансной энтерографии

#### ОБЗОРЫ

Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Можжухина И.Н. Генетические предикторы и генотип-ориентированная терапия фибрилляции предсердий

Бабков Б.Д., Айрапетов Г.А., Сердобинцев М.С. Первичное эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентов с ВИЧ-инфекцией

Пасечник Л.В., Волкова Е.Н., Кубышкина А.В. Оценка состояния гемостаза у новорожденных детей: старый метод – новые возможности

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ковязина Н.А., Николаева А.М. Разработка состава пленок Секстафаг® пиобактериофаг поливалентный на основе метода многокритериальной оптимизации

Поздняков Д.И., Сергеева Е.О., Юртаева Е.А., Айрапетова А.Ю., Компанцев Д.В., Петрова А.Л. Изучение антибактериального и ранозаживляющего действия нового порошка наружного применения

Дьякова Н.А. Изучение трансредового перехода по цепи «почва – лекарственное растительное сырье – водные извлечения» эссенциальных микроэлементов

Ильина М.Б., Сергунова Е.В. Изучение минерального и аминокислотного состава листьев ежевики сизой (*Rubus Caesius* L.)

Макарова А.Р., Власенко М.Ю., Землянская И.В., Яницкая А.В. Фармакогностический анализ сырья гармалы обыкновенной (*Peganum harmala*), собранной в ахтубинском районе Астраханской области

Дунилин А.Д., Тринева О.В., Ковалева Т.Ю. Разработка и валидация методики определения флавоноидов в цветках каштана конского различных регионов произрастания

Кашина Е.В., Мезенцева Е.С. Разработка модели правовой компетентности специалиста аптечной организации

#### ЮБИЛЕИ

Покусаева В.Н. Кафедра акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики – поступательное движение по заданному ранее вектору

123 Meshkov N.A., Kulikova T.A., Solodkiy V.A., Valtseva E.A. Cerebrovascular consequences of exposure to external radiation as a result of local and total body irradiation

132 Mamadaliev D.M., Sidorov V.V. Verification of the surgical revascularization quality during coronary bypass surgery in patients with coronary artery disease by direct assessment of myocardial blood microcirculation

141 Nazarenko A.G., Krupatkin A.I., Kuleshov A.A., Milita I.M., Vetrile M.S., Lisyansky I.N., Makarov S.N. Neuro-microcirculatory interrelationships in patients with kyphoscoliosis associated with neurological deficits

149 Dgebuadze G., Shumsky A.A., Krylov S.V., Matsakyan A.M. Possibilities of applying robot-assisted methods in primary hip endoprosthetics

154 Otochkin V.V., Rosengauz E.V., Isabekova A.E., Kim A.N. Role of diffusion-weighted images in performing mr-enterography

#### REVIEWS

161 Iskenderov B.G., Lokhina T.V., Mozhzhukhina I.N. Genetic predictors and genotype-based therapy for atrial fibrillation

171 Babkov B.D., Airapetov G.A., Serdobintsev M.S. Primary HIP replacement in patients with HIV infection

178 Pasechnik L.V., Volkova E.N., Kubyshkina A.V. Assessment of hemostasis in newborn children: old method – new features

#### PHARMACEUTICAL SCIENCES ORIGINAL ARTICLES

185 Kovyazina N.A., Nikolaeva A.M. Development of Sextaphag® pyobacteriophage polyvalent films composition based on multicriteria optimization method

193 Pozdnyakov D.I., Sergeeva E.O., Yurtaeva E.A., Airapetova A.Yu., Kompantsev D.V., Petrova A.L. Study of antibacterial and wound healing effects of new external product (powder)

201 Dyakova N.A. Study of tracrade transition along the chain "soil - herbal medicinal raw materials - water extraction" of essential trace elements

208 Ilina M.B., Sergunova E.V. Study of the mineral and amino acid composition of the leaves of the european dewberry (*Rubus Caesius* L.)

216 Makarova A.R., Vlasenko M.Yu., Zemlyanskaya I.V., Yanitskaya A.V. Pharmacognostic analysis of peganum harmala raw materials collected in the lower volga region population

224 Dunilin A.D., Trineva O.V., Kovaleva T.Yu. Development and validation of a methodology for the determination of flavonoids in horse chestnut flowers of various growing regions

235 Kashina E.V., Mezentseva E.S. Creation of a model of legal competence of a pharmacy organization

#### ANNIVERSARIES

243 Pokusaeva V.N. Department of obstetrics and gynecology with a course of prenatal diagnostics - forward movement along a given vector



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

УДК 616.94-578.834.1

3.3.2 Патологическая анатомия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.1 EDN: ATPBLK

**НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ КОРОНАВИРУСНОЙ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ПРИМЕРЕ СЛУЧАЯ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У РЕБЕНКА**© **Дмитриев И.В.<sup>1,2</sup>, Игнатова Н.Б.<sup>1</sup>, Моисеенкова С.Д.<sup>1</sup>, Абросимов С.Ю.<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Смоленский областной институт патологии Россия, 214018, Смоленск, проспект Гагарина, 27<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

**Цель.** Изучить особенности клинического течения и морфологические проявления у лечившегося амбулаторно и скончавшегося в стационаре ребенка с положительным тестом на COVID-19 и сепсисом. Выявить факторы, способствующие развитию и прогрессированию данного заболевания.

**Методика.** Проанализированы данные медицинской документации случая летального исхода ребенка, имеющего положительный ПЦР-тест на COVID-19 и сепсис. Изучены опубликованные данные отечественных и зарубежных источников по детям больным коронавирусной инфекцией, в том числе с наличием у них бактериальных инфекций. При анализе особое внимание уделено детскому мультисистемному воспалительному синдрому, связанному с COVID-19.

**Результаты.** Мальчик 6 лет 8 месяцев за месяц до госпитализации перенес ОРВИ («болело горло»). Лечился амбулаторно 2 недели, затем посещал 10 дней детский сад. За двое суток до госпитализации «покраснели» глаза, чихал, был «заложен» нос. За 10 часов до госпитализации была неоднократная рвота, слабость. После осмотра в приемном отделении районной ЦРБ с рекомендациями по лечению отправлен домой. За 4 часа до госпитализации температура 37,7 гр.С, рвота. Из ЦРБ направлен в ОГБУЗ «КБ 1» г. Смоленска, куда поступил в 21-35 ч. Осмотрен, состояние средней степени тяжести; в сознании, контактен, ориентирован. Начаты лечебно-диагностические мероприятия. В 22-05 потерял сознание. В 22-10 начаты реанимационные мероприятия. в 22-40 мин. констатирована смерть. Прижизненный мазок из ротоглотки на РНК SARS/COVID-19 – отрицателен. В секционном материале выявлено воспаление во многих органах и тканях; обнаружены РНК SARS/COVID-19 и рост бактерий.

**Заключение.** Особенностью представленного клинического случая следует считать выраженное прогрессирование патологии в последние сутки жизни ребенка с резкой декомпенсацией. Отсутствие четко выраженных клинических симптомов за поражение дыхательной, сердечно-сосудистой и ряда других систем наряду с жалобами на неоднократную рвоту не позволяли однозначно определить диагноз ребенка. Даже макроскопическая картина изменений органов на аутопсии не сразу позволила определенно трактовать полученные результаты. Верификации диагноза в значительной степени способствовали результаты дополнительных методов исследования (гистологическое, бактериологическое, ПЦР). Представленные результаты позволяют несколько по-иному взглянуть на патологические процессы, развивающиеся у детей с коронавирусной инфекцией, и в том числе детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19. Эта патология своего рода, являющаяся «патологией в патологии», вероятно может протекать атипично. Представленные данные могут помочь своевременно и обоснованно принимать решения по коррекции диагностики и лечения подобных пациентов в клинической практике. Оставшиеся нерешенными вопросы позволяют определить возможные направления дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** COVID-19, детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, сепсис, синдром Кавасаки



## SOME ISSUES OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CORONAVIRUS AND BACTERIAL INFECTIONS ON THE EXAMPLE OF A FATAL CASE IN A CHILD

Dmitriev I.V.<sup>1,2</sup>, Ignatova N.B.<sup>1</sup>, Moiseenkova S.D.<sup>1</sup>, Abrosimov S.Yu.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarina Av., 214018, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** To study the features of the clinical course and morphological manifestations in a child who was treated on an outpatient basis and died in a hospital with a positive test for COVID-19 and sepsis. To identify the factors contributing to the development and progression of this disease.

**Methods.** The data of the medical documentation of the fatal case of a child with a positive PCR test for COVID-19 and sepsis were analyzed. The published data from domestic and foreign sources on children with coronavirus infection, including those with bacterial infections, were studied. In the analysis, special attention is paid to the pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19.

**Results.** A boy of 6 years and 8 months suffered from acute respiratory viral infection ("sore throat") a month before hospitalization. He was treated on an outpatient basis for 2 weeks, then attended kindergarten for 10 days. Two days before hospitalization, his eyes turned red, he sneezed, and his nose was "stuffy". 10 hours before hospitalization, there was repeated vomiting and weakness. After an examination at the reception department of the district hospital with recommendations for treatment, he was sent home. 4 hours before hospitalization, the temperature was 37.7 g C, and vomiting was noted. He was sent from the CRH to the OGBUZ "KB 1" in Smolensk, where he was admitted at 21:35. On examination: condition of moderate severity; conscious, in contact, oriented. Therapeutic and diagnostic measures were initiated. At 22:05 he lost consciousness. Resuscitation measures were started at 22:10. Death was registered at 22:40. A lifetime oropharyngeal smear on SARS/COVID-19 RNA was negative. The sectional material revealed inflammation in many organs and tissues; SARS/COVID-19 RNA and bacterial growth were detected.

**Conclusions.** A feature of the presented clinical case should be considered a marked progression of the pathology in the last day of the child's life with a sharp decompensation. The absence of clearly expressed clinical symptoms due to damage to the respiratory, cardiovascular and a number of other systems, along with complaints of repeated vomiting, did not allow to unambiguously determine the diagnosis of the child. Even the macroscopic picture of organ changes at the autopsy did not immediately allow for a definite interpretation of the results obtained. The results of additional research methods (histological, bacteriological, PCR) significantly contributed to the verification of the diagnosis. The results presented above allow us to take a slightly different look at the pathological processes developing in children with coronavirus infection, including children's multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. This kind of pathology, which is a "pathology in pathology", can probably occur atypically. The presented data can help in clinical practice to make timely and reasonable decisions on the correction of diagnosis and treatment of such patients. The remaining unresolved issues allow us to determine possible directions for further research.

*Keywords:* COVID-19, pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19, sepsis, Kawasaki syndrome

**Введение**

С учетом неутешительных прогнозов по прогрессированию инфекционных заболеваний одним из ведущих направлений выживания человека на этой планете становится его способность адаптироваться к воздействию различных факторов, одним из которых являются микроорганизмы. Например, вирусы могут убить человека и сами, но нередко они привлекают себе на помощь бактерии и грибы, проявляя при этом эффект синергии. За длительный период эволюции сформировались факторы, которые при вирусной инфекции способствуют бактериальной колонизации. Вот некоторые из них: 1) повреждение слизистых оболочек ферментами вирусов и бактерий; 2) после проникновения вируса в клетки усиливается адгезия на них бактерий; 3) вирусы повреждают цилиарный эпителий, затрудняя удаление бактерий из дыхательных путей; 4) при вирусной инфекции снижается и количество, и активность нейтрофилов, макрофагов относительно их действия на бактерии и т.д. Последняя эпидемия коронавирусной инфекции не только подтвердила эти положения, но и высветила ряд новых проблем не только у взрослых, но и у детей.

Имеющиеся на сегодняшний день данные о течении COVID-19 у детей говорят о том, что у большинства из них инфекция протекала бессимптомно или со скудными клиническими проявлениями. Обычно госпитализация была необходима 10% детей, из них тяжелое течение болезни отмечалось у 1% пациентов [1]. Однако при тяжелом течении заболевания COVID-19 летальность достигала 26,6% [2]. Прогноз заболевания ухудшали как хроническая, тяжело протекающая патология (сахарный диабет, артериальная гипертензия, заболевания внутренних органов, пороки развития, иммунодефициты, ожирение), так и коинфекция вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом и другими патогенными микроорганизмами.

Цель исследования – изучить особенности клинического течения и морфологические проявления у лечившегося амбулаторно и скончавшегося в стационаре ребенка с положительным тестом на COVID-19 и сепсисом. Выявить факторы, способствующие развитию и прогрессированию данного заболевания.

## Методика

Проанализированы данные медицинской документации случая летального исхода ребенка, имеющего положительный ПЦР-тест на COVID-19. Изучены опубликованные данные отечественных и зарубежных источников по детям больным коронавирусной инфекцией, в том числе с наличием у них бактериальных инфекций. Особое внимание уделено детскому мультисистемному воспалительному синдрому, связанному с COVID-19 (ДМВС).

## Описание клинического случая

Больной К., 6 лет 8 мес., мальчик, проживавший в одном из районов Смоленской области. Из анамнеза: родился в срок с массой более 3000 гр. В детском саду с 2-х лет. Около 3-х лет амбулаторно был у невролога ОГБУЗ «СОДКБ» по поводу задержки речевого развития. ОРВИ болел около 3 раз в год. Около 1 месяца назад заболел ОРВИ (болело горло). Лечился амбулаторно около 2-х недель, затем посещал около 10 дней детский сад. За два дня до госпитализации «покраснели» глаза, чихал, был «заложен» нос. В день госпитализации около 12 часов была рвота, ребенок вялый. Обратились в приемное отделение районной ЦРБ. С рекомендациями по лечению отправлен домой. К вечеру (около 18 часов) поднялась температура примерно 37,7°C; рвота. Повторно обратились в ЦРБ (в приемное отделение): ребенок болен с 10-00 ч., появилась слабость, неоднократно рвота. В 13-30 ч. обратились в санпропускник с жалобами на тошноту, слабость, пьет неохотно. Объективно: кожные покровы бледные, язык суховат, зев гиперемирован, ЧДД 24/мин., пульс 106/мин. В легких хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, живот мягкий б/б при пальпации. Введен церукал в/м, даны рекомендации по лечению амбулаторно. При повторном обращении ребенок отправлен на госпитализацию в инф. отд. ОГБУЗ «КБ 1» г. Смоленска. В анализе крови из ЦРБ: эритроциты –  $5,22 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин – 134 г/л, лейкоциты  $21,6 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоциты –  $287 \times 10^9/\text{л}$ .

Данные медицинской карты стационарного пациента: поступил 22.10.2022 г. в 21-35 ч. в инфекционное отделение ОГБУЗ «КБ 1» г. Смоленска с диагнозом: Ротавирусная инфекция? Средней степени тяжести. Отравление неясной этиологии. Жалобы на повышение температуры до 37,8°C, рвоту 5 раз, снижение аппетита, малопродуктивный кашель. Состояние средней степени тяжести, в сознании, контактен, ориентирован. На осмотр реагирует адекватно. Температура 37,8°C. Кожные покровы бледные, влажные, чистые от сыпи. Дыхание через нос умеренно затруднено, скудное слизистое отделяемое. В зеве гиперемия небных дужек, задней стенки глотки. Пальпируются множественные шейные, подмышечные, паховые л/у, б/б, не спаянные с окружающими тканями. В легких дыхание жесткое, единичные влажные хрипы по задней поверхности, ЧДД = 24/мин. Тоны сердца звучные ритмичные, систолический шум на верхушке сердца, ЧСС = 102/мин., АД = 95/65 мм рт.ст. Живот доступен глубокой пальпации, мягкий, б/б. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,0 см. Селезенка +1,5 см. Стула на момент осмотра нет. Мочится, со слов, достаточно. Диагноз при поступлении: Острый инфекционный гастрит? средней степени тяжести. ОРЗ, средней степени тяжести. Ринофарингоbronхит. Доставлен в отделение в 22-00. В 22-05 состояние с резкой отрицательной динамикой: ребенок в палате на глазах у матери закашлялся с позывами на рвоту, наклонился, потерял сознание, кожные покровы с синюшным оттенком, гипертонус конечностей, не реагирует на внешние раздражители, остановка дыхания. Незамедлительно доставлен в реанимационное отделение в сопровождении матери и мед. персонала. В 22-10 начаты реанимационные мероприятия. В течении 30 минут реанимационные мероприятия не эффективны, в 22-40 констатирована смерть.

Мазок из ротоглотки: РНК SARS/COVID-19 не обнаружено. Заключительный клинический диагноз: Основной: Сепсис, острое течение, септицемия. Осложнения: ИТШ (Инфекционно-токсический шок). Сопутствующие: ВПС (Врождённый порок сердца). Задержка речевого развития. Фоновое: ИДС (иммунодефицитное состояние)?

Данные протокола патологоанатомического вскрытия: рост 120, масса тела 21 кг. Кожные покровы не изменены, бледноватые. Полость черепа: мягкая мозговая оболочка слегка утолщена, тускловатая, с резко инъецированными сосудами, отечная, борозды немного сглажены; паутинная – тонкая; твердая – белесовато-серая, блестящая. Вещество головного мозга мягко-эластичное, серо-розовое, с четким разделением на серое и белое вещество, поверхность ножа прилипает к поверхности разреза. На задней поверхности полушарий мозжечка просматривается полукруглая борозда вдавления. Сердце дряблое 7,8×6,5×5,5 см, массой 95 гр. (в норме 110 гр.). В полости правого желудочка добавочные поперечные и косые хорды. Эндокард красновато-серый, с единичными петехиальными кровоизлияниями. Миокард красновато-коричневый. Клапаны сердца гладкие, тонкие, блестящие. Венечные артерии темно-красные. Небные миндалины мягко-эластичной консистенции, красноватого цвета. Надгортанник тусклый. Слизистая оболочка трахеи и бронхов серовато-красноватая, тусклая, набухшая. В просвете главных бронхов, больше в области корней, густые желтовато-зеленоватые массы. Легкие незначительно неравномерно уплотнены, плевральные листки серые, гладкие, тусклые, поверхность легких неравномерного цвета, с западающими и выступающими участками красновато-синюшного и розовато-серого цвета. Изменения больше справа. Ткань легких на разрезе тусклая, слегка зернистая, темно-красного цвета, при сдавлении стекает темно-красная жидкость. Паратрахеальные лимфоузлы размерами от 0,5×0,5 см до 0,8×0,3 см, бифуркационные размерами справа 2,5×2,0×0,5 см, слева 1,5×0,6×0,3 см; все на разрезе красно-синюшные, мягко-эластичные. Органы пищеварения. Слизистая желудка оболочка белесовато-серая, тусклая, складчатая. Тонкая кишка снаружи тусклая, серовато-красноватого цвета, в просвете желтоватое жидковатое содержимое со слизью, слизистая оболочка тусклая, складчатость сглажена. Толстая кишка – тусклая, белесовато-серая, слизистая оболочка складчатая, в просвете небольшое количество каловых масс коричневатобуроватого цвета. Печень массой 580 гр. (в норме 670 гр.), эластичная гладкая, коричневатожелтоватого цвета, тускловатая. Почки массой 110 гр. (в норме 120 гр.), эластичные; граница между слоями стерта, кора слегка расширена, бледнее пирамид. Селезенка 9,5×6,4×2,3 см, массой 72 гр. (в норме 63 гр.), дрябловатая, на разрезе красновато-вишневого цвета, соскоб – умеренный. Лимфатические узлы брыжейки множественные, диаметром от 0,3 до 0,6 см, мягко-эластичные, на разрезе серовато-розоватые. Надпочечники массой 8 гр. (в норме 8 гр), на разрезе – корковый слой желтоватого цвета, мозговой – темно-красного цвета. Вилочковая железа увеличена в размерах и массе, серо-розового цвета, размерами 6,5×5,0×1,0 см, массой 37 гр. (в норме 26 гр.).

Данные гистологического исследования: Легкие: двусторонняя мелкоочаговая серозно-десквамативная с выраженным интерстициальным компонентом пневмония. Множественные очаговые кровоизлияния в просвет альвеол легких, межальвеолярные перегородки, в перибронхиальные ткани. Ателектазы, дистелектазы, очаги острой эмфиземы в легких. Эритроцитарные тромбы в сосудах микроциркуляторного русла. Главные бронхи: продуктивно-альтеративный трахеобронхит. Надгортанник: эпиглотит с микроэрозированием. Лимфоузлы (паратрахеальные, бифуркационные): реактивная гиперплазия. Головной мозг: выраженный перичеллюлярный, периваскулярный отек и набухание головного мозга. Острое венозное полнокровие. Кальцинаты в мягкой мозговой оболочке, сосудистом сплетении боковых желудочков и ткани головного мозга. Склерозирование и повышенный цитоз в мягкой мозговой оболочке. Периваскулярные кровоизлияния в субэпендимарной зоне головного мозга, эритроцитарные тромбы в сосудах. Печень: очаговый гепатит. Выраженная паренхиматозная белковая дистрофия гепатоцитов вплоть до некроза отдельных клеток. Миокард: очаговый эндомиокардит. Выраженная дистрофия кардиомиоцитов вплоть до некроза отдельных клеток. Отек стромы миокарда. Мелкоочаговое субэндокардиальное кровоизлияние. Почки: очаговый нефрит. Выраженная дистрофия эпителия канальцев вплоть до некроза отдельных клеток. Эритроцитарные тромбы в отдельных сосудах. Надпочечники: острое венозное полнокровие. Селезенка: миелоидная гиперплазия. Тимус: изменения, характерные для синдрома увеличенного тимуса, подвергшегося акцидентальной трансформации 3 степени. Желудок острый гастрит. Мукозоассоциированное скопление лимфоидной ткани. Тонкий и толстый кишечник: острый энтероколит. Эритроцитарные тромбы в сосудах микроциркуляторного русла. Мукозоассоциированное скопление лимфоидной ткани.

Для исследования на РНК коронавируса 2019-n CoV методом ПЦР забран материал из правого и левого легких. Результат: в левом легком и правом легком обнаружены РНК коронавируса 2019-nCoV Ct – 20,2 и Ct – 21,3.

Бактериологическое исследование легкого, печени, селезенки, головного мозга, крови – роста аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры не обнаружено. В почках обнаружен *Streptococcus salivarius* 1 степень обсеменения; в тонком кишечнике обнаружен рост *Pseudomonas aeruginosa* 1 степени обсеменения. Анализ на диз. группу, тифо-паратифозную группу – отрицательный.

### Обсуждение клинического случая

К сожалению, данных о проведении на амбулаторном этапе бактериологических посевов и тестов на COVID-19 нет. Поэтому, учитывая летальный исход ребенка, важно определиться как с причинами, запустившими процесс танатогенеза, так и с условиями, которые способствовали этому. Среди возможных вариантов комбинаций причин, обусловивших летальный исход у ребенка, можно рассмотреть следующие: 1) наличие и реализация различных экзо- и эндогенных патогенных факторов как в антенатальном периоде, так и позднее (генетические, инфекционные и другие). Их присутствие морфологически подтверждается наличием малых анатомических аномалий сердца; кальцинатами в мягкой мозговой оболочке, сосудистом сплетении боковых желудочках и ткани головного мозга; склерозированием мягкой мозговой оболочки; тимомегалией. Хотя причин, тимомегалии, может быть очень много. Это и врожденные и/или приобретенные иммунодефицитные состояния, и инфекции и т.д. Скорее всего патология иммунной системы имела врожденный характер, не проявляясь особенно, а реализовалась в полной мере только после определенного внешнего вирусно-бактериального воздействия. К сожалению, наши возможности в диагностике детализированных повреждений генома, а также и огромного количества бактериальных и особенно вирусных инфекций, ограничены; 2) другой причиной, которая сыграла огромную роль в танатогенезе, является сепсис в стадии септицемии (в легких, печени, селезенке, головном мозге, крови рост *Pseudomonas aeruginosa*; в почке – *Streptococcus salivarius*) и главное, наличие воспаления во многих органах; 3) несомненное воздействие SARS-CoV-2 на ребенка, степень которого достаточно не просто от дифференцировать по объему и характеру поражения от бактериальной патологии.

Учитывая данные анамнеза, клиники и морфологии, сложно определить четкий временной интервал и очередность развития данных процессов бактериальной и вирусной патологии. Во-первых, крайне мало клинико-инструментальных данных с догоспитального этапа. Во-вторых, сепсис может выступать в данном случае и как самостоятельное заболевание, и как осложнение воздействия SARS-CoV-2. И не только его с учетом отсутствия исследований на другие вирусы. При этом сроки и интенсивность действия комбинации этих патологических процессов на организм ребенка очень сложно предсказать из-за индивидуальных особенностей организма больного, даже если бы ребенок постоянно находился в условиях стационара. В-третьих, обнаружение в левом и правом легких РНК коронавируса 2019-nCoV в значениях Ct – 20,2 и Ct – 21,3 (cycle threshold) свидетельствует только о наличии вирусной РНК и не говорит об обязательном присутствии в легких жизнеспособных вирусов, но при этом и не исключает их. Показатель Ct – 40 клинически соответствует положительной ПЦР. Чем ниже значение Ct, тем выше нагрузка вирусной РНК. Этот уровень обычно начинает снижаться к третьей неделе заболевания и вскоре не определяется. Положительная ПЦР при тяжелых формах COVID-19 наблюдается более трех недель от момента начала заболевания, а при легких формах в это время результат ПЦР будет отрицателен. Иногда при ПЦР с обратной транскрипцией вирусную РНК находят через шесть недель после первого позитивного теста. Но сроки изменения результатов ПЦР меняются, если в качестве материала используют не мазок из носоглотки, а другой материал. Например, РНК вируса в мокроте будет определяться еще тогда, когда мазки из носоглотки уже будут отрицательны. Поэтому теоретически с учетом фактора протяженности по времени в данном случае мог иметь место не только неоднократный контакт ребенка с вирусом SARS-CoV-2, но и постепенно развивающиеся отдельные формы COVID-19.

Официально утверждены следующие клинические формы COVID-19: 1) острая респираторная вирусная инфекция легкого течения; 2) пневмония без дыхательной недостаточности; 3) пневмония с острой дыхательной недостаточностью; 4) острый респираторный дистресс-синдром; 5) мультисистемный воспалительный синдром у детей, связанный с SARS-CoV-2, протекающий с симптоматикой неполного синдрома Kawasaki, а также гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом/синдромом активации макрофагов/гемофагоцитарным синдромом. Из осложнений COVID-19 отмечают сепсис и септический шок. По степени тяжести выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое течение [8].

При этом, вероятно, возможны и иные варианты взаимодействия организма ребенка с SARS-CoV-2. Например, латентное протекание коронавирусной инфекции по гипозэргического типу с последующей её манифестацией в виде ДМВС, осложнившегося бактериальным сепсисом. Это

могло иметь место и в данном случае, если учитывать наличие у ребенка иммунодефицитного состояния. Истинная частота ДМВС остается неизвестной. Обычно случаи этой патологии начинают регистрироваться через 1 месяц после прохождения пика COVID-19 в человеческой популяции. Период от появления симптомов COVID-19 до ДМВС составляет в среднем 25 дней (от 6 до 51) [11]. Нередко, при ДМВС, отмечают отложенные иммунно-воспалительные проявления из-за перенесенного ранее (от 1 до 6 недель) бессимптомного или COVID-19 с клиническими симптомами. При этом у трети детей с ДМВС результаты полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией положительны на SARS-CoV-2. И у подавляющего большинства пациентов тест на антитела положителен, что подтверждает перенесенную ранее инфекцию. Эти данные могут свидетельствовать о том, что ДМВС не является прямой реакцией организма ребенка на SARS-CoV-2, а скорее всего – это последствие появившихся у ребенка новых иммунных реакций на эту инфекцию. При этом не исключено, что повторный контакт с самим коронавирусом может быть триггером в запуске ДМВС. Патогенез ДМВС до сих пор до конца неясен, но наиболее вероятно, имеют место не один, а несколько механизмов: 1) нарушение распознавания Т-клетками или антителами собственных антигенов (вирусная мимикрия хозяина), что ведет к появлению аутоантител; 2) активное распознавание Т-клетками или антителами вирусных антигенов, на инфицированных клетках; 3) появление иммунных комплексов, активизирующих воспаление; 4) появление вирусных суперантигенов, которые «провоцируют» иммунные клетки хозяина против него. Это подтверждается еще и тем, что характер антител и их реакция на SARS-CoV2 существенно качественно отличалась у детей с ДМВС по сравнению с антителами взрослых, страдавших тяжелой формой COVID-19. Иногда температура отмечалась в течение 1-2 недель и после «светлого» промежутка вновь наблюдалась лихорадка [8].

В 2020 г ВОЗ предложила для ДМВС определенные критерии, которые, к сожалению, очень широко трактовали это понятие и поэтому их обновили в 2023 г. [21]. В новой версии для диагноза ДМВС помимо контакта с больным COVID-19 или инфицирования самого пациента (наличия вируса SARS-CoV-2 или его антигенов или антител) в течение 60 дней до или во время госпитализации требуется повышение температуры тела от 38 °С и выше любой продолжительности. Еще одно требование – это не менее двух из пяти признаков поражения систем или органов: сердца ((фракция выброса желудочков  $\leq 55\%$ ); аномалии коронарных артерий или повышенный уровень тропонина); кожи и слизистых оболочек (включая сыпь, воспаление слизистой оболочки полости рта, инъекции в конъюнктиву или повреждения конечностей); желудочно-кишечного тракта (боль в животе, рвота или диарея); шок. Гематологические отклонения включают: тромбоцитопению ( $<150\ 000$  клеток/мкл) или низкое абсолютное количество лимфоцитов ( $<1000$  клеток/мкл), С-реактивный белок (от 3,0 мг/дл и выше). Из новой версии определения ДМВС убрали поражение почек, неврологические и респираторные нарушения. Известно, что крайне тяжелое течение COVID-19 очень похоже на ДМВС, поэтому ожидается, что исключение из новой версии респираторных симптомов уменьшит возможность классифицировать тяжелый COVID-19 как ДМВС. Однако, авторы подчеркивают, что данные критерии больше разрабатывались для статистической регистрации случаев ДМВС, а в клинической практике надо индивидуально подходить к каждому случаю в кооперации с врачами разных специальностей, в том числе и для возможной диагностики более легких форм ДМВС, протекающих без угрозы летального исхода.

Однако, перечень симптомов все равно остается большим, а их частая встречаемость крайне затрудняют как установление диагноза ДМВС, так и его дифференциальную диагностику. Поэтому, с нашей точки зрения более информативны относительные показатели наличия отдельных симптомов при ДМВС по данным разных авторов [3, 4, 7].

Так у большинства больных с ДМВС отмечались: 1. Лихорадка выше 38,5 более 4 дней (100%); 2. Двусторонний негнойный конъюнктивит (от 30 до 89%); 3. Дисфункция желудочно-кишечного тракта ( диарея, боль в животе, рвота – от 57 до 100%); 4. Полиморфная сыпь (от 45 до 76 %); 5. Дисфункция сердечной деятельности(гипотензия или шок (от 32 до 76%); 6. Признаки миокардита, перикардита, вальвулит (от 51 до 90%) или поражение коронарных артерий (результаты ЭхоКГ или повышенный уровень тропонина/мозгового натрийуретического гормона); 7. Наличие воспаления на коже рук и ног или воспаление слизистой полости рта (от 42 до 100%); 8. Коагулопатия –повышение уровня D-димера и изменение протромбинового времени).

Что касается конкретных цифр лабораторных показателей, то: уровень D-димера колебался от 430 до 6960 нг/мл; С-реактивный белок – от 18 до 96; скорость оседания эритроцитов – от 17 до 50 мм/ч; средний уровень ферритина 1657,5 нг/мл; средний уровень прокальцитонина – 12,54 нг/мл. В общем анализе крови: у 57,1% больных – тромбоцитопения; у 42,8% пациентов – лимфопения; лейкоцитоз у 71,4% детей (от 16 до  $29,4 \times 10^9/\text{л}$ ) сочетался у 78,5% пациентов с нейтрофилезом. В данном же случае у ребенка отмечалось большинство из этих признаков. Хотя патогенез их мог быть неоднозначным. Так неоднократная рвота могла быть связана как с острым энтероколитом,

так и иметь церебральный генез. А систолический шум на верхушке сердца наиболее вероятно мог быть связан с эндомиокардитом и добавочными поперечными и косыми хордами в сердце. Аналогично и другие симптомы у ребенка сложно объяснить только одной причиной.

ДМВС дифференцируют с рядом патологических процессов, один, из которых болезнь Кавасаки. Причина развития болезни Кавасаки неизвестна, но на фоне множества претендентов на её этиологический фактор появился еще один в виде коронавируса. Так в 2014 году в Южной Корее выявили хотя и незначительную, но корреляцию между ежемесячной коронавирусной инфекцией и ежемесячной заболеваемостью болезнью Кавасаки [15]. При этом в некоторых исследованиях показано, что 60% процентов случаев, отнесенных к ДМВС, соответствовали диагностическим критериям типичной или атипичной болезни Кавасаки [18]. Может быть поэтому, при сравнении болезни Кавасаки с ДМВС, обнаруживают гораздо больше общего, чем различий, которые, однако тоже имеются. Для типичной болезни Кавасаки характерны: повышение температуры тела не менее 5 дней; инъекция склер обоих глаз, но без гноя; гиперемия ротоглотки, малиновый язык и микротрещины на губах; кисти или стопы гиперемированы и/или отечны, а позднее в области пальцев отмечается шелушение кожных покровов; на туловище полиморфная (но не везикулярная) сыпь; лимфоузлы на шее (чаще с одной стороны) увеличены более 5 мм преимущественно на туловище. Пик заболевания приходится на возраст около 2 лет (при ДМВС дети обычно старше). Аневризмы коронарных артерий при болезни Кавасаки, как и при ДМВС находят примерно в одинаковом количестве случаев (от 15 до 25% больных). Хотя клинические проявления ДМВС во многом совпадают с признаками болезни Кавасаки, но ДМВС имеет более широкий спектр симптомов [22]. При ДМВС более выражено повышение значений маркеров воспаления, возраст обычно около 7 лет и имеется диффузное поражение сердечно-сосудистой системы. При этом у госпитализированных по поводу коронавирусной инфекции детей даже без наличия у них ДМВС при электрокардиографии регистрируются: правопредсердный зубец Р в 5,9% случаев; депрессия ST в 6,7%; маленький S в V1 в 20%; глубокий S в V5, V6 в 11,8%; признаки напряжения миокарда ПЖ в 10,4%; нарушение внутрижелудочковой проводимости по нижней стенке в 7,4%. Реже наблюдались: нарушение внутрижелудочковой проводимости по правой ножке пучка Гиса, снижение вольтажа ЭКГ, диффузное снижение восстановления в миокарде правого желудочка. Эти изменения могут говорить о перенапряжении выходного тракта правого желудочка с последующей возможностью фатальных желудочковых аритмий. А в 12,6% имел место полифокусный предсердный ритм (миграция водителя ритма по предсердиям), при котором повышен риск спонтанной остановки сердца [6]. Частота же сердечно-сосудистых проявлений у детей с COVID-19 при наличии у них ДМВС составляет от 34 до 82%. Они были представлены миокардитом, повреждением микрососудов, острым коронарным синдромом, аритмиями, расширением коронарных артерий или их аневризмами, нарушениями проводимости, перикардитом и вальвулитом [20]. В литературе, как при сепсисе, так уже и при ДМВС описан диффузный отек миокарда, иногда очаги некроза, а по прошествии времени и участки разрастания соединительной ткани [10]. В данном клиническом случае у ребенка имел место очаговый эндомиокардит с некрозом отдельных кардиомиоцитов.

Другим, хотя и маловероятным, вариантом развития событий в данном клиническом случае является синдром длительного COVID (Long COVID syndrome), который встречается у детей, но гораздо реже чем у взрослых. Этот синдром (хотя некоторые исследователи считают его отдельной формой COVID) можно перепутать с ДМВС. Но ДМВС является острым состоянием, симптомы которого при благоприятном исходе обычно купируются в течение нескольких недель. Синдром же длительного COVID (длительный COVID) сохраняет симптоматику месяцами, однако в данном конкретном случае для этого диагноза не было объективных данных. В последнее время, стали появляться и статьи по Мультисистемному воспалительному синдрому у взрослых [9], где он расценивается как атипичный иммунный ответ с системным васкулитом и острыми повреждениями многих органов.

В данном случае у ребенка в диагнозе не была выставлена патология, связанная с COVID-19, что было обусловлено как кратковременностью пребывания ребенка в стационаре (1 час 05 мин), так и отсутствием типичных клинических данных с отрицательным результатом мазка на COVID-19 из ротоглотки методом ПЦР.

Однако исходя из данных анамнеза, клиники и морфологии один из вариантов течения ДМВС, мог иметь место у данного ребенка. Хотя ДМВС тоже неоднороден (как кстати имеются и атипичные формы болезни Кавасаки), и его надо дифференцировать не только с рядом заболеваний, но и с вариантами его течения, в т.ч. и атипичными, которые изучены крайне слабо. Работ по клинике и морфологии этой проблемы мало, но они есть. Например, имеются ряд наблюдений ДМВС проявившегося в виде острого аппендицита, панкреатита [14]. В других исследованиях описаны случаи ДМВС с преобладающим поражением отдельных систем, но они очень своеобразны. Например, сепсис вызванный *E. coli* у ребенка с ДМВС, с преобладающими проявлениями

энтерита. В данном случае авторы рекомендуют определение прокальцитонина для дифференциальной диагностики бактериальной и небактериальной фаз синдрома системного воспалительного ответа [13]. Выраженные клинические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта также имели место в вышеуказанном клиническом случае, однако уровень прокальцитонина не исследовался. Поэтому можно лишь с определенной долей вероятности говорить, что имевшиеся у ребенка продуктивно-альтеративный трахеобронхит, двусторонняя мелкоочаговая серозно-десквамативная с выраженным интерстициальным компонентом пневмония, эпиглотит с микроэрозированием, очаговый эндомиокардит, очаговый гепатит, очаговый нефрит, острый гастроэнтероколит были обусловлены вирусно-бактериальным воздействием. Эти процессы привели не только к прогрессированию патологии иммунной системы (гиперплазия лимфоузлов и мукозоассоциированных скоплений лимфоидной ткани, акцидентальная трансформация тимуса 3 степени на фоне тимомегалии), но и обусловили тяжелые осложнения. А именно, инфекционно-токсический шок: множественные кровоизлияния в просвет альвеол легких, периваскулярные кровоизлияния в межальвеолярные перегородки, в перибронхиальную ткань субэпендимарную зону головного мозга, под эндокард; эритроцитарные тромбы в сосудах микроциркуляторного русла внутренних органов; выраженные дистрофические изменения печени, почек, миокарда вплоть до некроза отдельных клеток; ателектазы, дистелектазы, очаги острой эмфиземы в легких; отек стромы миокарда; ишемия, выраженный отек и набухание головного мозга с началом формирования борозды вклинения на полушариях мозжечка. Скорее всего именно этим можно объяснить, что в 21-35 ч состояние ребенка оценивалось как средней степени тяжести, а в 22-05 состояние уже с резкой отрицательной динамикой. Начаты реанимационные мероприятия, и т.к. они были не эффективны, в 22-40 констатирована смерть. По литературным данным состояния, опасные для жизни и клинически связанные именно с COVID-19, имели место при поражении нервной системы у детей в 12%. Они включали инсульт, тяжелую энцефалопатию, демиелинизацию отдельных участков центральной нервной системы, синдром Гийена-Барре и острый молниеносный отек головного мозга [16]. Имеются данные, что у пациентов после коронавирусной инфекции выявляются изменения микроструктуры мезиотемпоральной и обонятельной зон коры головного мозга, а также ствола головного мозга. Интересно, что молниеносный отек мозга описан и при болезни Кавасаки [19].

Нередко проводят дифференциальную диагностику ДМВС с сепсисом и инфекционно-токсическим шоком. Но в данном случае это крайне сложно, т.к. и та и другая патология имели место у ребенка. Учитывая характер микроорганизмов, степень обсемененности и места их выявления в организме ребенка, высказаться однозначно о первичности и времени возникновения вышеперечисленных патологических процессов однозначно не представляется возможным. Даже положительный тест на SARS-CoV-2 относителен, т.к. ПЦР показывает только присутствие вирусной РНК, но при этом наличие жизнеспособных вирусов необязательно. Да и в официальных документах [8] написано: «Мультисистемный воспалительный синдром у детей, ассоциированный с SARS-CoV-2 ... по-видимому, является аналогом тяжелого течения COVID-19 у взрослых (цитокиновый шторм)», а в качестве осложнений данной патологии в этом же документе указаны сепсис и септический шок. И это не проясняет, а запутывает ситуацию. Ведь парадокс в том, что в большинстве работ диагноз ДМВС в «классической» форме подразумевает отсутствие любых инфекционных заболеваний, и в том числе сепсиса. А также отдельно оговаривается исключение у детей с ДМВС синдромов токсического (в т.ч. стрептококкового) шока. Но вот именно это очень сложно сделать, т.к. последней стадией сепсиса у детей является септический шок. Надо не забывать, что в данном клиническом случае к моменту смерти в организме ребенка одновременно сосуществовали как минимум РНК вируса SARS-CoV-2, *Streptococcus salivarius* и *Pseudomonas aeruginosa*. А с учетом возможностей лабораторий это возможно, далеко не весь список микроорганизмов, имевшихся у него. По литературным данным у больных COVID-19 вне стационара наряду с наличием в их организме SARS-CoV-2 выявлялись в 7,5% случаев бактерии (чаще встречались *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*), другие вирусы в 0,7% случаев и грибы в 0,7% случаев [12]. У стационарных больных с COVID-19 изначально бактериальная флора регистрировалась в 7%. Наиболее часто обнаруживались: *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Haemophilus influenzae*. У этих же больных другие вирусы были выявлены в 3% случаев (чаще встречались респираторно-синцитиальный вирус и вирус гриппа А) [17]. Другие исследователи отмечают, что у госпитализированных в стационар детей с ДМВС в 66,7% случаев обнаруживался ряд микроорганизмов, среди которых доминировали иерсинии и энтеровирусы. При этом в 20% случаев найдены два и более микроорганизмов, которые могли обусловить схожую симптоматику. При этом не всегда наличие определенного возбудителя коррелировало с частотой поражения определенных органов (особенно сердца) и степенью выраженности воспалительной реакции у детей, первоначально не имевших конкретной патологии [5]. Вероятно, различные микроорганизмы могут при взаимодействии с SARS-CoV-2,

приводить к нетипичным формам этой инфекции, когда клинические и лабораторные данные не характерны для данного заболевания.

Недостаточно данных и о возможности неоднократного заболевания детей COVID-19 с возможным заражением их разными вариантами SARS-CoV-2 особенно в сочетании с другими микроорганизмами. Непонятными остаются и взаимоотношения ДМВС с болезнью Kawasaki и синдромом активации макрофагов. При этом в научных исследованиях достаточно сложно учесть влияние разных комбинаций лекарственных препаратов (а оно имеет место практически в 100% случаев) на прогрессирование ДМВС и его трансформацию в иные формы патологии. Возможно, этот процесс при разных видах терапии может пойти в разных направлениях, но пока для этих выводов крайне мало фактических результатов исследований.

Вероятно, целесообразно расценивать ДМВС как своеобразную крайне тяжелую форму течения COVID-19 у детей, имеющих определенную наследственную и/или приобретенную предрасположенность к взаимодействию их организма с SARS-CoV-2, и связанную не только с иммунными нарушениями, но и с изменением реактивности организма в целом. Это косвенно подтверждается и нередким наличием при данной патологии сепсиса. Именно с вышеуказанными причинами связана сложность конструирования патологоанатомического диагноза в данном клиническом случае на фоне коморбидной и сопутствующей патологии. Плюс в РФ отсутствует четкая законодательная регламентация разделов патологоанатомического диагноза. В связи с этим вариантов построения диагноза может быть несколько.

Исходя из вышеизложенного можно сделать несколько предположений о морфологической диагностике инфекционной патологии в будущем. В настоящее время центр тяжести диагностической гистопатологии смещен сторону опухолевой патологии. Это конечно важное направление, но в период пандемии оно сразу ушло на второй план. При этом резко возрос интерес патологов к изучению и диагностике инфекционной патологии. Однако, в диагностике инфекций в настоящее время преобладает роль микробиологов. Это хорошо, но учитывая непростые межведомственные взаимоотношения, может тормозить своевременную диагностику инфекций. А фактор времени здесь очень чувствителен. Да и сама микробиологическая служба нуждается в существенной поддержке. Учитывая миграционные процессы, изменение среды обитания, возможный биотерроризм, микробный патоморфоз и т.д., запрос на знания в области инфекционных заболеваний будет расти. Поэтому необходимо уже сейчас создавать крупные клинико-диагностические центры в каждом из регионов России, объединяющие в себе широкие возможности диагностики и лечения обширной инфекционной патологии. Должно быть предусмотрено и адекватное финансирование не только федеральных, но и региональных структур по этому вопросу. Желательно принять комплексную программу для укрепления не только микробиологической службы и ряда других служб, в том числе и патологоанатомической. Ведь клиническая гистопатология является единственным способом соотнести наличие инфекционного агента с реакцией, которую он вызывает на клеточном и тканевом уровне. Иначе очередная эпидемия приведет к необходимости все вопросы решать в авральном режиме. Ведь специалисты клинического, лабораторного и морфологического профиля для качественной диагностики широкого спектра инфекционной патологии появятся только через годы их обучения и работы в данном направлении.

## Заключение

Данный случай заболевания ребенка с летальным исходом демонстрирует недостаточно изученную проблему влияния на организм детей нескольких микроорганизмов (в т.ч. и SARS-CoV-2) на протяжении определенного (иногда прерывистого) промежутка времени в амбулаторных и стационарных условиях. Это позволяет несколько по-иному взглянуть на патологические процессы, развивающиеся у детей с коронавирусной инфекцией. Результаты исследования, при их использовании в клинической практике, дают возможность быстрее поставить диагноз пациенту и определенной степени предвидеть у него тяжелые осложнения.

Хотя из-за отсутствия ряда лабораторно-инструментальных данных однозначно оценивать полученные результаты в данном случае сложно, т.к. ребенок очень мало времени провел в стационаре. Вышеуказанные данные, указывая на недостаточно изученные вопросы клинической и морфологической диагностики коронавирусной и бактериальной патологии, позволяют определить возможные направления дальнейших исследований. Ведь до конца неясными остаются ряд вопросов. Как точно определить время инфицирования ребенка коронавирусом и бактериальными инфекциями? Каковы четкие критерии ДМВС? Есть ли варианты течения ДМВС,



в т.ч. атипичные? Каковы механизмы развития ДМВС и связь его с болезнью Kawasaki? Как развивается ДМВС у пациента при наличии у него других патологических процессов? Что служит толчком к молниеносному отёку мозга при ДМВС? На сегодняшний день на эти и ряд подобных им вопросов однозначного ответа нет. Возможно, это связано не только с коротким периодом его изучения, но и то, сам ДМВС не является однородным. Скорее всего, у детей, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, в т.ч. и в легкой форме или вообще без клинической симптоматики, может формироваться несколько иной, чем известные ранее, тип ответа иммунной системы, в т.ч. и на другие микроорганизмы. Хотя недостаточно изучен и сам иммунный ответ при COVID-19, не говоря уже про его отдаленные последствия особенно при наличии других инфекций. Однако для подтверждения или опровержения этих предположений необходимы дополнительные обширные исследования по данной проблеме.

## Литература (references)

1. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д. и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. Педиатрическая фармакология. – 2020. – V.17, №3. – С. 187–212. [Aleksandrovich Ju.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D. i dr. *Pediatricheskaja farmakologija*. Pediatric pharmacology. – 2020. – V.17, N3. – P. 187-212. (in Russian)]
2. Александрович Ю.С., Прометной Д.В., Миронов П.И. и др. Предикторы летального исхода новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, №4. – С. 29-36. [Aleksandrovich Ju. S., Prometnoj D. V., Mironov P. I. i dr. *Prediktory letalnogo ishoda novej koronavirusnoj infekcii COVID-19 u detej*. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation. – 2021. – V.18, N4. – P. 29-36. (in Russian)]
3. Балькова Л.А., Владимиров Д.О., Краснополяская А.В. и др. Мультисистемный воспалительный синдром в ходе коронавирусной инфекции у детей и подростков // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2022. – Т.10, №33. – С. 10-17. [Balykova L.A., Vladimirov D.O., Krasnopol'skaja A.V. i dr. *Mezhdunarodnyj zhurnal serdca i sosudistyh zabolevanij*. International Journal of Heart and Vascular Diseases. – 2022. – V.10, N 33. – P. 10-17. (in Russian)]
4. Дубровина Ю.А., Легонькова Т.И., Воднева Л.М. и др. Мультисистемный воспалительный синдром у детей, перенесших COVID-19 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №3. – С. 133-141. [Dubrovina Ju.A., Legon'kova T.I., Vodneva L.M. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2022. – T.20, N4. – P. 133-141. (in Russian)]
5. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Скрипченко Н.В. и др. COVID-19-ассоциированный педиатрический мультисистемный воспалительный синдром // Медицина экстремальных ситуаций. – 2021. – Т.23, №2. – С. 13-19. [Lobzin Ju. V., Uskov A. N., Skripchenko N. V. i dr. *Medicina jekstremal'nyh situacij*. Medicine of extreme situations. – 2021. – V.25, N2. – P. 13-19. (in Russian)]
6. Литвинова А.А., Соколовская В.В., Литвинова И.А. и др. Анализ основных электрокардиографических паттернов у детей с COVID-19 в острый период заболевания по данным за 2021-2022 гг. // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №4. – С. 93-98. [Litvinova A.A., Sokolovskaja V.V., Litvinova I.A. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2022. – V.21, N4. – P. 93-98. (in Russian)]
7. Орынбасарова К.К., Сапарбеков С.К., Асанова Н.О., Ускенбаева У.А. Мультисистемный воспалительный синдром у детей и подростков, временно ассоциированный с COVID-19: клинические и лабораторные особенности // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – 2022 – Т.35, №1. – С. 70-75. [Orynbasarova K.K., Saparbekov S.K., Asanova N.O., Uskenbaeva U.A. *Aktual'nye problemy teoreticheskoy i klinicheskoy mediciny*. Actual problems of theoretical and clinical medicine. – 2022 – V.35, N1 – P. 70-75. (in Russian)]
8. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Методические рекомендации. Версия 2. (утверждена 03.07.2020 Министерством здравоохранения России) 25.11.23. URL:<https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020> [Osobennosti klinicheskikh pojavlenij i lechenija zabolevanija, vyzvannogo novej koronavirusnoj infekciej (COVID-19) u detej. Metodicheskie rekomendacii. Versija 2. (utverzhdena 03.07.2020 Ministerstvom zdravoohraneniya Rossii). Methodological recommendations. Version 2. (approved on 03.07.2020 by the Ministry of Health of Russia) 25.11.23. URL:<https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020> (in Russian)].

9. Behzadi F., Ulloa N.A., Danckers M. Multisystem inflammatory syndrome in adults: a case report and review of the literature // Journal of Medical Case Reports. – 2022. – V.16, N1. – P. 102.
10. Blondiaux E., Parisot P., Redheuil A. et al. Cardiac MRI in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 // Radiology. – 2020. – V.297, N3. – P. 283-288.
11. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents // New England Journal of Medicine. – 2020. – V.383, N4. – P. 334-346.
12. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., Puerta-Alcalde P. et al. COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study // Clinical Microbiology and Infection. – 2021. – V.27, N1. – P. 83-88.
13. Gilio M., Morella S. B., Picaro F. et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-COV-2 infection and E. coli sepsis: the potential role of procalcitonine as a rapid diagnostic biomarker to distinguish two different phases of systemic inflammatory response syndrome // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2022. – V.80N1. – P. 1399.
14. Kareva L., Stavrik K., Mironska K. et al. A Case of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Presenting as Acute Appendicitis and Pancreatitis // Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). – 2021. – V.42, N2. – P. 95-101.
15. Kim G.B., Park S., Kwon B.S., Han J.W. et al. Evaluation of the temporal association between Kawasaki disease and viral infections in South Korea // Korean Circulation Journal. – 2014. – V.44, N4. – P. 250-254.
16. La Rovere K.L., Poussaint T.Y., Young C.C. et al. Overcoming COVID-19 Investigators. Changes in Distribution of Severe Neurologic Involvement in US Pediatric Inpatients with COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in 2021 vs 2020 // Jama Neurology Journal. – 2023. – V.80, N1. – P. 91-98.
17. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Journal of Infection. – 2020. – V.81, N2. – P. 266-275.
18. Lee K.H., Li H., Lee M.H. et al. Clinical characteristics and treatments of multi-system inflammatory syndrome in children: a systematic review // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2022. – V.26, N9. – P. 3342-3350.
19. Maeda K., Chong P.F., Akamine S. et al. Case Report: Acute Fulminant Cerebral Edema With Perivascular Abnormalities Related to Kawasaki Disease // Frontiers in Pediatrics. – 2021. – V.17, N9. – P. 732110.
20. Sirico D., Basso A., Alaimo A. et al. Heart involvement in multisystem inflammatory syndrome in children correlated with SARS-CoV-2 infection: a review by ANMCO/SICP // Italian Journal of Cardiology. Preface. – 2023. – V.24, N6. – P. 413-422.
21. Son M.B.F., Burns J.C., Newburger J.W. A New Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children // Pediatrics. – 2023. – V.151, N3. – P. 2022060302.
22. Whittaker E., Bamford A., Kenny J. et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 // Journal of the American Medical Association. – 2020. – V.324, N3. – P. 259-269.

### Информация об авторах

*Дмитриев Игорь Владимирович* – кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии» Департамента Смоленской области по здравоохранению. E-mail: igdm63@yandex.ru

*Игнатова Наталья Борисовна* – кандидат медицинских наук, доцент, директор ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии» Департамента Смоленской области по здравоохранению. E-mail: oguzsoip@yandex.ru

*Моисеев Светлана Дмитриевна* – заслуженный врач РФ, заведующая отделением клинической патологии детского возраста врач-патологоанатом ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии» Департамента Смоленской области по здравоохранению. E-mail: soipfr40@mail.ru

*Абросимов Сергей Юрьевич* – доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: abrosimovsu@yandex.ru

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

Поступила 05.06.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 612.128

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.2 EDN: BIBYVF

**ВОЗРАСТ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ ОБМЕНА ГЛЮКОЗЫ И АДЕНОЗИНА**© Миронова К.А.<sup>1</sup>, Бакурова Е.М.<sup>2</sup><sup>1</sup>Сургутский государственный университет, Россия, 628408, Сургут, Энергетиков 22<sup>2</sup>Донецкий государственный медицинский университет, Россия, 83003, Донецк, пр. Ильича 16*Резюме*

**Цель.** Изучить влияние возрастного фактора на активность дегидрогеназ обмена глюкозы и дезаминазы аденозина в эритроцитах, лимфоцитах и плазме крови здоровых доноров.

**Методика.** Исследовали эритроциты, лимфоциты и плазму крови 52 здоровых доноров (16 женщин и 36 мужчин) в возрасте от 20 до 75 лет. Активность ферментов определяли спектрофотометрически по стандартным методикам. Для математического анализа полученных результатов использовали лицензионную программу MedStat v. 5.2. Для выявления статистически линейной связи между признаками рассчитывался показатель ранговой корреляции Пирсона. Для выявления значимости выявленной связи проводилось сравнение расчетного значения с соответствующим критическим значением на уровне значимости  $p = 0,05$ .

**Результаты.** Активность ферментов обмена глюкозы в эритроцитах изменялась однонаправленно и имела возрастные особенности. Результаты корреляционного анализа показали существование умеренной связи между активностью фермента гликолиза лактатдегидрогеназы в эритроцитах от возраста:  $r=0,634$  ( $p=0,0006$ ). Для активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы такая зависимость отсутствовала:  $r=0,27$  ( $p=0,18$ ). Активность аденозиндезаминазы обратно коррелировала с возрастом ( $r=-0,932$ ,  $p=0,009$ ). Влияние возраста на активность исследуемых ферментов в лимфоцитах не подтвердилось результатами корреляционного анализа. Однако анаэробная реакция гликолиза повышалась в группах зрелого и пожилого возраста. Возрастная динамика активности фермента обмена аденозина отражала его снижение после 60 лет. В плазме крови с возрастом повышалась активность всех изученных ферментов. Для лиц молодого и зрелого возраста активность энзимов углеводного обмена плазмы крови обратно коррелируют с активностью в эритроцитах. Для исследуемых ферментов плазмы крови была подтверждена возрастная зависимость: для лактатдегидрогеназы ( $r=0,404$ ,  $p=0,002$ ), для глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы ( $r=-0,47$ ,  $p=0,001$ ) и для аденозиндезаминазы ( $r=0,303$ ,  $p=0,004$ ).

**Заключение.** Изменение активности ферментов в эритроцитах, лимфоцитах и плазме крови имеет возрастной характер. Наиболее выраженные ферментативные сдвиги в углеводном и нуклеозидном обменах в клетках крови проявляются в группе пожилого возраста.

*Ключевые слова:* лактатдегидрогеназа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, аденозиндезаминаза, старение

**AGE-ASSOCIATED CHANGES IN THE ACTIVITY OF GLUCOSE AND ADENOSINE METABOLISM ENZYMES**Mironova K.A.<sup>1</sup>, Bakurova E.M.<sup>2</sup><sup>1</sup>Surgut state university, 22, Energetikov st., 628408, Surgut, Russia<sup>2</sup>Donetsk state medical university, 16, Ilyich avenue, 83003, Donetsk, Russia*Abstract*

**Objective.** To study the influence of the age factor on the activity of glucose metabolism dehydrogenases and adenosine deaminase in erythrocytes, lymphocytes and blood plasma of healthy donors.

**Methods.** Erythrocytes, lymphocytes and blood plasma of 52 healthy donors (16 women and 36 men) aged 20 to 75 years were examined. The enzyme activity was determined spectrophotometrically using standard methods. For mathematical analysis of the obtained results, the licensed MedStat v. 5.2 program

was used. To identify a statistically linear relationship between the features, the Pearson rank correlation indicator was calculated. To determine the significance of the identified relationship, a comparison of the calculated value with the corresponding critical value at a significance level of  $p = 0.05$  was performed.

**Results.** The activity of glucose metabolism enzymes in erythrocytes changed in the same direction and had age-related features. The results of the correlation analysis showed the existence of a moderate relationship between the activity of the glycolytic enzyme lactate dehydrogenase in erythrocytes and age:  $r=0.634$  ( $p=0.0006$ ). There was no such dependence for the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase:  $r=0.27$  ( $p=0.18$ ). The activity of adenosine deaminase inversely correlated with age ( $r=-0.932$ ,  $p=0.009$ ). The effect of age on the activity of the studied enzymes in lymphocytes was not confirmed by the results of the correlation analysis. However, the anaerobic reaction of glycolysis increased in the groups of mature and elderly age. The age-related dynamics of the activity of the adenosine metabolism enzyme reflected its decrease after 60 years. In blood plasma, the activity of all the studied enzymes increased with age. For young and mature individuals, the activity of carbohydrate metabolism enzymes in blood plasma inversely correlates with the activity in erythrocytes. Age dependence was confirmed for the studied enzymes of blood plasma: for lactate dehydrogenase ( $r=0.404$ ,  $p=0.002$ ), for glucose-6-phosphate dehydrogenase ( $r=-0.47$ ,  $p=0.001$ ) and for adenosine deaminase ( $r=0.303$ ,  $p=0.004$ ).

**Conclusion.** Changes in enzyme activity in erythrocytes, lymphocytes and blood plasma are age-related. The most pronounced enzymatic shifts in carbohydrate and nucleoside metabolism in blood cells are manifested in the elderly group.

*Keywords:* lactate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, adenosine deaminase, ageing

## Введение

Патофизиологические механизмы старения разнообразны [4]. Старение является биологическим процессом, который сопровождается морфофункциональными изменениями висцеральных и соматических органов, ухудшением условий их кровоснабжения, доставки кислорода и питательных веществ [1]. Возрастные изменения кровообращения сопровождаются нарушениями окислительно-восстановительных процессов, развитием тканевой гипоксии [2, 12], увеличением активных форм кислорода, активацией процессов перекисного окисления белков и липидов, изменениями липидного и углеводного состава крови [1-3, 7, 12, 14]. Согласно литературным данным, характерным для стареющего организма является снижение интенсивности гемопоэза [9, 10], угасание иммунитета. Также отмечается снижение количества эритроцитов и содержание гемоглобина, изменение периода их жизни и стойкости при старении.

Некоторые функции лимфоцитов, такие как рост клонов, синтез антител, зависят от внутри- и внеклеточного и оксидант/антиоксидантного баланса. Высокой информативностью для исследования метаболизма лимфоцитов и эритроцитов обладают окислительно-восстановительные ферменты, в т.ч. обмена глюкозы, используемой в качестве первичного источника топлива [15].

В отличие от лимфоцитов, зрелые эритроциты энуклеированы и, следовательно, неспособны экспрессировать новый белок. Таким образом, уровни энзимов постепенно снижаются в течение продолжительности их жизни [13]. Важнейшая роль в поддержании функций эритроцитов принадлежит двум путям окисления глюкозы – пентозофосфатному пути (ПФП) и гликолитическому. Для лимфоцитов эти пути метаболизма глюкозы также важны. Для Т-лимфоцитов характерен эффект Варбурга, а дефицит ЛДГ вызывает дефектную их активацию.

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (ГДГ) катализирует первую реакцию пентозофосфатного пути, участвует в образовании восстановленного НАДФН и защищает клетки от окислительного стресса [12]. Эритроциты нуждаются в ГДГ, как единственном источнике НАДФН для защиты от окислительного повреждения и гемолиза. ГДГ также необходима для других клеток крови, и в случае дефицита эти клетки также повреждаются. Активность ГДГ взаимосвязана с тяжестью заражения коронавирусной болезнью 2019 года [13]. Фосфопентозы, как продукты ПФП могут участвовать в запасном пути синтеза нуклеотидов. Активность терминального фермента гликолиза характеризует интенсивность энергетического обмена, уровень кофермента НАДН, образования сигнальной молекулы лактата и регуляторной молекулы – 2,3-дифосфоглицерата [12, 14]. Активность дезаминазы сигнального аденозина косвенно отражает обмен аденилатов. В эритроцитах нуклеозид управляет уровнем 2,3-дифосфоглицерата и взаимосвязан с циркуляцией патологических форм клеток. В лимфоцитах аденозин угнетает их функции. Таким образом,

нарушения метаболизма глюкозы и аденозина в эритроцитах, лимфоцитах могут приводить к ухудшению функций клеток, способствуя развитию патологии при старении [12, 15]. Активность сывороточной ЛДГ – биомаркер слабости, показатель старения [9], клеточного лизиса [6].

Цель исследования – изучить влияние возрастного фактора на активность дегидрогеназ обмена глюкозы и дезаминазы аденозина в эритроцитах, лимфоцитах и плазме крови здоровых доноров.

## Методика

Исследовали эритроциты, лимфоциты и плазму крови 52 условно здоровых лиц (16 женщин и 36 мужчин) в возрасте от 20 до 79 лет. Предварительно донорами было подписано информированное согласие на использование крови для дальнейших исследований. Как правило, это были лица, проходившие плановое грыжесечение и пластику на базе отделений хирургического профиля ДОКТМО им. М.И. Калинина г. Донецка. Эксперименты проводились в соответствии с этическими стандартами комитета Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

Для исследования влияния возраста, на показатели ферментативной активности обследуемые группы контроля были разделены на 3 возрастные группы согласно критерию ВОЗ (2017 г.): 1-я - 20-44 лет, 2-я - 45-59 лет и 3-я - 60-74 лет. В 3-й группе присутствовала возрастная патология: гипертоническая болезнь, варикозная болезнь.

Метаболизм глюкозы оценивали по активности ключевых ферментов: пентозофосфатного пути – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (ГДГ, КФ: 1.1.1.49) и гликолиза – лактатдегидрогеназы (ЛДГ, КФ: 1.1.1.27). Метаболизм аденозина оценивали по активности аденозиндезаминазы (АД, К.Ф: 3.5.4.4).

Определение активности ферментов осуществляли спектрофотометрическим методом по описанным ранее методикам [5, 8].

Для математического анализа полученных результатов использовали лицензионную программу MedStat v. 5.2. Для сравнения независимых выборок, в случае нормального закона распределения использовался Т-критерий Стьюдента. Для выявления статистически линейной связи между признаками использовались методы корреляционного анализа, рассчитывался показатель ранговой корреляции Пирсона ( $r$ ). Для выявления значимости выявленной связи проводилось сравнение расчетного значения с соответствующим критическим значением на уровне значимости  $p = 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Активность дегидрогеназ прямого окисления глюкозы и терминального в эритроцитах имела возрастные особенности. Результаты корреляционного анализа показали существование умеренной связи между активностью фермента гликолиза ЛДГ в эритроцитах от возраста:  $r=0,634$  ( $p=0,0006$ ). Для активности ГДГ такая зависимость отсутствует:  $r=0,27$  ( $p=0,18$ ). Активность ГДГ имела максимальные значения во 2-й возрастной группе, по сравнению с 1-й и 3-й группами, которые не отличались между собой (рис. 1). ЛДГ эритроцитов имела однонаправленный характер изменений активности с возрастом, как и ГДГ (рис. 2).

Учитывая, что эритроциты остро нуждаются в ГДГ, как единственном источнике НАДФН для защиты от окислительного повреждения [3, 13] и гемолиза [12], имеющего нарастающий характер с возрастом. Предполагаем, что изменения активности ГДГ эритроцитов в исследуемых группах показывают компенсаторное повышение активности фермента во 2-й группе в ответ на возрастание потребности клеток в продуктах ПФП. В старшей возрастной группе снижение активности ГДГ имеет дезадаптивный характер, т.к. потребность в защите от окислительного стресса не снижается. Ранее в экспериментальных работах было показано, что сверх экспрессия ГДГ приводит к более высоким уровням глутатиона и увеличению продолжительности жизни у мух и мышей [17].

ЛДГ эритроцитов имела однонаправленный характер изменений активности с возрастом, как и ГДГ (рис. 2). Активность ЛДГ эритроцитов во 2-й группе была достоверно выше значений в 1-й и в 3-й группе ( $p<0,05$ ).

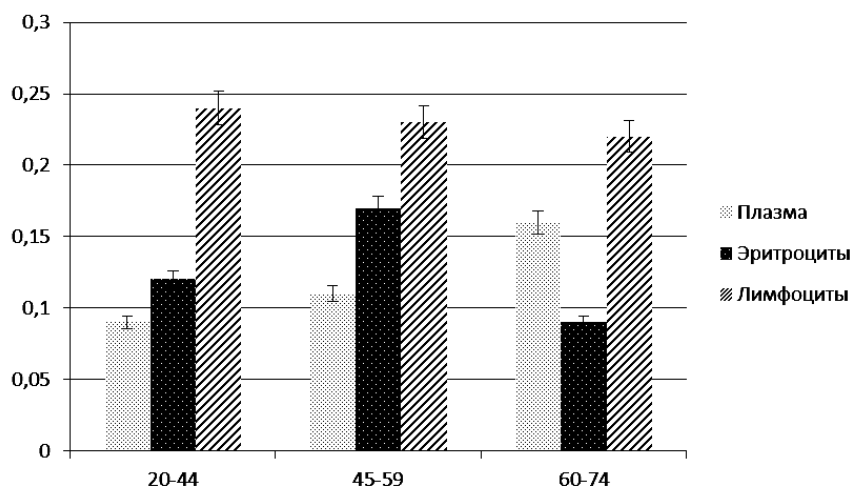


Рис. 1. Изменение активности ГДГ в плазме, эритроцитах и лимфоцитах в разных возрастных группах, нмоль/мин·мг

Согласно данным литературы, по активности ЛДГ и уровню гликолитического метаболита 2,3-ДФГ можно судить о степени гипоксических процессов [12, 14]. В тоже время, снижение активности ЛДГ в эритроцитах ассоциируют с их старением [11]. Следовательно, активация анаэробной реакции у лиц 2-й группы по сравнению с 1-й характеризует адаптивную реакцию клетки на возросшие потребности клеток в энергоресурсе, также дифосфоглицерате, который снижает сродство гемоглобина к кислороду. Собственные результаты также согласуются с утверждением, что старение сопровождается уменьшением доставки кислорода ко всем органам и тканям и снижением парциального давления кислорода в них, что приводит к развитию гипоксии [10]. Снижение активности ЛДГ в эритроцитах у пожилых людей может свидетельствовать о снижении интенсивности энергозависимых процессов мембранного транспорта, нарушении адаптационных механизмов к гемической гипоксии при старении.

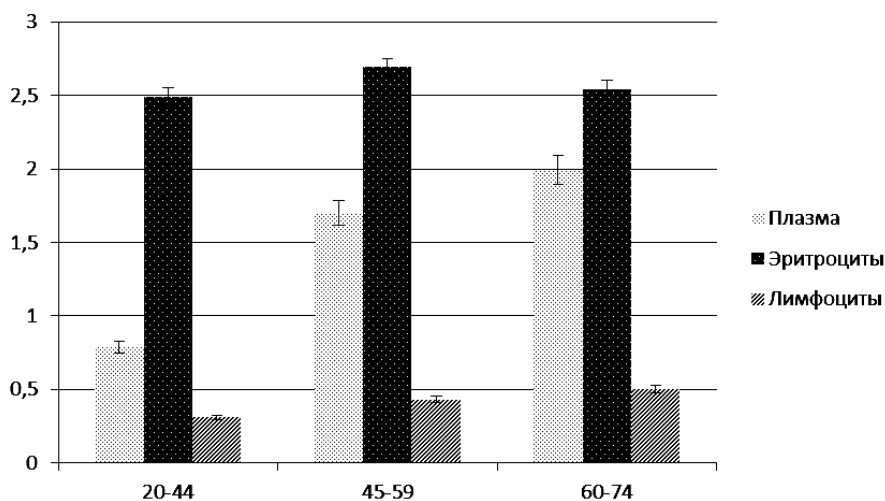


Рис. 2. Изменение активности ЛДГ в плазме, эритроцитах и лимфоцитах в разных возрастных группах, нмоль/мин·мг

В 3-й группе активность АД была ниже в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению со 2-й группой и в 1,7 раза ниже ( $p < 0,05$ ) 1-й группы. Активность АД обратно коррелировала с возрастом ( $r = 0,932$ ,  $p = 0,009$ ).

Признано, что аденозин отражает энергетический потенциал эритроцитов, а также управляет уровнем 2,3-дифосфоглицерата и взаимосвязан с циркуляцией патологических форм клеток [14]. Снижение активности АД оказывает негативное влияние на функции эритроцитов. Данное утверждение доказывают результаты эксперимента, где АД применяли для лечения серповидно-

клеточной анемии, для снижения уровня аденозина. При этом снижалась доля патологических клеток и гемолиз.

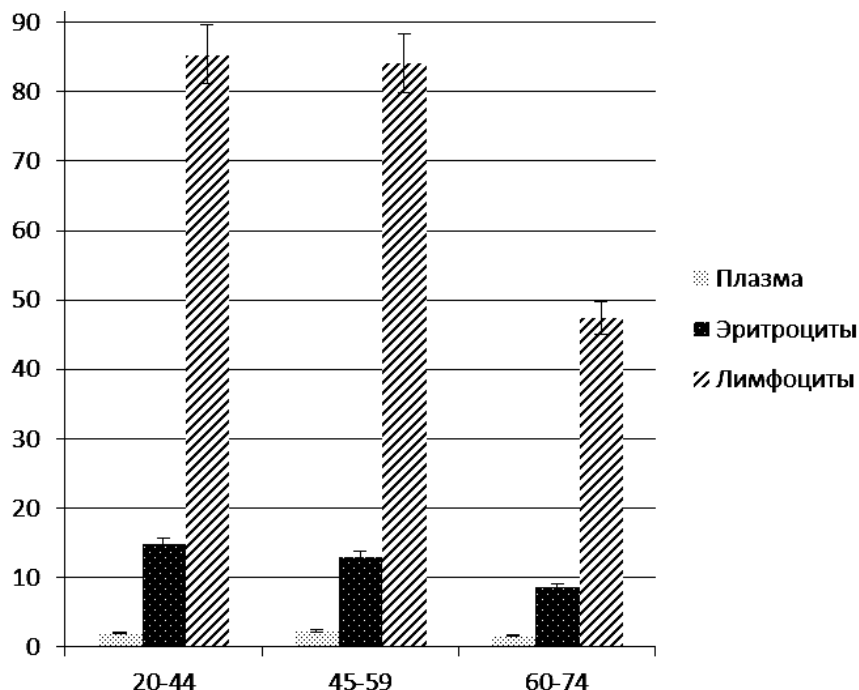


Рис. 3. Изменение активности АД в плазме, эритроцитах и лимфоцитах в разных возрастных группах, нмоль/мин·мг

Таким образом, при биологическом старении организма происходит угнетение катаболизма аденозина в клетках крови, что влияет на баланс адениловых нуклеотидов в эритроцитах. Повышение уровня аденозина в красных клетках крови согласуется с изменением активности ферментов обмена глюкозы – ГДГ и ЛДГ при биологическом старении.

Некоторые функции лимфоцитов, такие как рост клонов, синтез антител, зависят от внутри- и внеклеточного и оксидант/антиоксидантного баланса.

При исследовании активности ГДГ лимфоцитов достоверных изменений с возрастом не выявлено (рис. 1), что подтвердилось результатами корреляционного анализа  $r=-0,39$  ( $p=0,16$ ). Отсутствие изменений можно объяснить тем, что в поддержании пула НАДФН также принимают участие митохондриальные ферменты, в отличие от эритроцитов.

Возрастная динамика активности ЛДГ показала увеличение активности анаэробной реакции в лимфоцитах при старении (рис. 2). В лимфоцитах периферической крови во 2-й и 3-й группе повышена активность ЛДГ в среднем в 1,5 и 1,8 раза по сравнению с 1-й группой ( $p<0,05$ ). Однако влияние возрастного фактора на активность ЛДГ лимфоцитов не подтвердилось  $r=0,19$  ( $p=0,45$ ). Тем не менее, не стоит исключать, что увеличение соотношения  $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$  может коррелировать с возрастанием нагрузки на клетки системы иммунитета. При этом анаболические реакции в лимфоцитах нуждаются в быстром источнике АТФ, который достигается, по мнению многих авторов, активацией анаэробного гликолиза [11]. В частности, для Т-лимфоцитов характерен эффект Варбурга, а дефицит ЛДГ вызывает дефектную их активацию.

Возрастная динамика активности фермента обмена аденозина отражает его снижение после 60 лет (рис. 3). В 1-й и 2-й группе активность АД лимфоцитов не отличалась ( $p>0,05$ ). В 3-й группе активность АД лимфоцитов была на 49% ниже, чем в 1-й группе. Корреляционная зависимость между активностью АД и возрастом не установлена ( $r=-0,08$ ,  $p=0,83$ ). Однако принимая во внимание, что в лимфоцитах аденозин угнетает их функции [8], то можно предположить, что снижение активности АД в пожилом возрасте показывает угасание реакций клеточного звена иммунитета. Таким образом, нарушения метаболизма глюкозы и аденозина в эритроцитах, лимфоцитах могут приводить к ухудшению функций клеток, способствуя развитию патологии при старении [12, 16].

Изменения активности ферментов в плазме крови зависят от возраста. Так, активность ГДГ с возрастом росла и была максимально высокой в 3-й группе (рис. 1). Для активности ЛДГ также характерен пик активности в пожилом возрасте (рис. 2). Активность ГДГ в 1-й и 2-й группах достоверно не отличалась, а в 3-й была на 35% выше по сравнению со 2-й группой. Активность АД в плазме крови имела свои особенности. Активность фермента была максимально высокой во 2-й группе, а в 3-й была на 33% ниже, чем во 2-й (рис. 3). В 1-й группе активность фермента не отличалась от значений активности в 3-й группе ( $p>0,05$ ) и ниже значения активности во 2-й на 26% ( $p<0,05$ ). Для исследуемых ферментов плазмы крови была подтверждена возрастная зависимость: для ЛДГ ( $r=0,404$ ,  $p=0,002$ ), для ГДГ ( $r=-0,47$ ,  $p=0,001$ ) и для АД ( $r=0,303$ ,  $p=0,004$ ).

Повышение сывороточной активности ферментов принято ассоциировать с клеточным лизисом, в частности ЛДГ – биомаркер слабости, показатель старения [9], клеточного лизиса [6]. Нарастание активности ферментов обмена глюкозы в плазме крови пожилых людей, учитывая преимущественно эритроцитарное происхождение энзимов, вероятно связано с гемолизом.

## Заключение

Изменение активности изучаемых ферментов в эритроцитах, лимфоцитах и плазме крови имеет возрастной характер. Установлено, что наиболее выраженные ферментативные сдвиги в углеводном и нуклеотидном обменах в клетках крови проявляются после 60 лет – в возрастной группе 60-74 года. Соответственно клетки испытывают дефицит энергии, угнетение глутатионового звена антирадикальной защиты, реакции пластического обмена, репарации и накопление аденозина.

В плазме крови повышалась активность всех изученных ферментов – гликолиза, ПФП и катаболизма аденозина с возрастом. Активность ферментов углеводного и нуклеотидного обменов в плазме крови была максимально высокой у лиц зрелого возраста (45-59 лет).

При проведении корреляционного анализа исследуемых ферментов в эритроцитах и лимфоцитах в зависимости от возраста было установлено, что безъядерные клетки наиболее чувствительны к возрастным изменениям. Анализируя особенности активности изучаемых ферментов в клетках крови в зависимости от возраста, установлена интенсификация гликолиза, однонаправленное снижение активности ГДГ и АД, ферментов чувствительных к гипоксии и возросшим уровням АФК, обуславливающих функциональную способность клеток крови при старении. Повышение активности внутриклеточных ферментов углеводного обмена в плазме крови с возрастом объясняется, как правило, нарушением целостности клеточных мембран, вероятно, обусловленных накоплением АФК. Данные показатели можно использовать как ферментативные тесты дезадаптационных процессов важнейших клеток крови при старении и мониторинга терапевтических антивозрастных мероприятий.

## Литература (references)

1. Башук В.В. Патогенез старения крови и кровообращения: дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: 14.01.30 «геронтология и гериатрия». – Белгород, 2019. – 193 с. [Bashuk V.V. Patogenez stareniya krovi i krovoobrashheniya: dis.na soiskanie uchenoj stepeni doktora med. nauk: 14.01.30 «gerontologiya i geriatriya». «gerontology and geriatrics». – Belgorod, 2019. – 193 p. (in Russian)]
2. Елисеев Д.Н. Компенсаторные процессы в системе крови в условиях гипотермического воздействия // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2018. – №1. – С. 32-36. [Eliseev D.N. Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii. Journal of Fundamental Medicine and Biology. – 2018. – N1. – P. 32-36. (in Russian)]
3. Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В. и др. Окислительный стресс при старении // Успехи геронтологии. – 2020. – Т.33, №1. – С. 10-22. [Zenkov N. K., Kozhin P.M., Chechushkov A.V. et al. Advances in Gerontology. – 2020. – T.33, N1. – P. 10-22. (in Russian)]
4. Кривых Е.А., Гуляев А.Е., Коваленко Л.В. Потенциал геропротекторной активности полифенолов типичных северных ягод // Вестник СурГУ. – 2019, – Т.1, №39. – С. 65-72. [Krivy`x E.A., Gulyaev A.E., Kovalenko L.V. Vestnik SurGU. Surgut State University Bulletin. – 2019. – T.1, N39. – С. 65-72. (in Russian)]
5. Миронова К.А., Бакурова Е.М., Турсунова Ю.Д. Связь изменений активности дегидрогеназ обмена глюкозы со стадией заболевания при немелкоклеточном раке легких // Сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции: «Наука и инновации в XXI веке: актуальные



- вопросы, открытия и достижения». – РФ, Таганрог. – 2020. – С. 29-31. [Mironova K.A., Bakurova E.M., Tursunova Yu.D. Sbornik statej po itogam Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii: «Nauka i innovacii v XXI veke: aktual'ny'e voprosy», otkry'tiya i dostizheniya». "Science and Innovation in the 21st Century: Current Issues, Discoveries and Achievements". – RF, Taganrog. – 2020. – P. 29-31. (in Russian)]
6. Наумова Л.А., Ялыев М.Б. Особенности коморбидности и течения сепсиса у онкогематологических больных // Вестник СурГУ. – 2023. – Т.3, №16. – С. 83-88. [Naumova L.A., Yally'ev M.B. *Vestnik SurGU*. Surgut State University Bulletin. – 2023. – Т.3, N16. – С. 83-88. (in Russian)]
  7. Разыграев А.В. Изменение активности глутатионпероксидазы в плазме и сыворотке крови крыс при постнатальном развитии и старении // Успехи геронтологии. – 2019. – Т.32, №.1-2. – С. 38-44. [Razy'graev A.V. *Uspexi gerontologii*. Advances in Gerontology. – 2019. – V.32., N1-2. – P. 38-44. (in Russian)]
  8. Borzenko B.G., Bakurova E.M., Mironova K.A. et al. Age-Specific Features of the Enzymatic Proliferation Markers upon the Cancer of Different Localisations (USA) Highlights on Medicine and Medical Research: ebook: Print ISBN: 978-93-90888-62-7, eBook ISBN: 978-93-90888-70-2 // DOI: 10.9734/bpi/hmmr/v10/7417D. – 2021. – V.10. – P. 63-71.
  9. Cardoso A.L. Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases // Ageing Research Reviews. – 2018. – V.47. – P. 214-277.
  10. Dzhililova D.S., Makarova O.V. The Role of Hypoxia-Inducible Factor in the Mechanisms of Aging // Biochemistry (Mosc). – 2022. – V.9, N.87. – P. 995-1014.
  11. Frame A.K., Robinson J.W., Mahmoudzadeh N.H. et. al. Aging and memory are altered by genetically manipulating lactate dehydrogenase in the neurons or glia of flies // Aging (Albany NY). – 2023. – V.4, N15. – P. 947-981.
  12. Hsu Y.W., Chen W.K., Tsai C.F. Senescence-Mediated Redox Imbalance in Liver and Kidney: Antioxidant Rejuvenating Potential of Green Tea Extract // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – V.1, N19. – P. 260.
  13. Massacesi L., Galliera E., Corsi Romanelli M.M. Erythrocytes as markers of oxidative stress related pathologies // Mechanisms of Ageing and Development. – 2020. – V.191. – P. 111-333.
  14. Orhan M.F., Erkun O., Özdemir Ö. et. al. Evaluation of Lymphocyte Subgroups in Children with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency // Turkish Archives of Pediatrics. – 2023. – V.3, N58. – P. 341-343.
  15. Sabbatinelli J., Praticchizzo F., Olivieri F. et.al. Where Metabolism Meets Senescence: Focus on Endothelial Cells // Frontiers in Physiology. – 2019. – V.10. – P. 15-23.
  16. Xin K., Tian K., Yu Q.L., Han L. Study on the HIF-1 $\alpha$  regulated by glycolytic pathways and mitochondrial function in yaks of different altitudes during postmortem aging // Journal of Food Biochemistry. – 2022. – V.8, N.46. – P. 14205.
  17. Sharma R., Ramanathan A. The Aging Metabolome - Biomarkers to Hub Metabolites // Proteomics and system biology. – 2020. 02.18. URL: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pmic.201800407>

### Информация об авторах

*Миронова Ксения Александровна* – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры химии Института Естественных и технических наук БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет». E-mail: [mironova\\_ka@surgu.ru](mailto:mironova_ka@surgu.ru)

*Бакурова Елена Михайловна* – доктор медицинских наук, доцент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [32023@mail.ru](mailto:32023@mail.ru)

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

Поступила 03.06.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 616-001.8:615.35

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.3 EDN: COSBDR

**АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ 2-ЭТИЛТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА И КОМПЛЕКСА СОЛЕЙ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ У ПРЕДВАРИТЕЛЬНО ТРЕНИРОВАННЫХ К ГИПОКСИИ КРЫС ПРИ ОСТРОМ КИСЛОРОДНОМ ГОЛОДАНИИ**© Шабанов П.Д.<sup>1,2</sup>, Кожурин М.В.<sup>1</sup>, Зарубина И.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6*Резюме*

**Цель.** Экспериментальное изучение адаптогенного действия метапрота, комплекса солей янтарной кислоты (амосукцинат) и их сочетаний для повышения индивидуальной устойчивости мозга к гипоксии в процессе интервальной гипоксической гипобарической тренировки.

**Методика.** Острую гипоксическую гипобарическую гипоксию вызывали в проточной барокамере. Крыс разделяли по устойчивости к острой гипоксии, поднимая их в барокамере на высоту 11 000 м со скоростью 50 м/с и экспозицией на высоте до возникновения агонального дыхания. Крысы, выдерживающие воздействие гипоксии в течение 5-10 мин., считались низкоустойчивыми (НУ), более 10 мин. – высокоустойчивыми (ВУ). Режим интервальной гипоксической тренировки составлял 3 дня. Однодневный цикл тренировки состоял из 6-кратного подъема крыс со скоростью 15 м/с на высоту 5 000 м и экспозицией на высоте в течение 30 мин. Интервал между подъемами – 20 мин. В работе использовали синтетический адаптоген 2-этилтиобензимидазола гидробромид (метапрот) 25 мг/кг и комплекс солей янтарной кислоты (амосукцинат) 50 мг/кг, которые вводили внутривентриально на протяжении 3 дней сразу после окончания однодневного цикла тренировки. Контрольную группу составляли тренированные и нетренированные крысы, получавшие в эквивалентном объеме физиологический раствор. В головном мозге определяли креатинфосфат, свободные адениннуклеотиды (АТФ, АДФ и АМФ), рассчитывали величину энергетического заряда адениловой системы.

**Результаты.** Острая гипоксия вызывала снижение в головном мозге крыс обеих групп содержания макроэргических фосфатов на 44-73%. Метапрот и в меньшей степени амосукцинат повышали выживаемость ВУ и НУ к гипоксии крыс на высоте 11 000 м при экспозиции 30 мин. Сочетание интервальной гипоксической тренировки с метапротом и в меньшей степени амосукцинатом усиливало антигипоксический эффект тренировок. Синтетические адаптогены (метапрот и амосукцинат) на фоне интервальной тренировки крыс к гипоксии предупреждали истощение макроэргических фосфатов, наблюдаемое у не тренированных животных.

**Заключение.** Сделан вывод, что сочетание высотных тренировок с использованием синтетических адаптогенов (метапрота и амосукцината) потенцирует адаптивные метаболические изменения в головном мозге крыс, подвергавшихся действию высотных тренировок в импульсном режиме. На фоне действия препаратов в тканях мозга сохраняется пул основных макроэргических фосфатов и энергетический заряд адениловой системы.

**Ключевые слова:** метапрот, комплекс солей янтарной кислоты, высотная гипоксия, адаптация, крысы

**ANTIHYPoxic EFFECTS OF 2-ETHYLTHIOBENZIMIDAZOLE AND A COMPLEX OF SUCCINIC ACID SALTS IN RATS PRE-TRAINED TO HYPOXIA WITH ACUTE OXYGEN STARVATION**Shabanov P.D.<sup>1,2</sup>, Kozhurin M.V.<sup>1</sup>, Zarubina I.V.<sup>2</sup><sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, 12, St. Academician Pavlova, 197022, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>SM Kirov Military Medical Academy, 6, St. Academician Lebedeva, 194044, St. Petersburg, Russia*Abstract*

**Objective.** Experimental study of the adaptogenic effect of metaprot, a complex of succinic acid salts (amosuccinate) and their combinations to increase individual brain resistance to hypoxia during interval hypoxic hypobaric training.

**Methods.** Acute hypoxic hypobaric hypoxia was induced in a flow pressure chamber. Rats were divided according to their resistance to acute hypoxia, raising them in a pressure chamber to a height of 11,000 m at a speed of 50 m/s and exposing them to the height until agonal breathing occurred. Rats that were exposed to hypoxia for 5-10 minutes were considered low-resistant (LR), and those exposed to hypoxia for more than 10 minutes were considered highly resistant (HR). The interval hypoxic training regimen was 3 days. The one-day training cycle consisted of raising rats 6 times at a speed of 15 m/s to an altitude of 5000 m and exposing them to the height for 30 min. The interval between lifts was 20 minutes. In the study we used the synthetic adaptogen 2-ethylthio benzimidazole hydrobromide (metaprot) 25 mg/kg and a complex of succinic acid salts (amosuccinate) 50 mg/kg, which were administered intraperitoneally for 3 days immediately after the end of the one-day training cycle. The control group consisted of trained and untrained rats that received an equivalent volume of saline. Creatine phosphate and free adenine nucleotides (ATP, ADP and AMP) were determined in the brain, and the energy charge of the adenyl system was calculated.

**Results.** Acute hypoxia caused a decrease in the content of high-energy phosphates in the brain of rats of both groups by 44-73%. Metaprot and, to a lesser extent, amosuccinate increased the survival rate of LR and HR to hypoxia in rats at an altitude of 11,000 m with an exposure of 30 min. The combination of interval hypoxic training with metaprot and, to a lesser extent, amosuccinate enhanced the antihypoxic effect of training. Synthetic adaptogens (metaprot and amosuccinate) against the background of interval training of rats to hypoxia prevented the depletion of high-energy phosphates observed in untrained animals.

**Conclusion.** It was concluded that the combination of high-altitude training with the use of synthetic adaptogens (metaprote and amosuccinate) potentiates adaptive metabolic changes in the brain of rats exposed to pulsed high-altitude training. Against the background of the action of the drugs, the pool of basic high-energy phosphates and the energy charge of the adenyl system are preserved in the brain tissue.

*Keywords:* metaprot, complex of succinic acid salts, high-altitude hypoxia, adaptation, rats

## Введение

В настоящее время кислородную недостаточность (гипоксию) рассматривают как один из основных типовых патологических процессов. Однако чаще всего с проблемой гипоксии сталкиваются здоровые люди при нахождении в определенных условиях среды – ограниченных гермообъемах, горных восхождениях, в летных кабинах, при ликвидации последствий разрушений и стихий и т. д. Гипоксия влияет на все виды обмена в организме и, как правило, временно нарушает функциональное состояние его органов и систем. При гипоксии в наибольшей степени страдает мозг вследствие высокой потребности в кислороде, глюкозе, высокого содержания различных липидов и интенсивного обмена. Гипоксия мозга резко снижает сопротивляемость организма к кислородной недостаточности и перестраивает все его физиологические и биохимические системы на режим более щадящего функционирования [16]. В значительной степени реакция организма на гипоксию определяется индивидуальной чувствительностью к ней. Показано, что субъекты с высокой устойчивостью к гипоксии (человек и животные) менее подвержены повреждающему действию гипоксии на мозг, миокард, печень, почки [7].

Тип нарушения метаболизма при разных видах гипоксии (дефиците кислорода) имеет черты сходства. Прежде всего, это выражается снижением интенсивности окислительного фосфорилирования, торможением биосинтеза метаболитов пластического обмена, активацией свободнорадикальных процессов [5]. Изменения метаболизма при гипоксии носят, как правило, фазный характер и включают стадии полной обратимости метаболических изменений, частичной обратимости и необратимости изменений. Подобное выделение стадийных изменений метаболизма при гипоксии предполагает поиск средств и способов снижения неблагоприятных последствий гипоксии на организм. Среди них можно выделить физиологические методы тренировки организма (прекондиционирование, или периодическую гипоксию) и фармакологические способы повышения резистентности с помощью средств специального назначения – антигипоксантов, антиоксидантов, адаптогенов, ноотропов [2, 3]. Важным направлением повышения адаптивных возможностей организма является сочетание методов preconditionирования и использования антигипоксантов [16]. В таком сочетании ведущую роль играет индивидуальная чувствительность организма к воздействию гипоксического фактора.

Механизмы формирования и повышения индивидуальной чувствительности к гипоксии до настоящего времени не вскрыты. Среди наиболее привлекательных фармакологических средств

повышения устойчивости к гипоксическому фактору следует назвать производные тиобензимидазола, включая метапрот (бемитил) и амтизол, 3-оксипиридина (мексидол), феноксиуксусной кислоты (трекрезан) [1-3, 15]. Если работ по изучению антигипоксических свойств метапрота и аналогов в настоящее время опубликовано довольно много, то использование солей янтарной кислоты в качестве адаптогена и антигипоксанта изучалось мало [2, 3]. Более того, практически нет публикаций, посвященных сочетанию методов физического повышения устойчивости к гипоксии (интервальной гипобарической гипоксической гипоксии, или прекондicionирования) и фармакологических способов защиты от нее. Все это определило цель настоящего исследования – экспериментальное изучение адаптогенного действия метапрота, комплекса солей янтарной кислоты (амосукцинат) и их сочетаний для повышения индивидуальной устойчивости мозга к гипоксии в процессе интервальной гипоксической гипобарической тренировки.

## Методика

Опыты выполнены на 212 половозрелых белых беспородных крысах-самцах массой 160-180 г, полученных из питомника Рапполово (Ленинградская область). Животных содержали в условиях вивария в стандартных условиях освещения и питания при свободном доступе к воде и пище.

Острую гипоксическую гипобарическую гипоксию вызывали, создавая в проточной барокамере для лабораторных животных условия, имитирующие пребывание на высоте. Животных разделяли по устойчивости к острой гипоксии, поднимая их в барокамере на высоту 11 000 м со скоростью 50 м/с и экспозицией на высоте до возникновения агонального дыхания. Крысы, выдерживающие воздействие гипоксии в течение 5-10 мин., считались низкоустойчивыми (НУ), более 10 мин. – высокоустойчивыми (ВУ). При изучении метаболических эффектов препаратов при острой кислородной недостаточности создавали гипоксию средней тяжести, при которой не наблюдали гибели животных в барокамере. С этой целью животных поднимали на высоту 8 000 м со скоростью 50 м/с и экспозицией на высоте 30 мин. Эта модель наиболее часто применяется для оценки антигипоксической активности фармакологических средств [16].

Был разработан режим интервальной гипоксической тренировки животных. Адаптация к гипоксической гипоксии вырабатывалась у крыс в течение 3 дней интервальной тренировки животных в проточной барокамере. Однодневный цикл тренировки состоял из шестикратного подъема крыс со скоростью 15 м/с на высоту 5 000 м и экспозицией на высоте в течение 30 мин. Интервал между подъемами составлял 20 мин. В середине и конце подъемов дополнительно поднимали крыс на высоту 6 500 м, после чего осуществляли спуск на высоту 5 000 м.

В работе использовали синтетический адаптоген 2-этилтиобензимидазола гидробромид (метапрот) и комплекс солей янтарной кислоты (амосукцинат). Метапрот близок по строению к пуриновым основаниям нуклеиновых кислот – аденину и гуанину, проявляет типичные свойства адаптогена, антигипоксанта и актопротектора [2, 3, 16]. Выбор комплекса солей янтарной кислоты (лабораторный шифр: амосукцинат) связан с тем, что из природных субстратов-метаболитов кислые соли сукцината являются сильными модуляторами орфановых рецепторов и рецепторов SUCNR1, кальциевых каналов L-типа, активируют аккумуляции  $Ca^{2+}$  внутри клетки эндоплазматическим и саркоплазматическим ретикулумом и митохондриями, активируют лимитирующий этап в метаболизме холестерина – вход в митохондрии и последующую биотрансформацию в активные формы стероидов [1].

Препараты вводили внутривентриально в оптимальной эффективной дозе (метапрот 25 мг/кг, амосукцинат 50 мг/кг массы тела животных) на протяжении трех дней сразу после окончания однодневного цикла тренировки. Контрольную группу составляли тренированные и нетренированные крысы, получавшие в эквивалентном объеме физиологический раствор.

С целью изучения эффективности применения синтетических адаптогенов в сочетании с разработанным способом интервальной тренировки животные, получавшие фармакологическую поддержку на фоне тренировки, подвергались спустя неделю после окончания цикла тренировок воздействию острой гипоксии. Контролем служили нетренированные крысы, перенесшие острую гипоксию.

Все биохимические методы изучения энергетического обмена проводили в замороженных в жидком азоте больших полушариях мозга крыс. В 10% гомогенате ткани мозга, приготовленном на 6 N хлорной кислоте, определяли содержание молочной и пировиноградной кислот enzymатическим методом E. Marbach и M. Weil (1967), содержание креатинфосфата enzymатическим методом H.U. Bergmeyer (1974), свободные адениннуклеотиды (АТФ, АДФ и АМФ) с помощью восходящей тонкослойной хроматографии на пластинах «силуфол» и

последующим сканированием на спектрофлуориметре MPF-4 «Hitachi», как описано в работе [16]. Величину энергетического заряда адениловой системы рассчитывали по формуле: АТФ+0,5АДФ/АТФ+АДФ+АМФ.

Статистическая обработка результатов исследования. Выборка для каждой группы животных составила не менее 10 крыс. Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием стандартного пакета программ STATSTICA for Windows 6.0 с оценкой статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок по t-критерию Стьюдента при уровне значимости 95% ( $p < 0,05$ ).

## Результаты исследования

В эксперименте и практической медицине используются различные по продолжительности и силе воздействия способы гипоксической интервальной тренировки в зависимости от поставленной цели и желаемого результата. Отсутствие унифицированного способа гипоксической тренировки, приемлемого для разных категорий исследований, побудило нас разработать такой способ для экспериментальной оценки эффективности фармакологического усиления ее эффектов. В его основу положен принцип кратковременного импульсного неповреждающего гипоксического гипобарического воздействия средней интенсивности.

Предварительно разделенные по устойчивости к острой гипоксии крысы на группы высоко- (ВУ) и низкоустойчивых (НУ) особей выдерживали высоту в 11 000 м в среднем в течение 12,15 мин. и 5,12 мин. соответственно (табл. 1).

После курса интервальной тренировки продолжительность жизни различных по устойчивости к гипоксии животных на высоте 11 000 м возрастала у ВУ до 14,61 мин, у НУ – до 6,79 мин. Эффективность усиления адаптации синтетическими адаптогенами метапротом и амосукцинатом оценивали сразу по окончании цикла тренировок в условиях острой гипоксии на высоте 11 000 м, регистрируя продолжительность жизни крыс.

Таблица 1. Влияние синтетических адаптогенов метапрота, амосукцината и их сочетания на продолжительность жизни крыс при острой гипоксии на высоте 11 000 м ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Группы крыс	Продолжительность жизни, мин.	
	Высокоустойчивые	Низкоустойчивые
Нетренированные + гипоксия	12,15 ± 0,25	5,12 ± 0,44
Тренированные + гипоксия	14,61 ± 0,22*	6,79 ± 0,24*
Тренированные + метапрот	16,27 ± 0,27**	8,98 ± 0,28**
Тренированные + амосукцинат	15,56 ± 0,28**	7,74 ± 0,22**
Тренированные + метапрот + амосукцинат	20,46 ± 0,27**	15,28 ± 0,25**

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с группой нетренированных крыс, \*\* $p < 0,05$  по сравнению с группой тренированных крыс

Сразу после тренировки в сочетании с метапротом 25 мг/кг продолжительность жизни на высоте у ВУ крыс повышалась до 16,27±0,27 мин. (на 11%) и до 8,98±0,28 мин. (на 32%,  $p < 0,05$ ) у НУ животных в сравнении с не получавшими препарат тренированными животными. У животных, получавших на фоне тренировки амосукцинат 50 мг/кг, продолжительность жизни на высоте возрастала незначительно: в группе ВУ до 15,56±0,28 мин. (+7%), в группе НУ – до 7,74±0,22 мин. (+14%). Комбинированное применение метапрота с амосукцинатом дало существенное повышение продолжительности жизни крыс на высоте в группе ВУ до 20,46±0,27 мин. (на 40%), в группе НУ крыс – до 15,28±0,25 мин. (на 125%).

Таким образом, метапрот и в меньшей степени амосукцинат повышали выживаемость ВУ и НУ к гипоксии крыс на высоте 11 000 м при экспозиции 30 мин. Комбинированное применение метапрота и амосукцината дает более мощный прирост данного показателя (потенцирование противогипоксического эффекта), выраженный особенно в группе НУ к гипоксии животных, когда показатели НУ крыс выравнивались с соответствующими показателями ВУ к гипоксии особей.

Для выяснения сохранности эффектов препаратов выжившим животным предъявляли повторную острую гипоксию спустя неделю. При воздействии повторной гипоксии эффективность используемых комбинаций сохранялась, о чем свидетельствовало сохранение значения продолжительности жизни на высоте у получавших метапрот ВУ крыс и увеличение ее у НУ крыс в 2 раза по сравнению с тренированными без препарата животными. При этом у НУ животных

препарат проявлял более выраженное пролонгированное действие, достоверно увеличивая их продолжительность жизни на 27% по сравнению с действием первого гипоксического эпизода. ВУ животные, тренированные на фоне введения амосукцината при предъявлении повторной гипоксии, жили на высоте дольше на 8%, чем при действии первого гипоксического эпизода, а НУ – на 32%.

Таким образом, сочетание интервальной гипоксической тренировки с производным бензимидазола метапротом усиливают антигипоксический эффект тренировок, повышают индивидуальную устойчивость к гипоксии и переводят НУ особей в разряд ВУ. При этом метапрот и в меньшей степени амосукцинат проявляют пролонгированное и более выраженное действие в группе НУ к гипоксии животных. Это действие усиливается при комбинированном использовании метапрота и амосукцината.

При изучении метаболических изменений в головном мозге крыс с различной индивидуальной устойчивостью к гипоксии при острой гипобарической гипоксии было выявлено, что острая гипоксия сопровождалась глубокими нарушениями энергетического обмена в головном мозге ВУ и НУ крыс, что выражалось в лактацидемии на фоне снижения содержания в тканях мозга содержания пирувата, в снижении уровня макроэргических фосфатов – креатинфосфата и АТФ при увеличении содержания АДФ и АМФ, активации процессов перекисного окисления липидов и угнетения активности антиоксидантных систем. Изменения показателей энергетического обмена в мозге были более выражены в группе НУ к гипоксии животных.

При острой гипоксии содержание лактата в головном мозге достоверно возросло у ВУ животных на 141%, у НУ – на 151% (табл. 2). При этом снижалось содержание пирувата в головном мозге животных обеих групп на 56% и 63% соответственно. Эти изменения приводили к резкому увеличению отношения лактата к пирувату, свидетельствующему о глубоком лактацидозе.

Таблица 2. Влияние интервальной тренировки на содержание лактата, пирувата, креатинфосфата и макроэргов в головном мозге крыс ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )

Показатели	Группы крыс	Высокоустойчивые	Низкоустойчивые
Лактат, мкмоль/г	Интактные крысы	2,67±0,24	3,55±0,09
	Гипоксия	7,65±0,22*	8,94±0,21*
	Тренировка	6,12±0,21*#	7,14±0,17*#
Пируват, мкмоль/г	Интактные крысы	0,44±0,01	0,35±0,02
	Гипоксия	0,16±0,01*	0,12±0,01*
	Тренировка	0,24±0,02*#	0,18±0,02*#
Лактат/пируват	Интактные крысы	8,97±0,32	13,89±0,27
	Гипоксия	49,50±0,31*	78,40±0,19*
	Тренировка	20,05±0,38*#	35,35±0,18*#
Креатинфосфат, мкмоль/г	Интактные крысы	5,22±0,21	4,26±0,11
	Гипоксия	2,14±0,17*	1,15±0,12*
	Тренировка	3,11±0,16*#	2,72±0,14*#
АТФ, мкмоль/г	Интактные крысы	3,97±0,13	3,82±0,13
	Гипоксия	1,13±0,12*	1,24±0,13*
	Тренировка	2,42±0,11*#	2,04±0,12*#
АДФ, мкмоль/г	Интактные крысы	0,66±0,02	0,72±0,05
	Гипоксия	0,98±0,03*	1,17±0,04*
	Тренировка	0,89±0,03*#	0,96±0,05*#
АМФ, мкмоль/г	Интактные крысы	0,41±0,02	0,62±0,06
	Гипоксия	0,87±0,03*	0,94±0,05*
	Тренировка	0,67±0,02*#	0,77±0,02*#
Энергетический Заряд	Интактные крысы	0,819±0,008	0,775±0,003
	Гипоксия	0,665±0,006*	0,537±0,002*
	Тренировка	0,782±0,008*#	0,685±0,005*#

Примечание. \* $p < 0,05$  по сравнению с группой интактных животных, # $p < 0,05$  с группой крыс в состоянии острой гипоксии

Тренировка крыс к интервальной гипоксической гипоксии по сравнению с действием острой гипоксии сопровождалась менее выраженной лактацидемией. Так, содержание лактата в мозге тренированных ВУ крыс на 42%, а в мозге НУ на 23% было меньше, чем у животных при острой гипоксии. Содержание пирувата по сравнению с действием острой гипоксии достоверно

увеличивалось в мозге ВУ на 43%, НУ – на 70%. Изменения в содержании лактата и пирувата на фоне интервальной тренировки к гипоксии приводили к снижению величины их концентрационного отношения, что свидетельствует об уменьшении лактатного ацидоза.

Острая гипоксия вызывала снижение в головном мозге крыс обеих групп содержания макроэргических фосфатов. В мозге ВУ животных снижалось содержание креатинфосфата на 73% и АТФ на 44%. В мозге НУ крыс острая гипоксия сопровождалась снижением креатинфосфата на 85% и АТФ на 47%. При этом увеличивалось содержание продуктов гидролиза АТФ. Содержание АДФ возрастало в мозге ВУ крыс на 48% и АМФ на 112%, в мозге НУ – на 63% и 52% соответственно. Изменения в адениннуклеотидном пуле приводили к снижению в мозге животных обеих групп интегрального показателя состояния энергетики клетки – величины энергетического заряда, что свидетельствовало о развитии глубокого энергодефицита.

Тренировка к интервальной гипоксии сопровождалась менее выраженными изменениями пула макроэргических фосфатов. По сравнению с действием острой гипоксии содержание креатинфосфата возрастало в мозге ВУ крыс на 99%, НУ – на 185%. Содержание АТФ в мозге крыс обеих групп на 30% было выше, чем при действии острой гипоксии. Наряду с этим снижалось содержание АДФ в мозге ВУ на 10%, а в мозге НУ на 18%, а также АМФ на 23% и 18% соответственно. Изменения адениннуклеотидного пула при тренировке крыс к интервальной гипоксии приводили к достоверному увеличению по сравнению с действием острой гипоксии величины энергетического заряда в мозге ВУ крыс на 18%, а НУ на 28% ( $p < 0,05$ ). В то же время уровень энергообеспечения на фоне тренировки животных к гипоксии ниже, чем у интактных крыс.

Метаболические эффекты синтетических адаптогенов (метапрота и амосукцината) у тренированных к интервальной гипоксии ВУ и НУ к гипоксии крыс. Использование синтетических адаптогенов (метапрота и амосукцината) в процессе тренировки животных к прерывистой гипоксии сопровождалось более выраженными метаболическими изменениями, качественно однонаправленными на стабилизацию энергетического обмена в головном мозге различных по устойчивости к гипоксии животных.

На фоне действия метапрота по сравнению с не получавшими препарат тренированными животными снижалось содержание лактата в тканях мозга ВУ крыс на 12% и НУ на 15% ( $p < 0,05$ ). Применение на фоне интервальной гипоксической тренировки крыс амосукцината сопровождалось снижением содержания лактата в мозге ВУ крыс на 26%, НУ – на 29% (табл. 3). Наряду с этим при сочетании интервальной гипоксической тренировки с метапротом содержание пирувата увеличивалось в мозге ВУ животных на 25%, НУ – на 29% по сравнению с тренированными животными, не получавшими препарат. На фоне применения амосукцината в процессе цикла тренировок содержание пирувата возрастало в мозге ВУ крыс на 40% и НУ на 65%.

Оба синтетических адаптогена корректировали адениннуклеотидный пул в мозге животных обеих групп. Так, на фоне применения метапрота в процессе тренировок содержание АТФ возрастало в мозге ВУ крыс на 31%, и на 51% у НУ ( $p < 0,05$ ). Применение амосукцината способствовало достоверному увеличению содержания АТФ в группе ВУ животных на 37%, НУ – на 61%.

Одновременно с этим на фоне применения синтетических адаптогенов (метапрота и амосукцината) в процессе гипоксических тренировок в мозге животных обеих групп снижалось содержание АДФ и АМФ. Так, в мозге ВУ и НУ крыс содержание АДФ снижалось на фоне метапрота на 33% и 15%, на фоне амосукцината – на 37% и 61% соответственно ( $p < 0,05$ ). Содержание АМФ достоверно уменьшалось в мозге ВУ и НУ крыс на фоне использования метапрота на 37% и 42%, амосукцината – на 43% и 47%, их сочетаний – 52% и 53% соответственно. Применение амосукцината и сочетания метапрота и амосукцината восстанавливало величину энергетического заряда в мозге ВУ животных до уровня интактных животных этой группы. В мозге НУ животных величина энергетического заряда адениннуклеотидов превышала уровень в соответствующей группе интактных крыс и достоверно не отличалась от значений в группе интактных ВУ животных.

Таким образом, сочетание высотных тренировок с использованием синтетических адаптогенов (метапрота и амосукцината) потенцирует адаптивные метаболические изменения в головном мозге крыс, подвергавшихся действию высотных тренировок в импульсном режиме. На фоне действия препаратов в тканях мозга сохраняется пул основных макроэргических фосфатов и энергетический заряд адениловой системы.

Таблица 3. Влияние синтетических адаптогенов (метапрота и амосукцината) на показатели энергетического обмена в головном мозге крыс, тренированных к гипоксической гипоксии (M±m, n=10)

Показатели	Группы крыс	Высоко-устойчивые	Низко-устойчивые
Лактат, мкмоль/г	Тренировка	6,12±0,21	7,14±0,16
	Тренировка + метапрот	4,41±0,22*	6,12±0,18*#
	Тренировка + амосукцинат	3,85±0,17*	3,21±0,19*#
	Тренировка + метапрот + амосукцинат	5,64±0,19*	4,74±0,16*
Пируват, мкмоль/г	Тренировка	0,24±0,02*#	0,18±0,02*#
	Тренировка + метапрот	0,19±0,03*	0,15±0,02*#
	Тренировка + амосукцинат	0,15±0,02*	0,16±0,02*#
	Тренировка + метапрот + амосукцинат	0,39±0,02*#	0,28±0,02*
Креатин-фосфат, мкмоль/г	Тренировка	3,11±0,16	2,72±0,14
	Тренировка + метапрот	3,94±0,19*	3,14±0,13*#
	Тренировка + амосукцинат	3,82±0,16*	3,12±0,14*#
	Тренировка + метапрот + амосукцинат	4,76±0,15*	3,84±0,19*
АТФ, мкмоль/г	Тренировка	2,42±0,11	2,04±0,12
	Тренировка + метапрот	2,98±0,12*	1,77±0,14*#
	Тренировка + амосукцинат	2,76±0,14*	2,88±0,15*#
	Тренировка + метапрот + амосукцинат	3,76±0,16*	3,71±0,14*
АДФ, мкмоль/г	Тренировка	0,89±0,03	0,96±0,05
	Тренировка + метапрот	0,60±0,03*	0,82±0,04*
	Тренировка + амосукцинат	0,64±0,05*	0,76±0,06*
	Тренировка + метапрот + амосукцинат	0,56±0,06*	0,68±0,04*
АМФ, мкмоль/г	Тренировка	0,67±0,02	0,77±0,02
	Тренировка + метапрот	0,42±0,01*	0,45±0,01*
	Тренировка + амосукцинат	0,38±0,01*	0,41±0,01*
	Тренировка + метапрот + амосукцинат	0,32±0,01*	0,36±0,01*
Энергетический заряд	Тренировка	0,782±0,008	0,685±0,005
	Тренировка + метапрот	0,811±0,007*	0,763±0,004*
	Тренировка + амосукцинат	0,817±0,005*	0,789±0,002*
	Тренировка + метапрот + амосукцинат	0,821±0,003*	0,815±0,006*

Примечание. \* $p < 0,05$  по сравнению с группой тренированных к гипоксии крыс, # $p < 0,05$  – с интактными высокоустойчивыми крысами. Применение синтетических адаптогенов (метапрота и амосукцината) на фоне интервальной тренировки крыс к гипоксии предупреждало истощение макроэргических фосфатов, наблюдаемое у не получавших препараты тренированных животных. Содержание креатинфосфата достоверно увеличивалось при использовании метапрота у ВУ и НУ крыс на 29% и 76% соответственно. На фоне использования в процессе тренировок амосукцината содержание креатинфосфата возрастало в мозге ВУ крыс на 62%, а у НУ на 124% ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение результатов исследования

Полученные данные показывают, что синтетические адаптогены метапрот и амосукцинат, которые традиционно рассматривались как антигипоксантами [1, 16], оказывают благоприятный эффект как при курсовом применении, так и при сочетанном использовании с прекоинцидирующими манипуляциями (подъем на высоту). В свое время искусственно выделенная В.М. Виноградовым группа антигипоксантами [12] из большого класса адаптогенов, довольно прочно укрепились в научных концепциях, хотя в настоящее время подвергается критике и существенно пересматривается [11]. По-видимому, в условиях современного развития науки нет необходимости выделять отдельно группы антигипоксантами (повышающих устойчивость в выживании в условиях кислородной недостаточности), термо- или фригопротекторов (при воздействии высоких или низких температур), вибропротекторов (при действии вибрации), актопротекторов (истощающих нагрузок) и тому подобное, так как для профилактики воздействия этих неблагоприятных условий среды (гипоксического, температурного, вибрационного, нагрузочного и других факторов среды) используются, как правило, одни и те же препараты, большей частью обладающие нейтропротекторным действием [10, 13], что их, собственно и определяет.



В широком смысле слова нейропротекция подразумевает потенциальное уменьшение повреждения нервной ткани (мозга в первую очередь) вследствие воздействия различных агрессивных факторов внешней среды (интоксикации, инфекции, травмы, ишемии и т.д.). С этих позиций громадное число фармакологических препаратов оказывает нейропротективное действие: наркотические средства, снотворные, нейролептики, транквилизаторы, седативные, ноотропы, витамины, антигипоксанты, антиоксиданты и др. Чаще всего в фармакологии понятие нейропротекции сводится к более конкретным особенностям действия фармакологических средств, которые включают в себя: 1) ноотропное либо ноотропоподобное действие, заключающееся в способности повышать устойчивость организма и специально центральной нервной системы к действию различных повреждающих факторов при сохранении или повышении высших функций мозга; 2) способность сохранять (оптимизировать) метаболическую активность нервных клеток при воздействии повреждающих факторов; 3) восстанавливать нарушенный метаболизм и энергетический дефицит в нервных клетках; 4) оказывать антиоксидантный (антисвободнорадикальный) эффект; 5) прямо активировать нейротрофические процессы за счет стимуляции спрутинга и выработки нейротрофических факторов; 6) препятствовать развитию нейрональной дегенерации вследствие различных патологических процессов (аутоиммунных, токсических, возрастных, ускоренного апоптоза). Наиболее близко к понятию нейропротекции имеют отношение два последних эффекта, которые, к сожалению, в настоящее время изучены недостаточно [13, 14].

Перспективными нейропротекторами могут рассматриваться метаболические активаторы мозга и пептидные препараты. Синтетические препараты метаболического типа действия прочно вошли в современную фармакологию. Часто они квалифицируются как антигипоксанты (гипоксен, бемитил, амтизол, этомерзол, тримин), антиоксиданты (мексидол, препараты янтарной кислоты), психоэнергизаторы (тонибрал, яктон, ладастен) [14]. Нейропептиды применяются в клинической фармакологии сравнительно недавно. Среди них следует выделить органопрепараты (церебролизин, кортексин), малые концентрации антител к биологически значимым эндогенным субстанциям (пропротен-100, тенотен) и синтетические пептиды (семакс, селанк, дельтаран, алапид, аргинин-вазопрессин, ноопепт, кортаген). Сравнительное изучение пептидных препаратов в эксперименте и клинических условиях показало их высокую нейропротективную активность [13, 14]. Пептиды оказались эффективными для устранения последствий длительной социальной изоляции, после активации систем стресса в раннем онтогенезе, при экспериментальной ишемии мозга (перевязка сонных артерий), после перенесенной черепно-мозговой травмы, при повышенной судорожной активности. В клинике кортексин, церебролизин, семакс и ноопепт были эффективны в постабстинентный период у больных алкоголизмом, у тяжелых соматических больных с астеническим синдромом, после перенесенных черепно-мозговых травм, у детей с судорожным синдромом, после отравления нейротропными ядами, для ускоренной акклиматизации при быстрых изменениях климатических условий среды [3, 7-9, 12-14].

В основе положительного восстанавливающего эффекта нейропротекторов вообще, и антигипоксантов в частности, лежат процессы энергетической оптимизации, то есть баланса образования и расходования энергии макроэргов [4, 16]. По-видимому, это универсальный механизм, описанный для гипоксических состояний как биоэнергетическая гипоксия [4]. В наших опытах как процедура преко кондиционирования подъемом на высоту, так и сочетание высотных тренировок с использованием синтетических адаптогенов (метапрота и амосукцината) активировали адаптивные метаболические изменения в головном мозге крыс. Важно отметить, что на фоне действия препаратов в тканях мозга сохранялся пул основных макроэргических фосфатов и энергетический заряд адениловой системы, что указывает на повышение адаптивных возможностей мозга и организма в целом.

## Выводы

1. Разработанный режим тренировки к интервальной гипобарической гипоксии формирует в тканях головного мозга высокоустойчивых и, особенно, низкоустойчивых к гипоксии крыс адекватный условиям воздействия метаболический ответ, заключающийся в препятствовании снижения содержания креатинфосфата, адениннуклеотидов, пирувата, и накопления лактата. В то же время изученные метаболические показатели на фоне тренировки у животных ниже, чем у интактных крыс с такой же чувствительностью к гипоксии.
2. Синтетические адаптогены (метапрот и амосукцинат) усиливают антигипоксические эффекты интервальной гипобарической тренировки к гипоксии, увеличивая продолжительность жизни

тренированных животных при острой гипоксии, и адаптивные метаболические изменения в головном мозге высокоустойчивых и низкоустойчивых к гипоксии животных.

3. По эффективности действия препараты можно расположить по возрастанию в ряду: амосукцинат < метапрот < метапрот + амосукцинат.
4. Синтетические адаптогены метапрот и амосукцинат следует рассматривать в качестве эффективных средств повышения индивидуальной устойчивости организма к метаболическим повреждениям головного мозга гипоксического генеза.

## Литература (references)

1. Байрамов А.А., Мамина Н.Ш., Каронова Т.Л. и др. Фармакологическая коррекция экспериментально индуцированного остеопороза, осложненного сахарным диабетом 2-го типа // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2024. – Т. 22, №1. – С. 75-81. [Bairamov A.A., Mamina N.Sh., Karonova T.L. i dr. *Ozory po klinicheskoi farmakologii I lekarstvennoi terapii.* Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2024. – V.22, N1. – P. 75-81. (in Russian)]
2. Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Сравнение эффективности лечения астенических нарушений вследствие невротических и связанных со стрессом расстройств феназепамом и сукцинатсодержащими метаболическими протекторами // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2020. – Т.17, №4. – С. 23-30. [Buznik G.V., Shabanov P.D. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii.* Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.17, N4. – P. 23-30 (in Russian)]
3. Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Фармакотерапия нарушений астенического спектра у хирургических пациентов и пострадавших с сочетанными травмами с помощью сукцинатсодержащих препаратов // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2020. – Т.17, №3. – С. 12-21. [Buznik G.V., Shabanov P.D. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii.* Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2020. – V.17, N3. – P.12-21 (in Russian)]
4. Воробьева В.В., Левченкова О.С., Ленская К.В. Роль биоэнергетической гипоксии в морфологической трансформации миокарда при вибрационной болезни // *Психофармакология и биологическая наркология.* 2024. – Т.15, №1. С. 69-78. [Vorobyova V.V., Levchenkova O.S., Lenskaya K.V. *Psihofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya.* Psychopharmacology and biological narcology. – 2024. – V.5, N1. – P. 69-78. (in Russian)]
5. Евсеев А.В., Мосин О.А., Евсеева М.А. и др. Противогипоксический эффект алмидсодержащих металлокомплексных соединений в эксперименте // *Психофармакология и биологическая наркология.* – 2024. – Т.15, №1. – С. 53-60. [Evseev A.V., Mosin O.A., Evseeva M.A. i dr. Antihypoxic effect of almid-containing metal complex compounds in experiment. *Psihofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya.* Psychopharmacology and biological narcology. – 2024. – V.15, N1. – P. 53-60. (in Russian)]
6. Катунина Н.П., Рылеев А.Ю., Шабанов П.Д. Противогипоксическая активность новых производных пиридина и 3-оксипиридина // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2011. – Т.9, №1. – С. 58-62. [Katunina N.P., Ryleyev A.Y., Shabanov P.D. *Ozory po klinicheskoi farmakologii I lekarstvennoi terapii.* Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2011. – V.9, N1. – P. 58-62 (in Russian)]
7. Ким А.Е., Шустов Е.Б., Ганапольский В.П. Патогенетические и фармакодинамические особенности применения производных янтарной кислоты при различных заболеваниях сердечно-сосудистой и нервной систем // *Психофармакология и биологическая наркология.* – 2024. – Т.15, №1. – С. 7-22. [Kim A.E., Shustov E.B., Ganapolsky V.P. *Psihofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya.* Psychopharmacology and biological narcology. – 2024. – V.15, N1. – P. 7-22. (in Russian)]
8. Марышева В.В., Шабанов П.Д. Повышение физической выносливости у животных препаратами с тиомочевинной группировкой (обзор литературы) // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2019. – Т.17, №1. – С. 17-30. [Marysheva V.V., Shabanov P.D. *Ozory po klinicheskoi farmakologii I lekarstvennoi terapii.* Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2019. – V.17, N1. – С. 17-30. (in Russian)]
9. Марышева В.В., Шабанов П.Д. Эффекты фуллерена C60 с антигипоксантами // *Психофармакология и биологическая наркология.* – 2022. – Т.13, №4. – С. 65-76. [Marysheva V.V., Shabanov P.D. *Psihofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya.* Psychopharmacology and biological narcology. – 2022. – V.13, N4. – P. 65-76. (in Russian)]
10. Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакологическая нейропротекция при цереброваскулярной недостаточности: возможные подходы // *Психофармакология и биологическая наркология.* – 2024. –

- Т.15, №1. – С. 23-32. [Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Psihofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2024. – V.15, N1. – P. 23-32. (in Russian)]
11. Шабанов П.Д. Истоки и предпосылки создания концепции ноотропов // Нейрохимия. – 2023. – Т.40, №2. – С. 101-107. [Shabanov P.D. The origins and background of the creation of the nootropics concept. *Neurochemical Journal*. – 2023. – V.17, N2. – P. 163-168. (in Russian)]
12. Шабанов П.Д. Создатель концепции антигипоксантов и актопротекторов (к 100-летию профессора В.М. Виноградова). Психофармакология и биологическая наркологи. – 2024. – Т.15, №1. – С. 79-90. [Shabanov P.D. *Psihofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2024. – V.15, N1. – P. 79-90. (in Russian)]
13. Шабанов П.Д. Фармакология лекарственных препаратов пептидной структуры // Психофармакология и биологическая наркологи. – 2008. – Т.8, №4. – С. 2399-2425. [Shabanov P.D. *Psihofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2008. – V.8, N4. – P. 2399-2425 (in Russian)]
14. Шабанов П.Д. Фармакология пептидных препаратов // Медицинский академический журнал. – 2008. – Т.8, №4. – С. 3-23. [Shabanov P.D. Pharmacology of peptide drugs. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal*. Medical Academic Journal. – 2008. – V.8, N4. – С. 3-23 (in Russian)]
15. Якушева Е.Н., Щулькин А.В., Абаленихина Ю.В. Оценка эффективности этилметилгидроксипиридина сукцината при алкогольной абстиненции // Психофармакология и биологическая наркологи. – 2024. – Т.15, №1. – С. 61-68. [Yakusheva E.N., Shchulkin A.V., Abalenikhina Yu.V. *Psihofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2024. – V.15, N1. – P. 61-68. (in Russian)]
16. Shabanov P.D., Zarubina I.V. Hypoxia and antihypoxants, focus on brain injury // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т.17, №1. – С. 7-16. [Shabanov P.D., Zarubina I.V. *Ozory po klinicheskoi farmakologii I lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2019. – V.17, N1. – P. 7-16.

### Информация об авторах

*Шабанов Петр Дмитриевич* – доктор медицинских наук, профессор; руководитель отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», профессор кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова. E-mail: pdshabanov@mail.ru

*Зарубина Ирина Викторовна* – доктор биологических наук, профессор, старший преподаватель кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. E-mail: I.V.Zarubina@list.ru

*Кожурин Михаил Васильевич* – сонскатель отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: ssrkog@mail.ru

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

Поступила 27.06.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 612.1/.8

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.4 EDN: EMICHС

**ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СТРЕССА****© Любимов А.В.<sup>1,3</sup>, Ефимов С.В.<sup>1</sup>, Тарахтеев А.С.<sup>1</sup>, Быкова Д.Д.<sup>1</sup>, Трандина А.Е.<sup>1</sup>, Погожая Е.А.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, 6<sup>2</sup>Медицинского центр преморбидных и неотложных состояний Центрального военного клинического госпиталя им. П.В. Мандрыка, Россия, 119002, Москва, пер. Серебряный, 4<sup>3</sup>Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 12*Резюме*

**Цель.** Изучить механизмы адаптации на основе гипоксия-индуцируемого фактора 1 альфа (HIF1 $\alpha$ ) в контексте хронического болевого стресса.

**Методика.** Использована методика «Формалинового» теста на крысах самцах Vistar, как модель стресс-индуцированных механизмов адаптации к болевому раздражению. 2,5% раствор формалина вводили в дорсальную поверхность стопы задней конечности в дозе 50 мкл. с оценкой динамики исследуемых показателей через 1 ч., 24 ч. и 72 ч. после введения раствора.

**Результаты.** Сравнение уровня HIF1 $\alpha$  в крови, миндалине и коре головного мозга до введения формалина, через 1 ч. после введения, через 24 ч. и через 72 ч. при помощи двухфакторного рангового дисперсионного анализа показало статистически значимое увеличение уровня HIF1 $\alpha$  через 72 ч. после введения формалина в сравнении с уровнем HIF1 $\alpha$  контрольной группы и через 1 ч. после введения. При исследовании уровня HIF1 $\alpha$  в крови статистически значимых различий не выявлено.

**Заключение.** Обнаруженная связь между HIF1 $\alpha$  и хроническим болевым стрессом делает его потенциально важным диагностическим маркером и немаловажной терапевтической мишенью болевых патологий. Дальнейшие исследования позволят открыть новые направления терапевтических стратегий для обнаружения и коррекции хронического болевого стресса.

*Ключевые слова:* болевой стресс, гипоксия-индуцируемый фактора 1 альфа, адаптация

## POTENTIAL MARKER OF CHRONIC PAIN STRESS

Lyubimov A.V.<sup>1,3</sup>, Efimov A.V.<sup>1</sup>, Tarakhcheev A.S.<sup>1</sup>, Bykova D.D.<sup>1</sup>, Trandina A.E.<sup>1</sup>, Pogozhaya E.A.<sup>2</sup><sup>1</sup>Military Medical Academy, 6, acad. Lebedeva St., 194044, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>Medical Center for Premorbid and Emergency Conditions of the P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital, 4, lane Serebryany, 119002, Moscow, Russia<sup>3</sup>Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia*Abstract*

**Objective.** Study of adaptation mechanisms based on hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF1 $\alpha$ ) in the context of chronic pain stress.

**Methods.** The “Formalin” test technique was used on male Wistar rats as a model of stress-induced mechanisms of adaptation to painful stimulation. A 2,5% formalin solution was injected into the dorsal surface of the foot of the rat hind limb in a dose of 50  $\mu$ l. with the assessment of the dynamics of indicators 1 hour, 24 hours and 72 hours after administration of the solution.

**Results.** Comparison of HIF1 $\alpha$  levels in the blood, amygdala and cerebral cortex before formalin administration, 1 hour after administration, 24 hours, and 72 hours using two-factor rank analysis of variance showed a statistically significant increase in the level of HIF1 $\alpha$  72 hours after formalin

administration in comparison with the level of HIF1 $\alpha$  in the control group and 1 hour after administration. When examining the level of HIF1 $\alpha$  in the blood, no statistically significant differences were revealed.

**Conclusion.** The discovered association between HIF1 $\alpha$  and chronic pain stress makes it a potentially important diagnostic marker and an important therapeutic target for pain pathologies. Further research will open up new directions for therapeutic strategies to detect and correct chronic pain stress.

*Keywords:* pain stress, hypoxia-inducible factor 1 alpha, adaptation

## Введение

Стресс-индуцированные нарушения представляют собой серьёзную медико-социальную проблему современности. По данным ВОЗ [14], распространённость психосоматических и психических расстройств, ассоциированных с дезадаптацией к стрессу, неуклонно растёт во всем мире.

Хронический стресс запускает комплексные нейроэндокринные и иммунные сдвиги, которые со временем приводят к развитию целого каскада патологических изменений. Гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с повышением глюкокортикоидов, катехоламинов, а также изменение баланса между стресс-реализующими и стресс-лимитирующими системами (симпатической и парасимпатической системами соответственно) нарушают гомеостатические процессы [1]. Это сопровождается снижением функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, что в конечном счёте способствует развитию воспаления, нарушению барьерных функций, метаболическим и трофическим сдвигам [12].

Подобная дисрегуляция стрессовых систем лежит в основе коморбидности широкого спектра заболеваний: от хронических болевых синдромов и функциональных расстройств до сердечно-сосудистой патологии [20], сахарного диабета [17] и даже онкологических процессов [18]. Стресс-индуцированные расстройства широко распространённый феномен, представленный в иммунологии (как один из факторов повышенного риска при развитии инфекционных заболеваний) [11], в кардиологии и ангионеврологии (нарушение ритма и проводимости, гиперкоагуляция, как один из эволюционных механизмов адаптации организма к острой кровопотере, ускорение развития атеросклероза, артериальной гипертензии) [2], мануальной медицине (мышечное напряжение, сопровождающееся головной болью, болью в шее, в частности посредством повышения тонуса трапецевидной мышцы, болей в спине) [8], пульмонологии (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких) [3], гастроэнтерологии (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, синдром раздражённого кишечника, колит) [13], дерматологии (атопический дерматит, псориаз, акне) [4].

В ответ на кратковременное действие стрессирующего фактора активируются одновременно симпатическая и парасимпатическая нервная системы в реципрокных отношениях (симпатовагальный баланс), однако хроническое воздействие раздражающего фактора приводит к дисбалансу, нарушается нейроэндокринная регуляция и адаптация, развивается стресс-индуцированная патология [6]. Изучение биомаркеров стрессовой адаптации имеет огромное значение для понимания её патогенетических механизмов, разработки новых диагностических подходов и персонализированных стратегий коррекции стресс-индуцированных состояний.

В качестве таких маркеров выступают показатели нейроэндокринной (грелин, кортизол, адренкортикотропный гормон, катехоламины) и иммунной (лимфоциты, НК-клетки, провоспалительные цитокины) систем [5]. Их динамические изменения под влиянием острого или хронического стресса позволяют объективно оценить адаптационные резервы организма и степень напряжённости стрессовых систем.

В ряде случаев в роли стресс-индуцирующего фактора выступает боль. Функционально (особенно в острых формах) она становится сигналом и элементом защиты, информируя организм о потенциальной угрозе повреждения и запуская серию физиологических и поведенческих актов, необходимых для предотвращения или уменьшения деструкции, предотвращения её повторного появления и активации репарационных процессов. Ноцицепция представляет собой механизм трансформации воздействия вредного стимула посредством болевого раздражения в сознательное переживание. Значительную роль в активации ноцицептивных нейронов играют субстанция Р, нейрокинин А и кокальцигенин. Также важное значение в механизмах стимуляции ноцицептивных нервных клеток придаётся оксиду азота (NO) – внесинаптическому медиатору, способному свободно перемещаться через клеточную мембрану [9]. Защитные эффекты NO

связаны с способностью к дилатации сосудов внутренних органов, усилению процессов микроциркуляции, активации ферментов антиоксидантной системы, а также стимуляции образования гипоксия индуцируемого фактора 1 (HIF-1) [7].

HIF1 представляет собой антигипоксический димерный белок, координирующий процессы пролиферации, дифференцировки и клеточной выживаемости путём регулирования ангиогенеза, эритропоэза, гликолиза, а также тонуса сосудов [10]. Исследование на крысах в условиях нормобарической гипоксии показали, что в головном мозге животных повышается регуляция экспрессии мРНК фактора роста эндотелия сосудов VEGF (регуляция ангиогенеза и тонуса сосудов) и аденомедуллина (стимуляция нейропротективных процессов), которые являются непосредственными генами-мишенями HIF1 [16]. Исходя из этого, можно сделать вывод, что фактор играет важную роль в формировании адаптации мозга не только к гипоксии-ишемии, как считалось ранее, но и к стрессу.

В качестве одной из методик регистрации ноцицептивной стресс-реакции грызунов на умеренную, непрерывную боль, вызванную повреждением тканей можно использовать «Формалиновый» тест [19]. Считается, что тест обеспечивает более эффективную модель клинической боли, чем тесты с фазными механическими или температурными раздражителями [15], что позволяет исследовать стресс-реакцию не только в острейшей и острой периоды, но и при хронизации процесса.

Цель исследования – изучить показатели динамики экспрессии HIF1 $\alpha$  у крыс Вистар в течение определенного времени (1 час, 24 часа, 72 часа) после воздействия болевого стимула в модели «формалинового» теста. Выбор исследуемой ткани (кровь, кора головного мозга – PFC), миндалина (AMG) был обусловлен различными причинами: кровь – как наиболее удобный биоматериал, используемый в стандартной клинической лабораторной практике, PFC – ткань, наиболее остро реагирующая на гипоксию, а AMG – наиболее остро реагирующая на стресс область головного мозга, играющая ключевую роль в формировании отрицательных эмоций: страх и тревога.

## Методика

Исследование проводилось на крысах Вистар в возрасте 8–9 мес. массой 250–300 г. Животные содержались в пластиковых клетках при температуре воздуха 22 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C, световом режиме 12/12 ч, со свободным доступом к гранулированному корму и воде. В клетке было по 6 однополых особей. Все эксперименты выполнялись в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и Европейской конвенции Directive 2010/63/EU.

Моделирование стресс-индуцированных нейрофизиологических механизмов адаптации к болевому раздражению воспроизводили с использованием «Формалинового» теста. Подопытные животные были разделены на 4 группы (по 6 крыс в каждой): первые три группы были подвержены острой воспалительной реакции, вызываемой введением 2,5% раствором формалина в дорсальную поверхность стопы задней конечности в дозе 50 мкл, а четвертая группа – контрольная, которая не подвергалась болевому воздействию.

Определение уровня HIF1 $\alpha$  проводили методом ИФА на образцах прозрачной фракции крови, миндалине и коре головного мозга крыс (центрифугирование 8.000/об/мин), полученных при декапитации крыс у первой группы через 1 час после воздействия (моделирование фульминантного периода стресса), второй – через 1 день (моделирование острого периода стресса), а у третьей – через 3 дня (моделирование хронического периода стресса).

ИФА выполнялся сэндвич-методом с использованием тест-систем ELISA Kit for HIF-1 $\alpha$  (Cloud-Clone Corp., Хьюстон, США) в соответствии с протоколом фирмы изготовителя. Детекция антигена осуществлялась на спектрофотометре на длине волны 450 нм. До момента определения образцы сохраняли при -20 $^{\circ}$ C.

Статистическую обработку производили с использованием GraphPadPrism8 и IBM SPSS Statistics 27 с оценкой статистической значимости показателей при  $p < 0,05$ . По результатам критерия Шапиро-Уилка ( $p = 0,200$ ) и Колмогорова–Смирнова ( $p = 0,730$ ) проверяемое распределение показателя HIF1 в коре головного мозга соответствует нормальному, а в миндалине головного мозга и крови не соответствует нормальному (критерий Шапиро-Уилка ( $p < 0,05$ ) и Колмогорова - Смирнова ( $p < 0,05$ ), однако учитывая малую выборку, все данные обработаны при помощи непараметрического критерия.

В связи с невозможностью получения значения параметров у одного объекта исследования более одного раза (т.е. в динамике), принято решение взять четыре группы объектов с абсолютно одинаковыми характеристиками и снять показания: в первой группе – до стрессирования (контрольная группа), во второй группе – через 1 час после стрессирования, в третьей – через 1 сутки после стрессирования, в четвертой – через 3 суток после стрессирования. Статистический анализ проводился при помощи однофакторного дисперсионного анализа Краскала-Уоллиса для несвязанных выборок.

## Результаты исследования

Сравнение уровня HIF1 в миндалине головного мозга ( $Me = 0,09497$ ,  $n = 23$ ,  $\sigma = 0,02253$ ) выявило статистически значимое различие между группами ( $p=0,019$ ), в частности, значимое увеличение уровня HIF1α через 3 суток после введения формалина в сравнении с уровнем HIF1α в первой группы (через 1 час после введения).

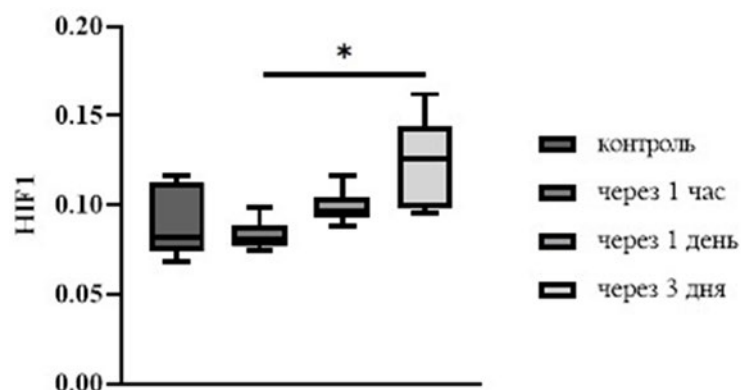


Рис. 1. Сравнение уровня HIF1α в миндалине головного мозга (AMG)

Анализируя уровень HIF1α в коре головного мозга до введения формалина ( $Me = 0,08671$ ,  $n = 24$ ,  $\sigma = 0,01357$ ) также выявлено статистически значимое различие между группами ( $p=0,039$ ). В частности, значимое снижение уровня HIF1 через 1 час после введения формалина в сравнении с уровнем HIF1 через 3 суток после введения.

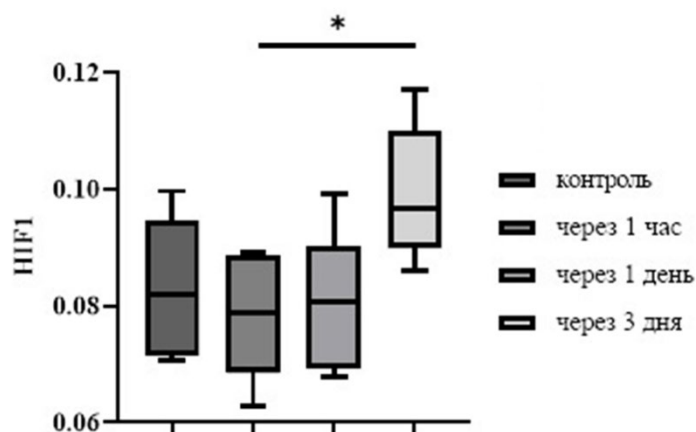


Рис. 2. Сравнение уровня HIF1α в коре головного мозга (PFC)

При исследовании уровня HIF1α в крови ( $Me = 0,07078$ ,  $n = 24$ ,  $\sigma = 0,02360$ ) статистически значимых различий не выявлено ( $p=0,423$ ).

Анализ полученных статистических данных свидетельствует о том, что после воздействия формалином уровень HIF1α в коре и миндалине головного мозга крыс после стрессирования падает, а затем постепенно возрастает, при этом статистически значимые изменения отмечаются на 3 день после болевого стрессирования.

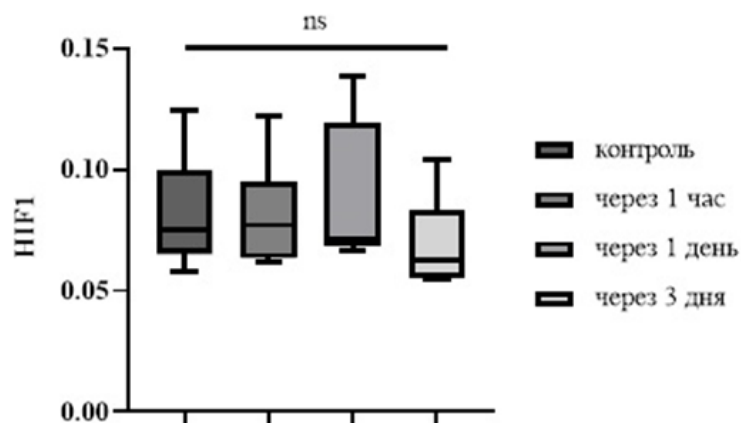


Рис. 3. Сравнение уровня HIF1α в крови

### Обсуждение результатов исследования

На основании полученных нами результатов, было выявлено, что различные отделы головного мозга реагируют на стресс одинаково. Через трое суток после болевого стрессирования и в коре, и в миндалине головного мозга крыс появляются статистически значимые изменения уровня HIF1α, но в краткосрочном периоде таких изменений не наблюдается. Наиболее яркие результаты были получены при анализе уровня HIF1α в коре головного мозга: статистически значимые изменения уровня HIF1α выявлены во всех трёх экспериментальных группах.

При графическом анализе изменений HIF1α в коре и миндалине головного мозга выявлена прямая корреляция в течение всего исследования. Это может указывать на синхронность реакций и скоординированность активации ответа на стрессовое воздействие в обеих областях головного мозга, а также на схожесть механизмов адаптации и компенсации гипоксии и боли.

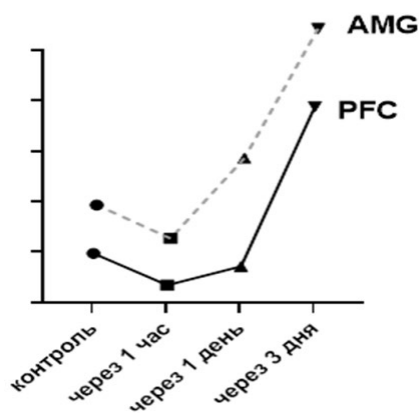


Рис. 4. Сравнение динамика HIF1α в отделах головного мозга (графический анализ)

Статистически значимые изменения в крови в течение всего периода исследования полностью отсутствовали. Учитывая известные данные о стимуляции синтеза HIF1α в ответ на снижение концентрации кислорода в дыхательной среде отсутствие изменений концентрации HIF1α в крови было теоретически ожидаемо. Однако, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что изучаемый биологический маркер в экспериментальных условиях демонстрирует определённую роль в нейрогенной адаптации к хроническому болевому стрессу.

По результатам многочисленных исследований стало ясно, что HIF1 непосредственно регулирует экспрессию более 1 тыс. генов человека, участвующих в компенсации негативного воздействия гипоксии. При хроническом болевом стрессе HIF1 также участвует в регуляции клеточных ответов на воздействие, включая активацию противовоспалительных и анальгезирующих путей. В обоих случаях HIF1 помогает клеткам адаптироваться к неблагоприятным условиям, что делает его потенциальным маркером диагностики как для гипоксических состояний, так и маркером хронического болевого стресса.



Для окончательного подтверждения возможности использования HIF1 $\alpha$  в качестве надёжного индикатора хронического болевого стресса требуется проведение дополнительных исследований. Важно определить продолжительность сохранения стабильных изменений уровня этого маркера и его сопоставимость с другими лабораторными маркерами, имеющими потенциал применения в качестве диагностики хронического стресса. Необходимо изучить долгосрочную стабильность и воспроизводимость выявленных изменений, а также провести аналогичные исследования на других экспериментальных моделях и в различных условиях, чтобы обеспечить универсальность и значимость использования HIF1 $\alpha$  в клинической практике. Комплексный подход к этим вопросам позволит утвердить HIF1 $\alpha$  как важный диагностический инструмент в оценке хронического болевого стресса и повысить точность и надёжность диагностики подобных состояний.

При дальнейшем подтверждении диагностической эффективности HIF1 $\alpha$ , он может быть использован в клинической практике для мониторинга хронического болевого стресса у людей или животных, а также в качестве мишени для фармакологической профилактики и коррекции адаптации и компенсации хронической гипоксии и хронического болевого стресса.

## Литература (references)

1. Арсаханова Г.А. Формирование противодействия от организма человека на стресс // Международный журнал прикладных наук и технологий «Integral». – 2020. – №5. – С. 307-315. [Arsakhanova G.A. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh nauk i tehnologij «Integral»*. International Journal of Applied Sciences and Technologies "Integral". – 2020. – N5. – P. 307-315. (in Russian)]
2. Акимов А.М., Новоселов А.В., Лебедев Е.В., Каюмова М.М. Некоторые факторы хронического социального стресса, сопутствующие развитию сердечно-сосудистых заболеваний // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2023. – № 11. – С. 45-53. [Akimov A.M., Novoselov A.V., Lebedev E.V., Kayumova M.M. *Mezhdunarodnyj zhurnal serdca i sosudistyh zaboolevanij*. International Journal of Heart and Vascular Diseases. – 2023. – N11. – P. 45-53 (in Russian)]
3. Афанасьева Е.Ю., Наумов Д.Е. Механический стресс как фактор ремоделирования дыхательных путей при хронических респираторных заболеваниях, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. — № 75. — С. 104-114. [Afanasyeva E.Yu., Naumov D.E. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhanija*. Bulletin of Physiology and pathology of respiration. – 2020. – N75. – P. 104-114. (in Russian)]
4. Божко С.А., Шерина Т.Ф., Гуртовенко И.Ю. Нелекарственная коррекция кожных заболеваний стрессорного генеза // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 01.12.2014. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4988.pdf> [Bozhko S.A., Sherina T.F., Gurtovenko I.Y. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. Bulletin of new medical technologies. 01.12.2014. URL:<http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4988.pdf> (in Russian)]
5. Гуцол Л.О., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Стресс (общий адаптационный синдром) // Байкальский медицинский журнал. – 2022. – №1(1). – С. 70-80. [Gutsol L.O., Guzovskaya E.V., Serebrennikova S.N., Seminsky I.J. *Bajkal'skij medicinskij zhurnal*. Baikal Medical Journal. – 2022. – N1(1). – P. 70-80. (in Russian)]
6. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хакимова А.Р. Стресс-индуцированные расстройства // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2020. – №120(5). – С. 131-137. [Yesin R.G., Yesin O.R., Khakimova A.R. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2020. – N120(5). – P. 131-137. (in Russian)]
7. Зенков Н.К. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза // Вестник РАМН. – 2004. – № 4. – С. 30-34. [Zenkov N.K. *Vestnik RAMN*. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2004. – N4. – P. 30-34. (in Russian)]
8. Корман Д.В., Юшманов И.Г. Влияние остеопатической коррекции на уровень стресса у пациенток с цервикокраниалгией // Российский остеопатический журнал. – 2020. – №4. – С. 55-63. [Korman D.V., Yushmanov I.G. *Rossijskij osteopaticheskij zhurnal*. Russian Osteopathic Journal. – 2020. – N4. — P. 55-63. (in Russian)]
9. Кукушкин М.Л. Нейрофизиология боли и обезболивания // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – №2. – С. 60-65. [Kukushkin M.L. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*. Bol'. Sustavy`. Pozvonochnik. – 2011. – N2. – P. 60-65. (in Russian)]
10. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор (hif-1 $\alpha$ ) как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т.11, №2. – С. 8-16. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i*

- lekarstvennoj terapii. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* – 2013. – V.2. – P. 8-16. (in Russian)]
11. Прохоренко И.О., Германова В.Н., Сергеев О.С. Стресс и состояние иммунной системы в норме и патологии. Краткий обзор литературы // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – №1(25). – С. 82-90. [Prokhorenko I.O., Germanova V.N., Sergeev O.S. *Vestnik medicinskogo instituta «Reaviz»: rehabilitacija, vrach i zdorov'e.* Bulletin of the medical Institute "Reaviz": rehabilitation, doctor and health. – 2017. – №1(25). – P. 82-90. (in Russian)]
  12. Токарев А.Р. Нейро-цитокиновые механизмы острого стресса (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 18.06.2019. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/neyro-tsitokinovye-mehanizmy-ostrogo-stressa-obzor-literatury> [Tokarev A.R. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie.* Bulletin of new medical technologies. 18.06.2019. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/neyro-tsitokinovye-mehanizmy-ostrogo-stressa-obzor-literatury> (in Russian)]
  13. Шкляев, А. Е., Галиханова, Ю. И., Толмачев, Д. А. Влияние уровня депрессии и стресса на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта // Известия высших учебных заведений. – 2023. – №3. – С. 104-112. [Shklyayev, A. E., Galikhanov, Yu. I., Tolmachev, D. A. *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij.* Proceedings of higher educational institutions. – 2023. – N3. – P. 104-112. (in Russian)]
  14. Creed F., Dickens Ch. Depression and physical illness: Depression in the medically ill. Cambridge University Press, 2007. – P. 3-18.
  15. Ellis A., Benson N., Machin I., Corradini L. The rat formalin test: Can it predict neuropathic pain treatments? International Conference on Methods and Techniques in Behavioral Research. – 2008. – N6. – P. 324.
  16. Leonard M.O., Godson C., Brady H.R., Taylor C.T. Potentiation of glucocorticoid activity in hypoxia through induction of the glucocorticoid receptor. Journal of Immunology. – 2005. – N174(4). – P. 2250-2257.
  17. Nouwen A., Lloyd C., Pouwer F. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. Diabetes Care. – 2009. – N32. – P. 56-57.
  18. Sun Y., Vedsted P., Fenger-Grøn M., Wu C.S., Bech B.H., Olsen J., Benros M.E., Vestergaard M. Cancer Mortality in People Treated with Antidepressants before Cancer Diagnosis: A Population Based Cohort Study. Public Library of Science. – 2015. – N10. – P. 34-38.
  19. Tjølsen A., Berge O.G., Hunskaar S., Rosland J.H., Hole K. The Formalin Test: An Evaluation of the Method. Pain. – 1992. – V.51, N1. – P. 5-17.
  20. Van der Kooy K., van Hout H., Marwijk H., Marten H., Stehouwer C., Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis. International Journal of Geriatric Psychiatry. – 2007. – N22. – P. 613-626.

### Информация об авторах

*Любимов Андрей Владимирович* – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: [lyubimov\\_av@mail.ru](mailto:lyubimov_av@mail.ru)

*Ефимов Семён Валерьевич* – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. E-mail: [sve03helper@rambler.ru](mailto:sve03helper@rambler.ru)

*Тарактеев Антон Сергеевич* – соискатель кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. E-mail: [Anton.Tarakhteev@mail.ru](mailto:Anton.Tarakhteev@mail.ru)

*Быкова Диана Дмитриевна* – соискатель кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. E-mail: [didish2020@mail.ru](mailto:didish2020@mail.ru)

*Трандина Александра Евгеньевна* – врач клинической лабораторной диагностики научно-исследовательской лаборатории тканевой инженерии научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований Научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. E-mail: [sasha-trandina@rambler.ru](mailto:sasha-trandina@rambler.ru)

*Погожая Елена Андреевна* – старший врач-специалист медицинского отдела (диагностики и диспансеризации) медицинского центра преморбидных и неотложных состояний ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» МО РФ. E-mail: [epogozhayal6@yandex.ru](mailto:epogozhayal6@yandex.ru)

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

Поступила 09.09.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 616.155.34:616.348-002.44-085.243.4-092.9

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.5 EDN: FBXDVM

**ВЛИЯНИЕ ДАЛАРГИНА НА ФАГОЦИТАРНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ У МЫШЕЙ**

© Ляшев А.Ю., Маль Г.С.

*Курский государственный медицинский университет, Россия, 305041, Курск, ул. Карла Маркса, 3**Резюме*

**Цель.** Изучить эффекты даларгина на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови у мышей с экспериментальным язвенным колитом.

**Методика.** Язвенный колит моделировали заменой питьевой воды 5% раствором декстрана сульфата натрия в кипяченой воде на 5 суток. Животных выводили из эксперимента на 5, 7 и на 28 сутки. Даларгин применяли подкожно в дозе 100 мкг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 7 дней с начала моделирования язвенного колита. Сульфасалазин вводили мышам интражелудочно в дозе 200 мг/кг массы тела в объеме 0,3 мл в течение 7 суток. Фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови оценивали по следующим показателям: фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, опсоно-фагоцитарный индекс.

**Результаты.** Установлено, что моделирование язвенного колита сопровождается повышением фагоцитарной активности нейтрофилов, что проявляется увеличением фагоцитарного числа, фагоцитарного и опсоно-фагоцитарного индексов на 5 и 7 сутки эксперимента. На 28 сутки у животных с язвенным колитом не выявлено изменений фагоцитарной активности нейтрофилов по сравнению с интактными мышами. Введение даларгина оказывало корригирующее влияние на функцию фагоцитов. Показано статистически значимое снижение фагоцитарного числа, фагоцитарного и опсоно-фагоцитарного индексов у мышей с язвенным колитом. Применение препарата сравнения сульфасалазина также приводило к снижению изучаемых показателей на 5 и 7 сутки эксперимента. Не установлено статистически значимых различий эффектов даларгина и сульфасалазина на фагоцитарную активность нейтрофилов у мышей с экспериментальным язвенным колитом.

**Заключение.** Корригирующее действие даларгина на активность нейтрофилов связано, по-видимому, с уменьшением продукции провоспалительных цитокинов, повышением продукции противовоспалительных интерлейкинов, а также прямым модулирующим действием препарата на фагоцитирующие клетки.

*Ключевые слова:* язвенный колит, даларгин, фагоцитарная активность, нейтрофилы

**EFFECT OF DALARGIN ON PHAGOCYtic ACTIVITY OF NEUTROPHILS IN THE EXPERIMENTAL ULCERATIVE COLITIS IN MICE**

Liashev A.Yu., Mal G.S.

*Kursk State Medical University, 3, Karl Marx St., 305041, Kursk, Russia**Abstract*

**Objective.** To study the dalargin effects on the phagocytic activity of peripheral blood neutrophils in mice with experimental ulcerative colitis.

**Methods.** Ulcerative colitis was simulated by replacing drinking water with a 5% solution of dextran sodium sulfate in boiled water for 5 days. Animals were removed from the experiment on the 5<sup>th</sup>, 7<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> days. Dalargin was administered subcutaneously at a dose of 100 mcg/kg body weight once a day for 7 days from the start of ulcerative colitis simulation. Sulfasalazine was administered intragastrically to mice at a dose of 200 mg/kg body weight in a volume of 0.3 ml for 7 days. The phagocytic activity of peripheral blood neutrophils was assessed by the following indicators: phagocytic index, phagocytic number, opson-phagocytic index.

**Results.** It has been established that ulcerative colitis simulation is accompanied by an increase in the neutrophils phagocytic activity, which is manifested by an increase in the phagocytic number, phagocytic and opson-phagocytic indices on the 5<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> days of the experiment. There were no changes in the phagocytic activity of neutrophils in the animals with ulcerative colitis compared to naïve mice on the 28<sup>th</sup> day. Dalargin administration had a corrective effect on the phagocytes function. A statistically significant decrease in the phagocytic number, phagocytic index and opson-phagocytic index was shown in mice with ulcerative colitis. The administration of the reference drug sulfasalazine also led to a decrease in the studied parameters on the 5<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> days of the experiment. There were no statistically significant differences in the effects of dalargin and sulfasalazine on the phagocytic activity of neutrophils in mice with experimental ulcerative colitis.

**Conclusion.** The corrective effect of dalargin on the neutrophils activity is apparently associated with a decrease in the production of pro-inflammatory cytokines, an increase in the production of anti-inflammatory interleukins, as well as a direct modulating drug effect on phagocytic cells.

*Keywords:* ulcerative colitis, dalargin, phagocytic activity, neutrophils

## Введение

Язвенный колит представляет собой хроническое, мультифакториальное заболевание, характеризующееся взаимодействием различных этиологических факторов и патогенетических механизмов, в том числе генетических, эпигенетических, средовых и микробных [10]. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в диагностике ЯК и других воспалительных заболеваний кишечника, их лечение до настоящего времени остается во многом эмпирическим [14]. Известно, что патогенез язвенного колита связан с нарушением барьера слизистой оболочки толстого кишечника, пенетрацией патогенной и комменсальной микрофлоры из просвета кишечника в толщу его стенки, последовательной активацией нейтрофилов, макрофагов, лимфоцитов, развитием гиперергического воспаления [13]. Ранее показано, что активация мононуклеарных клеток сопровождается развитием дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, нарушением продукции ростовых факторов и матриксных металлопротеиназ [8, 15, 20]. Важную роль в развитии язвенного колита играют нарушения состава микробиома, что подтверждается терапевтическим эффектом трансплантации фекальной микробиоты [2].

Общепризнано, что восстановление гомеостаза в стенке толстого кишечника невозможно без элиминации патогенных микробов. В то же время динамика фагоцитарной активности нейтрофилов при язвенном колите остается недостаточно исследованной.

Ранее показано, что даларгин обладает корригирующим действием при экспериментальном язвенном колите, что проявляется снижением индекса активности болезни, распространенности язв и инфильтратов в стенке толстого кишечника [7], а также модулирующим эффектом на содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в ткани ободочной кишки [8]. Хорошо известен антиоксидантный эффект даларгина [1], при этом общепризнано, что активация свободно-радикального окисления является одним из ведущих факторов формирования различных форм патологии толстого кишечника [19], включая состояние микробиоты толстого кишечника [3].

Целью работы явилось изучение эффектов даларгина на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови у мышей с экспериментальным язвенным колитом.

## Методика

Исследование выполнено на 104 мышах-самцах линии Balb/C весом 21-23 г. из филиала «Столбовая» Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

Для выполнения исследования были сформированы следующие группы: 1) интактная (8 животных без экспериментального язвенного колита и инъекций); 2) контрольная №1 (24 мыши с экспериментальным язвенным колитом и подкожным введением физраствора); 3) контрольная №2 (24 мыши с экспериментальным язвенным колитом и внутрижелудочным введением физраствора); 4) опытная №1 (24 мыши с экспериментальным язвенным колитом и введением даларгина); 5)

опытная №2 (24 мыши с экспериментальным язвенным колитом и введением сульфасалазина). Язвенный колит моделировали заменой питьевой воды 5% раствором декстрана сульфата натрия ( $M_r=40000$ , «PanReac-AppliChem», ФРГ) в кипяченой воде на 5 суток [11]. Животных выводили из эксперимента на 5, 7 сутки (острый колит) и на 28 сутки (хронический колит) цервикальной дислокацией под хлоралгидратным наркозом.

Даларгин (Тир-D-Ала-Гли-Фен-Лей-Арг) (НПО «Микроген», РФ) растворяли в 0,9% растворе хлорида натрия, применяли подкожно в объеме 0,1 мл в дозе 100 мкг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 7 дней с начала моделирования язвенного колита. По данным литературы даларгин проявляет высокую фармакологическую активность при его использовании в указанной дозе [6]. Сульфасалазин («КРКА», Словения) применяли в качестве препарата сравнения и вводили мышам внутрижелудочно в виде суспензии в физиологическом растворе в дозе 200 мг/кг массы тела в объеме 0,3 мл в течение 7 суток с начала моделирования язвенного колита [9]. При терапии экспериментального язвенного колита у крыс внутрижелудочным введением сульфасалазина в дозе 200 мг/кг установлено уменьшение индекса активности болезни, площади язв и кровоизлияний в прямой кишке, содержания индуцированной NO-синтазы, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$  в гомогенате прямой кишки [9]. Контрольная группа животных с экспериментальным язвенным колитом состояла из 48 особей, 24 из которых физраствор вводили подкожно, 24 – внутрижелудочно. Физраствор вводили 1 раз в сутки в течение 7 дней с начала моделирования язвенного колита в объеме 0,1 мл подкожно или 0,3 мл внутрижелудочно.

Для определения фагоцитарной активности нейтрофилов в пробирку с 0,5 мл гепаринизированной крови экспериментального животного добавляли бактериальную взвесь *Staphylococcus aureus* ( $10^9$  микробных тел/мл) из расчета 10 микробов на 1 нейтрофил. Кровь, смешанную с бактериями, инкубировали 30 минут в термостате при температуре 37 $^{\circ}$ C. Приготовленные мазки фиксировали этанолом и окрашивали по Романовскому-Гимза. Фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови оценивали по следующим показателям: фагоцитарный индекс (ФИ) – количество активно фагоцитирующих нейтрофилов из 100 клеток; фагоцитарное число (ФЧ) – среднее число микробных тел, захваченных 1 фагоцитирующим нейтрофилом, опсоно-фагоцитарный индекс (ОФИ) – среднее количество поглощенных микробных тел в расчете на 100 нейтрофилов.

Исследование выполнено в лаборатории доклинических исследований лекарственных средств НИИ экспериментальной медицины Курского государственного медицинского университета с соблюдением принципов гуманного отношения к лабораторным животным [4, 5], положений Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к лабораторным животным (2000 г.), директивы Европейского Парламента и Совета от 22 сентября 2010 года (86/609 ЕС) и Правил надлежащей лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ №199н от 01.04.2016 г.). Проведение экспериментов по теме диссертационного исследования было одобрено Региональным этическим комитетом (протокол заседания секции доклинических исследований РЭК №1 от 03.04.2023).

При статистической обработке полученных результатов нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка, а гомогенность дисперсий по критерию Левена. Проверку статистических гипотез проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Применение непараметрической статистики было связано с небольшим размером выборок, разным характером распределения в вариационных рядах и неравенством дисперсий при сравнении групп. Материал представлен как медиана (Me) нижний (Q1) и верхний (Q3) квартили. В ходе проведения статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при  $p \leq 0,05$ . Статистическая обработка проводилась с помощью программного обеспечения Statistica версия 10.

## Результаты исследования

При сравнении двух контрольных групп не установлено статистически значимых различий по показателям фагоцитарной активности нейтрофилов ( $p > 0,05$ ). У мышей Balb/C с экспериментальным язвенным колитом установлено повышение фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови на 5 и 7 сутки эксперимента (табл.). Так, на 5 сутки показано увеличение ФИ на 29,7-52,2% ( $P=0,0019$ ), ФЧ – на 65,5% ( $P=0,0009$ ), ОФИ – в 2,2-2,3 ( $P=0,0009$ ) раза у животных контрольных групп по сравнению с интактными. Спустя 7 суток у мышей с острым колитом отмечается повышение ФИ на 57,1% ( $P=0,0009$ ), ФЧ – на 69,0-75,9% ( $P=0,0009$ ), ОФИ – в 2,7-2,8 ( $P=0,0009$ ) раза.

У животных с хроническим язвенным колитом на 28 сутки эксперимента не установлено различий по показателям, характеризующим фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови ( $p > 0,05$ ).

Применение даларгина мышам с экспериментальным язвенным колитом оказывало корригирующее влияние на фагоцитарную активность нейтрофилов, что проявлялось снижением ФИ на 32,4%, ФЧ – на 16,7%, ОФИ – на 39,8% на 5 сутки и на 22,4%, 17,6%, 36,6% соответственно на 7 сутки ( $P=0,0009-0,0063$ ). На 28 сутки даларгин не оказывал статистически значимого влияния на фагоцитарную активность нейтрофилов по сравнению, как с контрольной группой, так и с интактными мышами ( $p > 0,05$ ).

Внутрижелудочное введение сульфасалазина в дозе 200 мг/кг массы тела вызывало снижение ФЧ на 14,6% ( $P=0,0046$ ), ОФИ – на 28,4% ( $P=0,0046$ ), но не влияло на ФИ ( $p > 0,05$ ) на 5 сутки наблюдения. На 7 сутки эксперимента установлено уменьшение всех 3 изучаемых показателей у мышей с язвенным колитом, которым применяли сульфасалазин: ФИ – на 16,7% ( $P=0,0016$ ), ФЧ – на 10,2% ( $P=0,0028$ ), ОФИ – на 25,3% ( $P=0,0009$ ). Как и в группе язвенный колит+даларгин, не выявлено изменений изучаемых показателей на 28 сутки у мышей группы язвенный колит+сульфасалазин ( $p > 0,05$ ).

При сравнении эффектов даларгина и сульфасалазина на фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови мышей с экспериментальным язвенным колитом не установлено статистически значимых различий по показателям ФЧ, ФИ и ОФИ ( $p > 0,05$ ).

Таблица Влияние даларгина на фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и опсоно-фагоцитарный индекс нейтрофилов периферической крови мышей с язвенным колитом

Показатели Группа	Срок эксперимента	Значение фагоцитарного индекса, n	Значение фагоцитарного числа, n	Значение опсоно- фагоцитарного индекса, n
Интактная		45,5 [42,5; 49,0]	1,45 [1,35; 1,50]	64,7 [60,8; 67,9]
Контрольная группа №1 (язвенный колит+физраствор подкожно)	5 сутки	69,5 [56,5; 65,5] <sup>x</sup> , P=0,0019	2,40 [2,30; 2,50] <sup>x</sup> , P=0,0009	145,7 [136,0; 159,9] <sup>x</sup> , P=0,0009
	7 сутки	71,5 [68,0; 75,5] <sup>x</sup> , P=0,0009	2,55 [2,45; 2,65] <sup>x</sup> , P=0,0009	178,8 [177,4; 187,7] <sup>x</sup> , P=0,0009
	28 сутки	47,5 [41,5; 50,5], P=0,8336	1,40 [1,35; 1,55], P=1,0000	64,9 [60,5; 73,1], P=0,8748
Контрольная группа №2 (язвенный колит+физраствор внутрижелудочно)	5 сутки	59,0 [51,5; 68,0] <sup>x</sup> , P=0,0074	2,40 [2,25; 2,60] <sup>x</sup> , P=0,0009	141,4 [123,6; 166,8] <sup>x</sup> , P=0,0009
	7 сутки	71,5 [68,0; 76,5] <sup>x</sup> , P=0,0009	2,45 [2,40; 2,55] <sup>x</sup> , P=0,0009	177,7 [162,0; 192,4] <sup>x</sup> , P=0,0009
	28 сутки	42,0 [39,5; 50,0], P=0,5286	1,40 [1,25; 1,50], P=0,6744	60,1 [54,3; 68,6], P=0,4309
Группа язвенный колит+даларгин в дозе 100 мкг/кг	5 сутки	47,0 [43,5; 52,5] <sup>*</sup> , P=0,0063	2,00 [1,80; 2,05] <sup>*</sup> , P=0,0023	87,7 [81,9; 107,6] <sup>*</sup> , P=0,0039
	7 сутки	55,5 [51,0; 61,5] <sup>*</sup> , P=0,0009	2,10 [1,95; 2,25] <sup>*</sup> , P=0,0014	113,4 [99,4; 138,4] <sup>*</sup> , P=0,0009
	28 сутки	47,0 [41,5; 51,0], P=0,9581	1,35 [1,30; 1,45], P=0,3446	65,8 [54,0; 71,9], P=0,6365
Группа язвенный колит+ сульфасалазин в дозе 200 мг/кг	5 сутки	50,5 [45,5; 54,0], P=0,0520	2,05 [1,85; 2,20] <sup>*</sup> , P=0,0046	101,2 [93,4; 116,1] <sup>*</sup> , P=0,0046
	7 сутки	59,5 [55,0; 63,5] <sup>*</sup> , P=0,0016	2,20 [2,05; 2,25] <sup>*</sup> , P=0,0028	132,8 [114,0; 143,0] <sup>*</sup> , P=0,0009
	28 сутки	47,0 [41,5; 52,0], P=0,4008	1,35 [1,25; 1,40], P=0,4948	62,5 [54,3; 71,7], P=0,7929

Примечание: <sup>x</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с интактной группой; <sup>\*</sup> –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой

## Обсуждение результатов исследования

Полученные нами результаты подтверждают данные литературы об активном участии нейтрофилов в развитии язвенного колита [17]. Повышение функциональной активности

нейтрофилов в стенке ободочной кишки при пенетрации комменсальной и патогенной микрофлоры из просвета толстого кишечника, является одним из ведущих механизмов патогенеза этого заболевания [20]. Как показано мультицентровыми исследованиями, определение индекса PICaSSO Histological Remission Index [PHRI], основанным только на определении нейтрофилов, является простым и надежным показателем ремиссии язвенного колита и коррелирует с выраженностью эндоскопических изменений в стенке ободочной кишки [18].

Применение даларгина оказывает корригирующее влияние на фагоцитарную активность нейтрофилов, что проявляется увеличением ФЧ, ФИ и ОФИ на 5 и 7 сутки эксперимента по сравнению с контрольной группой. Установлено, что опиоидные  $\mu$ -рецепторы присутствуют на нейтрофилах, макрофагах, Т- и В-лимфоцитах, дендритных, эпителиальных клетках и нейронах в толстом кишечнике [12], и их экспрессия повышается при развитии язвенного колита [16]. Известно, что даларгин является аналогом лей-энкефалина и проявляет высокую аффинность в отношении опиоидных  $\mu$ - и  $\delta$ -рецепторов [1]. Учитывая данные об увеличении плотности опиоидных  $\mu$ -рецепторов на фагоцитирующих клетках при язвенном колите, можно предположить, что корригирующий эффект даларгина на функциональную активность нейтрофилов реализуется через опиоидные  $\mu$ -рецепторы на поверхности нейтрофилов. Также терапевтическое действие препарата связано, по-видимому, с уменьшением продукции провоспалительных цитокинов и увеличением секреции противовоспалительных интерлейкинов [8].

Полученные в работе данные об ингибировании фагоцитарной активности нейтрофилов у мышей с язвенным колитом подтверждают ранее полученные результаты об эффективности даларгина при терапии этого заболевания [7, 8].

## Выводы

1. Развитие экспериментального язвенного колита у мышей сопровождается повышением фагоцитирующей активности нейтрофилов в острый период заболевания, что проявляется повышением ФЧ, ФИ и ОФИ.
2. Применение даларгина снижает фагоцитарную активность нейтрофилов, что является одним из механизмов противовоспалительного действия препарата у мышей с язвенным колитом.

## Литература (references)

1. Булгаков С.А. Пептидные лекарства в панкреатологии: состояние проблемы и перспективы // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – Т.7, №4. – С.30-34. [Bulgakov S.A. Peptide therapeutics in pancreatology // *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology. – 2018. – V.7, N4. – P. 30-34. (in Russian)]
2. Волк Т.Г., Савин М.В., Томила П.А. Перспективы использования метода трансплантации фекальной микробиоты для лечения дисбиотических состояний и связанных с ними заболеваний // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №2. – С. 139-147. [Volk T.G., Savin M.V., Tomilina P.A. Prospects for using the method of fecal microbiota transplantation for the treatment of dysbiotic conditions and related diseases // *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of Smolensk State Medical Academy. – 2022. – V.21, N2. – P. 139-147. (in Russian)]
3. Королев В.А., Медведева О.А., Ряднова В.А., Шевченко А.В., Шеховцова О.В., Королев И.В., Королев Е.В. Оценка состояния пристеночной микробиоты толстой кишки и антиоксидантных свойств колоноцитов крыс в условиях экологического дисбиоза и монокоррекции витамином Е и облепиховым маслом // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2023. – Т.9, №1. – С. 71-85. [Korolev V.A., Medvedeva O.A., Riadnova V.A., Shevchenko A.V., Shekhovtsova O.V., Korolev I.V., Korolev E.V. State of colon parietal microbiota and antioxidant properties of colonocytes in rats with ecological dysbiosis treated with sea vitamin E and buckthorn oil // *Nauchnyye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy*. Research Results in Biomedicine. – 2023. – V.9, N1. – P. 71-85. (in Russian)]
4. Липатов В.А., Крюков А.А., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть I // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2019. – Т.27, №1. – С. 80-92. [Lipatov V.A., Severinov D.A., Kryukov A.A., Saakyan A.R. Ethical and legal aspects of in vivo experimental biomedical research. Part I //

- Rossiiskii medico-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. – 2019. – V.27, N1. – P. 80-92. (in Russian)]
5. Липатов В.А., Крюков А.А., Северинов Д.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. Часть II // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2019. – Т.27, №2. – С. 245-257. [Lipatov V.A., Severinov D.A., Kryukov A.A., Saakyan A.R. Ethical and legal aspects of *in vivo* experimental biomedical research. Part II // *Rossiiskii medico-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. – 2019. – V.27, N2. – P. 245-257. (in Russian)]
  6. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В. и др. Эндогенная опиоидная система как звено срочной и долговременной адаптации организма к экстремальным воздействиям. Перспективы клинического применения опиоидных пептидов // Вестник РАМН. – 2012. – Т.67, №6. – С. 73-82. [Lishmanov Yu.B., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V. i dr. Endogenous opioid system as a mediator of acute and long-term adaptation to stress. Prospects for clinical use of opioid peptides // *Vestnik RAMN*. Annals RAMS. – 2012. – V.67, N6. – P. 73-82. (in Russian)]
  7. Ляшев А.Ю., Маль Г.С., Солин А.В. Изучение эффективности даларгина при экспериментальном язвенном колите // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – Т.86, №9. – С.7-11. [Liashev A.Yu., Mal G.S., Solin A.V. Study of the effectiveness of dalargin in experimental ulcerative colitis // *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and clinical pharmacology. – 2023. – V.86, N9. – P. 7-11. (in Russian)]
  8. Ляшев А.Ю., Маль Г.С. Влияние аналога лей-энкефалина на содержание про- и противовоспалительных цитокинов в стенке толстого кишечника при экспериментальном язвенном колите // Иммунология. – 2024. – Т.45, №1. – С. 50-57. [Liashev A.Yu., Mal G.S. Effect of leu-enkephalin analogue on the content of pro- and anti-inflammatory cytokines in the colonic wall in experimental ulcerative colitis // *Immunologiya*. Immunology. – 2024. – V.45, N1. – P. 50-57. (in Russian)]
  9. Мотов В.С., Быкова А.В., Быков В.В., Хазанов В.А., Венгеровский А.Ш.. Протективное действие производного аминогванидина на модели язвенного колита у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2021. – Т.84, №5. – С. 6-10. [Motov V.S., Bykova A.V., Bykov V.V. Khazanov V.A., Vengerovskii A.I. Protective activity of aminoguanidine derivate on the model of ulcerative colitis in rats // *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and Clinical Pharmacology. – 2021. – V.84, N5. – P. 6-10. (in Russian)]
  10. Хавкин А.И., Налетов А.В., Марченко Н.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей: современные достижения в диагностике и терапии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т.33, №6. – С. 7-15. [Khavkin A.I., Nalyotov A.V., Marchenko N.A. Inflammatory Bowel Diseases in Children: Modern Achievements in Diagnostics and Therapy // *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2023. – V.33, N6. – P. 7-15. (in Russian)]
  11. Хомякова Т.И., Золотова Н.А., Хочанский Д.Н., Хомяков Ю.Н.. Моделирование острого и хронического колита у мышей // Лечение и профилактика. – 2013. – Т.7, №3. – С. 148-159. [Khomyakova T.I., Zolotova N.A., Khochanskiy D.N., Khomyakov Yu.N. Modelling of acute and chronic colitis in mice // *Lecheniye i Pprofilaktika*. Therapy and Prophylaxis. – 2013. – T.7, N3. – P. 148-159. (in Russian)]
  12. Basso L., Gamier L., Bessac A., Boue J., Blanpied C., Cenac N., Laffont S., Dietrich G. T-lymphocyte-derived enkephalins reduce Th1/Th17 colitis and associated pain in mice // *Journal of Gastroenterology*. – 2018. – V.53, N2. – P. 215-226.
  13. Du L., Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis // *Gastroenterology Clinics of North America*. – 2020. – V.49, N4. – P. 643-654.
  14. Graham D.B., Xavier R.J. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease // *Nature*. – 2020. – V.578, N7796. – P. 527-539.
  15. Maronek M., Marafini I., Gardlik R., Link R., Troncone E., Monteleone G.. Metalloproteinases in Inflammatory Bowel Disease // *Journal of Inflammation Research*. – 2021. – V.14. – P. 1029-1041.
  16. Mosińska P., Zielińska M., Fichna J. Expression and physiology of opioid receptors in the gastrointestinal tract // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. – 2016. – V.23, N1. – P. 3-10.
  17. Muthas D., Reznichenko A., Balendran C.A., Böttcher G., Clausen I.G., Kärrman Mårdh K., Ottosson T., Uddin M., MacDonald T.T., Danese S., Hansen M.B. Neutrophils in Ulcerative Colitis: A review of selected biomarkers and their potential therapeutic implications // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2017. – V.52, N2. – P. 125-135.
  18. Parigi T.L., Cannatelli R., Nardone O.N. et al. Neutrophil-only Histological Assessment of Ulcerative Colitis Correlates with Endoscopic Activity and Predicts Long-term Outcomes in a Multicentre Study // *Journal of Crohns Colitis*. – 2023. – V.17, N12. – P. 1931-1938.
  19. Shchablykin D.V., Bolgov A.A., Pokrovskii M.V. et al. Endothelial dysfunction: developmental mechanisms and therapeutic strategies // *Research Results in Pharmacology*. – 2022. – V.8, N4. – P. 89-99.



20. Tatiya-Aphiradee N., Chatuphonprasert W., Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis // Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology. – 2018. – V.30, N1. – P. 1-10.

### **Информация об авторах**

*Ляшев Андрей Юрьевич* – младший научный сотрудник лаборатории доклинических исследований лекарственных средств НИИ экспериментальной медицины Курского государственного медицинского университета. E-mail: andr.liashev@yandex.ru

*Маль Галина Сергеевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Курского государственного медицинского университета. E-mail: malgs@kursksmu.net

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

Поступила 09.09.2024

Принята к печати 20.09.2024

## ОБЗОРЫ

УДК 615.035.1:616-005.4

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.6 EDN: DZGXGB

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА (ЧАСТЬ 3. ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА И ФАРМАКОДИНАМИКА СРЕДСТВ ДЛЯ БЛОКАДЫ ИШЕМИЧЕСКИХ КАСКАДОВ)**

© Новиков В.Е., Пожилова Е.В.

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

*Резюме*

**Цель.** Оценка эффективности фармакологической нейропротекции и перспектив ее клинического применения при ишемических поражениях головного мозга.

**Методика.** Сбор, систематизация и анализ данных литературы и результатов собственных исследований по экспериментальному и клиническому изучению фармакологической нейропротекции при ишемических поражениях головного мозга.

**Результаты.** В третьей части работы представлено научно-аргументированное обоснование выбора и фармакодинамика средств для первичной и вторичной фармакологической нейропротекции, реализуемой путем блокады патогенетических звеньев ишемического каскада. Обсуждаются результаты экспериментальных и клинических исследований нейропротекторной активности различных фармакологических агентов. Проводится сравнительная оценка эффективности и безопасности применения лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп и потенциальных лекарственных соединений в модельных условиях ишемии/гипоксии и перспективы их клинического использования при цереброваскулярной недостаточности.

**Заключение.** Выбор средств для блокады ишемических каскадов с целью фармакологической нейропротекции при ишемии головного мозга зависит от периода нейропротекции и путей ее реализации с учетом патогенетических мишеней для фармакологического воздействия. Для повышения эффективности противоишемической фармакотерапии целесообразно проводить комбинированную нейропротекцию с использованием лекарственных средств для блокады основных патологических реакций ишемического каскада (глутаматная эксайтотоксичность, гипоксия и окислительный стресс, митохондриальная дисфункция и др.), и проводить ее последовательно (первичная и вторичная нейропротекция).

**Ключевые слова:** фармакологическая нейропротекция, ишемия головного мозга, глутаматная эксайтотоксичность, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция

**PHARMACOLOGICAL NEUROPROTECTION IN ISCHEMIC BRAIN LESIONS (PART 3. JUSTIFICATION OF THE CHOICE AND PHARMACODYNAMICS OF DRUGS FOR BLOCKADE OF ISCHEMIC CASCADES)**

Novikov V.E., Pozhilova E.V.

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

*Abstract*

**Objective.** Evaluation of the effectiveness of pharmacological neuroprotection and the prospects for its clinical use in ischemic brain lesions.

**Methods.** Collection, systematization and analysis of literature data and the results of our own research on the experimental and clinical study of pharmacological neuroprotection in ischemic brain lesions.

**Results.** The third part of the work presents a scientifically reasoned justification for the choice and pharmacodynamics of drugs for primary and secondary pharmacological neuroprotection, implemented by blocking the pathogenetic links of the ischemic cascade. The results of experimental and clinical

studies of the neuroprotective activity of various pharmacological agents are discussed. A comparative assessment of the effectiveness and safety of the use of drugs of various pharmacotherapeutic groups and potential medicinal compounds in model conditions of ischemia/hypoxia and the prospects for their clinical use in cerebrovascular insufficiency is carried out.

**Conclusion.** The choice of the means for blocking ischemic cascades for the purpose of pharmacological neuroprotection in cerebral ischemia depends on the period of neuroprotection and ways of its implementation, taking into account pathogenetic targets for pharmacological effects. To increase the effectiveness of anti-ischemic pharmacotherapy, it is advisable to carry out combined neuroprotection using drugs to block the main pathological reactions of the ischemic cascade (glutamate excitotoxicity, hypoxia and oxidative stress, mitochondrial dysfunction, etc.), and to carry it out sequentially (primary and secondary neuroprotection).

*Keywords:* pharmacological neuroprotection, cerebral ischemia, glutamate excitotoxicity, oxidant stress, mitochondrial dysfunction

## Введение

Самой частой причиной различных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) является ишемическое поражение головного мозга, в результате чего происходят функциональные и структурные изменения в нейронах и других клетках мозга [19, 38, 58]. Цереброваскулярная недостаточность нередко приводит к инвалидизации, а при острой ее форме (ишемический инсульт) регистрируются высокие показатели смертности. В остром периоде ишемического инсульта летальность достигает 35%, а в течение года – 50% [4].

В условиях недостаточного кровоснабжения в головном мозге формируются каскады патофизиологических реакций (ишемические каскады), приводящие в конечном итоге к гибели нейронов в результате некроза или апоптоза. В результате многочисленных экспериментальных исследований установлено, что повысить устойчивость нервных клеток к воздействию ишемии/гипоксии возможно путем фармакологической нейропротекции [12, 15, 17, 26]. Получив научно-экспериментальное обоснование, такой подход к фармакотерапии цереброваскулярной недостаточности стал применяться в клинической практике, и в настоящее время нейропротекция считается стратегическим направлением специфической терапии ишемического инсульта [4, 14].

На экспериментальных моделях ишемии и гипоксии изучено большое количество фармакологических соединений в качестве нейропротекторов [16, 18, 31, 40]. Способность повышать толерантность нейронов к ишемии/гипоксии выявлена у лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп [13, 27, 36]. Однако лекарственные препараты, применение которых способствует выживаемости нейронов в модельных условиях эксперимента с различными неблагоприятными воздействиями на головной мозг (ишемия, гипоксия, травма и др.), далеко не всегда проявляют нужную терапевтическую эффективность в клинических исследованиях. Более того, нередко регистрируются существенные различия результатов эффективности нейропротекторов по данным экспериментальных и клинических исследований и успешные результаты экспериментального изучения потенциальных нейропротекторов не находят своего подтверждения в клинических условиях, что не позволяет экстраполировать результаты экспериментов на клиническую практику. Возможно, это обусловлено различными методическими подходами к условиям проведения фармакологической нейропротекции.

Сегодня для целей фармакологической нейропротекции при цереброваскулярной недостаточности предложено достаточно большое количество лекарственных средств с различной фармакодинамикой, отличающихся спектром фармакологической активности, механизмами действия, нежелательными реакциями и другими показателями. При ишемических поражениях головного мозга для эффективной фармакологической нейропротекции необходимо, прежде всего, блокировать реакции ишемического каскада. Для достижения этих целей важен научно-обоснованный выбор лекарственных средств, рациональное их комбинирование и последовательность применения в периоды первичной и вторичной нейропротекции.

В третьей части работы представлены научно-аргументированное обоснование выбора и фармакодинамика средств для первичной и вторичной фармакологической нейропротекции, реализуемой путем блокады патогенетических звеньев ишемического каскада.

Цель работы – оценка эффективности фармакологической нейропротекции и перспектив ее клинического применения при ишемических поражениях головного мозга.

## Выбор нейропротекторов для блокады ишемических каскадов

Изучение молекулярных механизмов ишемического поражения головного мозга позволило выявить ряд патогенетических мишеней, фармакологическое воздействие на которые представляется перспективным направлением в фармакотерапии cerebrovasкулярных нарушений и предполагает разработку эффективных нейропротекторов, в том числе таргетного типа действия. В этом смысле внимание ученых давно привлекает глутаматный каскад. Высокая внеклеточная концентрация глутамата в мозге показана как в экспериментальных моделях ишемии, так и в клинических исследованиях у пациентов с ишемией и черепно-мозговой травмой (ЧМТ). В связи с этим эффективным методом фармакологической нейропротекции рассматривается применение препаратов, которые снижают глутаматную эксайтотоксичность (блокируют активацию внесинаптических NMDA-рецепторов, не угнетая при этом процессы нейропластичности - отсроченный результат действия возбуждающих аминокислот на синаптические NMDA-рецепторы).

По данным литературы [48, 50, 65], к наиболее важным подгруппам нейропротекторов, блокирующих или снижающих индуцированные глутаматной эксайтотоксичностью патофизиологические реакции ишемического каскада, следует отнести: антагонисты глутамата (ингибиторы высвобождения глутамата, антагонисты NMDA- и AMPA-рецепторов), агонисты гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), регуляторы внутриклеточного содержания  $Ca^{++}$ , антагонисты натриевых каналов, активаторы калиевых каналов, ингибиторы пути модуляции свободных радикалов оксидом азота и развития оксидантного стресса. Блокировать развитие ишемических каскадов и повышать толерантность нейронов к ишемии/гипоксии возможно и другими средствами, путем фармакологического воздействия на иные патогенетические мишени.

**Антагонисты глутамата.** На экспериментальных моделях ишемии нейропротекторное действие отмечено у препаратов, которые препятствуют чрезмерному высвобождению глутамата, блокируют рецепторы к нему и препятствуют его внутриклеточным эффектам. Применение таких препаратов представляется рациональным в терапии острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), так как уменьшает повреждение нейронов, вызванное эксайтотоксичностью. В экспериментах антагонисты NMDA-рецепторов показали нейропротективные свойства в условиях фокальной ишемии, но при глобальной ишемии они были малоэффективны [55]. Особое внимание в качестве мишеней для фармакологического воздействия привлекают ионотропные рецепторы глутамата. Однако, при детальном изучении фармакодинамики ингибиторов NMDA-рецепторов было установлено, что они (как и антагонисты AMPA-рецепторов) вызывают серьезные нежелательные неврологические реакции (моторные нарушения, угнетение когнитивных функций и др.), поэтому их клиническое применение оказалось невозможным.

В научной литературе обсуждается ряд антагонистов глутамата (амдифлузол, рилузол, лубелузол и др.), способных оказывать на пре- и постсинаптические ионотропные глутаматные рецепторы (NMDA, AMPA и KA) конкурентное, неконкурентное или модулирующее действие. Однако клиническое использование этих антагонистов глутамата сопряжено с высокой вероятностью развития побочных эффектов, поскольку глутаматные рецепторы играют весьма важную роль в нормальном функционировании мозга [48]. По этой причине клинические исследования многих препаратов подобного типа действия при инсульте были досрочно прекращены, и они не нашли практического применения. Антагонист NMDA-рецепторов под названием траксопродил с избирательным действием на субъединицу NR2B показал хорошую переносимость и определенный протективный эффект у пациентов с тяжелой ЧМТ. Тем не менее, клиническая эффективность ингибиторов глутаматной эксайтотоксичности в условиях ишемии, ЧМТ или другого повреждения мозга остается недоказанной [20]. Необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования фармакологических средств, способных предупреждать развитие глутаматной эксайтотоксичности.

Одним из антагонистов глутамата, который сегодня применяется в клинической практике, является производное адамантана мемантин (акатинол). Это лекарственное средство относится к неконкурентным антагонистам глутаматных N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов, оказывает модулирующее действие на глутаматергическую систему. Регулирует транспорт ионов, блокирует кальциевые каналы (уменьшает поступление  $Ca^{2+}$  в нейроны, снижает возможность их деструкции), нормализует мембранный потенциал. Обладает церебровасодилатирующим, противогипоксическим и ноотропным действием. Улучшает ослабленную память, повышает способность к концентрации внимания, уменьшает утомляемость и симптомы депрессии, вызванные заболеваниями или повреждениями мозга. Мемантин разрешен к применению для лечения деменции альцгеймеровского типа умеренной и тяжелой степени.

Изучается клиническая эффективность мемантина при ишемических поражениях мозга. Так, его применение у 38 больных с хронической ишемией мозга в течение 3 недель показало достоверное улучшение памяти, внимания и психоэмоционального статуса [9]. По мнению авторов, эти изменения косвенно свидетельствуют о нормализации нейродинамических, метаболических и биосинтетических процессов в мозге за счет мобилизации адаптационно-компенсаторных механизмов. В то же время применение мемантина не оказало влияния на показатели очагового неврологического дефицита.

Модулирующее влияние на глутаматергическую систему мозга путем воздействия на различные участки глутаматных рецепторов оказывают также препараты глицин и семакс (нейропептид АКТГ<sub>4-10</sub>), которые обладают ноотропной активностью [36]. Учитывая представленную фармакодинамику, препараты мемантин, глицин и семакс подходят для вторичной нейропротекции при когнитивных нарушениях в результате ишемических и травматических поражений головного мозга.

На экспериментальных моделях ишемии мозга и ЧМТ было выявлено нейропротективное действие у магния сульфата, эффекты которого опосредованы рядом механизмов: неконкурентная блокада NMDA-рецепторов, подавление пресинаптического высвобождения возбуждающих нейромедиаторов, торможение распространения волны деполяризации в коре мозга и блокирование вольтажзависимых кальциевых каналов. Однако в клинических исследованиях у пациентов с инсультом или ЧМТ не было выявлено церебропротективных свойств и клинически значимых результатов применения препарата магния. Кроме того, получены сведения о возможном вреде от данного терапевтического подхода [63].

Перспективным подходом к нейропротекции при поражениях головного мозга может быть модуляция активности синаптических метаболитных рецепторов глутамата (mGlu). Показано, что стимуляция mGlu приводит к снижению активности потенциал-зависимых Ca<sup>2+</sup>-каналов [1]. В экспериментальных условиях фармакологические агонисты mGlu проявляли нейропротекторное действие. Ведутся дальнейшие исследования фармакодинамики модуляторов mGlu и подобных агентов.

В некоторых экспериментальных исследованиях выявлена способность известных лекарственных средств подавлять эксайтотоксичность. Так, отмечается, что проявления эксайтотоксичности снижает мелатонин. Его применение после действия каиновой кислоты снижало содержание ионов кальция и оксида азота в нейронах и способствовало их выживанию [54]. На такой же каинат-индуцированной модели эксайтотоксичности показано нейропротективное действие статинов (симвастатина) [59]. Эти результаты требуют дополнительного изучения на других экспериментальных моделях.

Также приводятся данные, что прогестерон проявляет свойства потенциального нейропротектора. При ЧМТ он противодействует эффектам эксайтотоксичности, устраняет митохондриальную дисфункцию, уменьшает выраженность отека мозга вследствие воздействия на проницаемость ГЭБ и ГАМК-ергические нейромедиаторные системы, подавляет процессы апоптоза и глиоза, снижает выраженность воспалительной реакции [61]. Однако клинические испытания не подтвердили нейропротекторную эффективность прогестерона.

**Блокаторы кальциевых каналов.** Выброс возбуждающих аминокислот (ВАК) при ишемии головного мозга способствует массивному поступлению ионов кальция в нейроны. На этом основании неоднократно предпринимались попытки заблокировать кальциевые каналы с целью нейропротекции. Однако фармакологическая блокада поступления Ca<sup>2+</sup> в нейроны, например, с использованием блокаторов кальциевых каналов (нимодипин и др.), оказалась неэффективной [62].

**Агонисты рецепторов ГАМК.** Отдельного рассмотрения заслуживают фармакологические агенты, способные снижать уровень возбуждения ЦНС. Среди них обращают на себя внимание активаторы тормозной ГАМК-ергической системы мозга. Например, нейропротекторное действие отмечено у вальпроата-натрия в эксперименте при травме мозга, что проявлялось снижением гибели нейронов гиппокампа и улучшением моторной функции животных [50]. При ишемии мозга у животных нейропротекторное действие проявлял диазепам. В наших исследованиях на экспериментальных моделях ЧМТ и токсического отека мозга выявлено выраженное нейропротективное действие нескольких производных ГАМК и бензодиазепина [21, 24, 25, 34]. Вероятно, нейропротективное действие ГАМК-позитивных средств обусловлено снижением выброса возбуждающих нейромедиаторов, в том числе глутамата. Вместе с тем следует отметить, что данные препараты влияют не только на нейромедиаторные реакции, но и на метаболические процессы в нейронах. Все отмеченные компоненты фармакодинамики в совокупности и обеспечивают нейропротективный эффект ГАМК-позитивных средств.

**Митохондриальная дисфункция.** При травматических и ишемических поражениях головного мозга одним из патогенетически значимых механизмов нарушения функции нейронов является митохондриальная дисфункция. Полное или частичное прекращение поступления кислорода в условиях цереброваскулярной недостаточности или травматического повреждения приводит к разобщению окислительного фосфорилирования в митохондриях и уменьшению синтеза АТФ [24, 25, 58]. Дефицит глюкозы делает неэффективным и анаэробный гликолиз. В мозговой ткани накапливается избыточный лактат. Подобные метаболические изменения в мозге мы наблюдали в эксперименте на модели ЧМТ (табл. 1).

Таблица 1. Показатели биоэнергетики мозговой ткани в динамике черепно-мозговой травмы

Группы животных	Стат. показ.	АТФ	АДФ	АМФ	АТФ+ АДФ+ АМФ	Е	Лак- тат	Пиру- Ват	Лак- тат/ Пиру- Ват	Избы- точн. Лактат
		мкмоль/г ткани					мкмоль/г			мкм/г
Интakтная	М + m	2,10 0,03	0,47 0,02	0,07 0,004	2,65 0,029	0,88 0,005	4,25 0,122	0,143 0,006	28,6 0,91	-
ЧМТ 1 сутки	М + m	1,52* 0,031	0,56* 0,019	0,16* 0,009	2,25* 0,022	0,80* 0,008	5,92* 0,254	0,130 0,005	45,8* 1,22	2,04
ЧМТ 4 суток	М + m	1,65* 0,04	0,60* 0,026	0,15* 0,008	2,41* 0,043	0,82* 0,006	5,81* 0,409	0,141 0,011	41,6* 1,16	1,62
ЧМТ 7 суток	М + m	1,79* 0,034	0,50 0,022	0,12* 0,007	2,40* 0,054	0,85* 0,003	5,08* 0,157	0,150 0,008	34,2* 1,52	0,63

Примечание: Е – величина энергетического заряда системы АТФ-АДФ-АМФ; \* - достоверные различия с интактной группой,  $p < 0,05$

Развивающийся в результате митохондриальной дисфункции энергетический дефицит приводит к нарушению функционирования различных регуляторов ионного баланса клетки. Происходит внутриклеточное накопление натрия и кальция [30, 37, 39, 41]. Кальций накапливается в матриксе митохондрий, активирует продукцию свободных радикалов.

Последствия митохондриальной дисфункции могут быть уменьшены применением фармакологических средств, например, антигипоксантов, ноотропных и некоторых других [28, 29, 33]. В качестве корректоров энергетического метаболизма и функциональной активности митохондрий используют препараты цитохрома С, убихинона (коэнзим Q). Мы наблюдали на моделях травматического и токсического поражения мозга улучшение энергетического метаболизма (повышалась функциональная активность митохондрий и продукция АТФ) под влиянием ряда производных ГАМК с ноотропной активностью [24, 25, 34]. Выявлена способность циклоспорина А стимулировать церебральный энергетический метаболизм и повышать перфузионное давление в мозге при применении препарата у больных с ЧМТ [52]. В экспериментах обнаружено, что функциональную активность митохондрий способны восстанавливать селективные блокаторы вольтажзависимых кальциевых каналов N-типа (соединения SNX-185, SNX-111 и др.). Однако фармакодинамика этих соединений продолжает изучаться.

Энергетический метаболизм в мозге улучшают такие препараты как липоевая кислота и карнитин, являющиеся эндогенными соединениями. Механизмы их церебропротекторного действия, вероятно, реализуются за счет улучшения функции митохондрий. Альфа-липоевая (тиоктовая) кислота – естественный коэнзим митохондриального мультиэнзимного комплекса. Установлено, что она увеличивает в головном мозге продукцию ацетилхолина за счет активации холинацетилтрансферазы и повышения синтеза ацетил-коэнзима А, уменьшает церебральный оксидативный стресс и синтез индуцибельной синтазы оксида азота, что является основой ее нейропротективного эффекта и позволяет использовать при нейродегенеративных процессах [57]. Альфа-липоевая кислота обладает мощным антиоксидантным действием, уменьшает содержание свободных радикалов и активность ПОЛ, увеличивает активность супероксиддисмутазы и каталазы [43], повышает содержание в мозге нейротрофических факторов [49]. В эксперименте после травматического повреждения мозга альфа-липоевая кислота снижала выраженность оксидативного стресса и отека, которые играют важную роль во вторичных механизмах нарушения мозговых функций, а также уменьшала гистопатологические изменения мозговой ткани [53, 64].

Эффективным средством для коррекции метаболических процессов считается карнитин. Карнитина хлорид (L-карнитин) – отечественный препарат, восполняет запасы эндогенного карнитина в тканях мозга, что важно для энергетического метаболизма в условиях гипоксии/ишемии. Способствует проникновению через мембраны митохондрий и расщеплению

длинноцепочных жирных кислот с образованием ацетил-КоА (необходим в процессе глюконеогенеза, окислительного фосфорилирования и образования АТФ). Поддерживает активность коэнзима А, нормализует окисление жирных кислот, обмен белков и нейромедиаторов, тормозит ПОЛ. Оказывает нейротрофическое действие, тормозит апоптоз, ограничивает зону поражения при ишемии, повышает устойчивость тканей к влиянию токсичных продуктов распада, активизирует анаэробный гликолиз. Способствует восстановлению ауторегуляции церебральных сосудов и микроциркуляции в ишемизированной области мозга, проявляет регенераторно-репаративные свойства. Применение препарата в острый период ишемического инсульта (в первые 7-10 дней) улучшало клиническое течение и исход инсульта, регресс очаговых неврологических симптомов и нарушений психических функций наступал быстрее. Используют в комплексной терапии ишемического инсульта, дисциркуляторной энцефалопатии, травматических и токсических поражений головного мозга [5, 45].

**Препараты, угнетающие метаболические процессы в ЦНС.** По мнению ряда ученых [10, 21], успешная нейропротекция в острый период ишемических и травматических поражений ЦНС может быть достигнута путем снижения клеточного и тканевого метаболизма в мозге. Высокая активность церебральных метаболических процессов приводит к быстрому истощению метаболических резервов поврежденной, но еще жизнеспособной, мозговой ткани и должна быть предотвращена. Параллельно снижению метаболизма в мозге идет редукция скорости потребления кислорода, снижается метаболизм арахидоновой кислоты, синтез свободных радикалов и продуктов ПОЛ, уменьшается кислотность ликвора и продукция лактата [21].

Для этой цели предлагается использовать препараты, снижающие метаболическую активность нейронов. Такое действие в отношении метаболических и нейромедиаторных процессов в ЦНС оказывают средства для наркоза, наркотические анальгетики, производные барбитуровой кислоты и бензодиазепины. Эти препараты уменьшают энергетические потребности мозга, оказывают стресс-протекторное действие, что имеет важное значение для сохранения компенсаторных реакций в острый период воздействия этиологического фактора и проявления нейропротективного действия в итоге. Подобное действие оказывает также ишемическое и фармакологическое прекодиционирование [14, 15].

Препараты для общей анестезии. Многие исследователи обращают внимание на нейропротективные свойства препаратов для ингаляционного и неингаляционного наркоза, которые угнетают метаболизм и способны вызывать эффект прекодиционирования. Основным возможным механизмом нейропротективного действия анестетиков является подавление спонтанной электрической активности нейронов, уменьшение энергопотребления, а, следовательно, и восприимчивости головного мозга к гипоксии с большей вероятностью сохранности его функций, особенно коры. Свойств модуляции патофизиологических каскадов, обусловленных ишемией, у большинства анестетиков не выявлено [11, 14].

На протяжении многих лет определенный интерес в плане нейропротективных свойств проявляется к кетамину – неконкурентному антагонисту NMDA-рецепторов головного мозга. Однако экспериментальные и клинические исследования этих свойств препарата показали разнонаправленные результаты [66]. В то время как нейротоксическое действие кетамина в клинической практике подтверждено многочисленными исследованиями, и в основном проявляется нарушением когнитивных функций. Особенно пагубным является влияние кетамина на развивающийся мозг у детей, что было подтверждено зафиксированным замедлением развития детей после назначения им кетамина [56, 60, 67].

На экспериментальных моделях церебральной ишемии были выявлены нейропротективные свойства пропофола, который обладает гипнотическими свойствами. Пропофол снижает церебральный кровоток, внутричерепное давление и церебральный метаболизм, подавляет спонтанную активность электроэнцефалограммы, уменьшая в результате потребность мозга в кислороде до 50%. Препарат обладает свойствами антагониста кальция, также описаны его антиоксидантные свойства. Однако в клинических испытаниях нейропротективные свойства пропофола не подтверждены [11].

Некоторое время в качестве нейропротекторов при травматических и ишемических поражениях головного мозга предлагалось использовать препараты барбитуровой кислоты (например, тиопентал). В ряде клинических исследований регистрировалась способность тиопентала-натрия проявлять первичные нейропротективные эффекты и снижать неврологический дефицит после ишемии [11]. Отмечалось, что барбитураты улучшают выживаемость корковых нейронов и сокращают зону некроза. Их нейропротективные свойства связывали с угнетением метаболизма мозга, в результате чего при глобальной ишемии барбитураты могут поддерживать энергетический баланс в лишенных кислорода клетках и уменьшать объем поражения. Однако в дальнейших исследованиях нейропротективные свойства барбитуратов были признаны

бездоказательными. Кроме того, было выявлено, что барбитураты вызывают дисфункцию митохондрий, потенцируя эксайтотоксичность глутамата [11, 21].

**Бензодиазепины.** Метаболическую активность нейронов выражено снижают бензодиазепины. В наших экспериментальных исследованиях применение в динамике ЧМТ диазепам, феназепам, как и производного ГОМК натрия оксibuтирата, достоверно изменяло активность метаболических процессов в мозге, что проявлялось снижением соотношения лактат/пируват, уровня избыточного лактата в гомогенате мозга, нормализацией потребления кислорода в тканях мозга и активности мембранных АТФаз [21]. Из производных бензодиазепина чаще всего мидазолам рассматривают в качестве нейропротектора, который усиливает протективный эффект других препаратов, нейтрализует их негативное действие на ЦНС, а также как средство для седации больных с поражением головного мозга, т.е. в роли вторичного нейропротектора.

**Дексмететомидин.** В клинических исследованиях нейропротективное действие выявлено у дексмететомидина. Этот препарат используется как компонент анестезиологического пособия [7]. Нейропротективный эффект дексмететомидина связывают с его воздействием на  $\alpha_2$ -адренергические рецепторы, а также с влиянием на имидазолиновые рецепторы 1-го и 2-го типов. Данный препарат предотвращает глутаматиндуцированный апоптоз и некроз клеток. Его нейропротективные свойства проявляются уменьшением степени неврологического дефицита после ишемического воздействия на мозг [11]. Предполагается, что дексмететомидин является универсальным (первичным и вторичным) нейропротектором.

**Ингаляционные анестетики.** Определенные нейропротекторные свойства отмечены у ингаляционных анестетиков. Эти средства отличаются тем, что нарушают сопряжение между метаболизмом мозга и мозговым кровотоком. Они, с одной стороны, вызывают расширение церебральных сосудов с увеличением церебрального кровотока, с другой, угнетают метаболизм мозга, как и другие наркотические средства. На экспериментальных моделях фокальной и тотальной ишемии головного мозга ингаляционные анестетики проявляли нейропротективные свойства посредством угнетения глутаматной эксайтотоксичности. Возможно, активация ГАМК-рецепторов или блокада NMDA-рецепторов выступает основой механизма их нейропротективного действия [14].

Большинство работ свидетельствуют, что ингаляционные анестетики эффективны в прекодиционировании ткани мозга и повышении его толерантности к последующей ишемии. Эффект пре- и посткодиционирования ими, возможно, реализуется через активацию NO-синтазы, гипоксией индуцируемого фактора HIF-1 $\alpha$  и через рецептор аденозина [11]. В эксперименте при моделировании ишемического повреждения головного мозга было показано краткосрочное нейропротективное действие изофлюрана, а севофлюран обеспечивал длительный эффект нейропротекции. По мнению ученых [11], именно современные галогенсодержащие ингаляционные анестетики являются наиболее простыми и эффективными фармакологическими нейропротекторами. Они великолепно выполняют свою функцию анестетика и обладают эффектом ишемического пре- и посткодиционирования. Ингаляционные анестетики уменьшают повреждение нейронов, снижают уровень лактатдегидрогеназы и улучшают неврологические результаты после перенесенной ишемии мозга. При этом известно, что ингаляционные анестетики замедляют, но не предотвращают гибель нейрональных клеток [14].

Среди ингаляционных анестетиков отдельного рассмотрения заслуживает ксенон, который является антагонистом NMDA-рецепторов, увеличивает мозговую перфузию и скоростные показатели мозгового кровотока, не оказывая влияния на ауторегуляцию. Нейропротекторные механизмы ксенона реализуются через регуляцию транспорта кальция и снижение глутаматной эксайтотоксичности. В отличие от других представителей NMDA-антагонистов нейротоксические свойства у ксенона отсутствуют [51]. Ксенон является перспективным нейропротектором как с точки зрения фармакологического воздействия на головной мозг, так и с позиций обеспечения минимального влияния на церебральную гемодинамику [11].

**Антиоксиданты и антигипоксанты.** Поскольку гипоксия и реакции свободнорадикального окисления (СРО) играют важную роль в механизме поражения клеток мозга при расстройствах кровообращения, представляется вполне обоснованным использование антиоксидантов и антигипоксантов для устранения последствий церебральной ишемии. В условиях различных экспериментальных моделей ишемии мозга у животных применение препаратов с антиоксидантной и антигипоксантной активностью обеспечивало большую сохранность клеток головного мозга и их органелл, уменьшало летальность, улучшало клинический исход заболевания с меньшей выраженностью очагового неврологического дефицита. Угнетение продукции свободных радикалов и активизация собственных антиоксидантных систем организма повышает выживаемость нейронов после перенесенной тотальной и региональной ишемии мозга [65]. Такие результаты позволяют рассматривать использование антиоксидантной терапии как одно из



перспективных направлений нейропротекции. Однако, по мнению некоторых исследователей, применение антиоксидантов в клинических условиях при нарушениях мозгового кровообращения не показало той эффективности, которая была достигнута в экспериментах на животных [46].

Известно, что в условиях ишемии происходит существенное нарушение баланса между образованием продуктов СРО и перекисного окисления липидов (ПОЛ), с одной стороны, и активностью эндогенных антиоксидантных защитных систем, с другой. Наблюдается резкое возрастание активности СРО, что определяется как оксидантный стресс (ОС). ОС является одним из важнейших патогенетических факторов в развитии и прогрессировании различных заболеваний головного мозга, включая нейродегенеративные. Развитию ОС наиболее подвержены именно клетки головного мозга, что обусловлено высокой интенсивностью окислительного метаболизма (потребление  $O_2$  нейронами в десятки раз превышает потребности других клеток и тканей) и высоким содержанием липидов в мозге, ненасыщенные связи которых являются идеальным субстратом для ПОЛ [6, 38].

ОС сопровождается значительными цереброваскулярными изменениями. При острой и хронической ишемии мозга они ассоциированы со структурными и функциональными нарушениями в эндотелиальных клетках мозга (эндотелиальная дисфункция). Обнаружена зависимость между эндотелиальной дисфункцией и уровнем активности свободно-радикальных процессов [42]. При острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения ОС выступает как универсальный патологический процесс, один из основных механизмов повреждения клеток при ишемии мозга. ОС сопровождается образованием и накоплением в зоне ишемии не только свободных радикалов, но и эйкозаноидов, цитокинов, медиаторов воспаления, которые являются значимыми звеньями в развитии функциональных и структурных нарушений, в том числе приводящих к апоптозу. Поэтому антиоксидантная терапия обоснованно рассматривается как важнейшая патогенетическая составляющая нейропротекции при ишемии мозга [6, 42]. Показано, что некоторые препараты с антиоксидантным действием проявляют и противовоспалительные свойства [22, 23, 44]. Сочетание антиоксидантного действия с противовоспалительным способствует нейропротекции.

В медицинской практике при ишемических состояниях применяются различные по химической структуре, составу и механизму действия препараты с антиоксидантной и антигипоксантами активностью (мексидол, эмоксипин, триметазидин, милдронат, гипоксен, токоферол и др.). Так, комбинированный отечественный препарат Цитофлавин® (содержит янтарную кислоту, никотинамид, рибоксин и рибофлавин) показал цитопротекторную эффективность во многих экспериментальных и клинических исследованиях. Он достоверно уменьшал неврологические нарушения у больных с ишемией мозга [2]. В условиях критических состояний цитофлавин подавлял чрезмерное ПОЛ, активировал эндогенные антиоксидантные системы организма, стабилизировал клеточные мембраны, препятствовал резкому снижению уровня АТФ, активировал анаэробный гликолиз и, как следствие, повышал защитные резервы клетки [41]. Терапевтическая эффективность цитофлавина показана при цереброваскулярных нарушениях в результате ишемии, острых отравлений нейротропными ядами, дисфункции ЦНС при алкоголизме, а также при ишемической болезни сердца.

Широкое применение получил препарат Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат), который проявляет антиоксидантное и антигипоксантами действие. Мексидол тормозит СРО и ПОЛ, активировывает эндогенную антиоксидантную систему, в результате чего уменьшает выраженность оксидативного стресса. За счет многофакторного механизма действия мексидол широко используется в комплексном лечении больных с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения для первичной и вторичной нейропротекции. Доказана целесообразность использования мексидола в комплексной терапии инсульта и других заболеваний нервной системы, при которых имеют место повышение скорости ПОЛ, гипоксия, нарушения мозгового метаболизма. Максимальный эффект выявлен при применении мексидола в первые часы от момента развития нарушения мозгового кровообращения [8, 32, 35]. Нейропротекторное действие мексидола при терапии ишемического поражения мозга связано с его антиоксидантной, антигипоксантами активностью и положительным влиянием на метаболические процессы [6].

Мы изучили влияние мексидола в дозе 10 мг/кг на функцию митохондрий мозга крыс в динамике ЧМТ. Под действие препарата наблюдали увеличение скорости дыхания митохондрий в различных метаболических состояниях (начального окисления  $V_0$ , фосфорилирующего окисления  $V_3$ , окисления после фосфорилирования  $V_4$ , разобшенного окисления  $V_{днф}$ ), а также скорости фосфорилирования добавки АДФ ( $АДФ/t$ ), что указывает на положительный фармакотерапевтический эффект препарата (табл. 2).

Таблица 2. Показатели окислительного фосфорилирования митохондрий мозга крыс в динамике ЧМТ и при ее коррекции мексидолом (M+m)

Группы животных	V0	V3	V4	V <sub>дно</sub>	ДКл	ДКч	АДФ/0	АДФ/t
Интактная (n=12)	21,13± 0,74	55,27± 1,5	24,55±0, 74	61,71± 1,65	2,66± 0,06	2,28± 0,05	1,64± 0,04	92,24± 3,42
Травма 1 сутки (n=10)	15,92± 0,51*	38,02± 1,63*	18,82±0, 97*	41,16± 2,01*	2,41± 0,1*	2,1± 0,1	1,48± 0,05*	55,75± 3,17*
Травма 4 сутки (n=10)	14,67± 0,52*	28,55± 1,3*	17,56±0, 6*	29,31± 1,3*	1,97± 0,07*	1,67± 0,08*	1,4± 0,04*	41,98± 2,7*
Мексидол 10мг/кг+ травма 1 сут. (n=8)	21,09±1, 13**	42,17±2 ,28**	24,18±1, 78**	46,42±2, 6	1,98± 0,07**	1,81± 0,09**	1,35± 0,06	54,97± 2,61
Мексидол 10мг/кг+ травма 4 сут. (n=8)	21,37± 1,2***	43,44±2 ,7***	25,36± 2,0***	47,68± 2,6***	2,08± 0,11	1,81± 0,1	1,49± 0,09	63,8± 4,0***

Примечание: скорости дыхания митохондрий (нмоль O<sub>2</sub>/мин/мг белка митохондрий): V0 – начальное окисление, V3 – окисление, сопряженное с фосфорилированием, V4 – окисление после фосфорилирования добавки АДФ, V<sub>дно</sub> – скорость разобщенного окисления; АДФ/t – скорость фосфорилирования добавки АДФ; АДФ/0 – коэффициент сопряженности окислительного фосфорилирования; ДК<sub>л</sub> и ДК<sub>ч</sub> – дыхательные контроли по Ларди и Чансу соответственно. Достоверность различий (p<0,05): \* - в сравнении с контролем; \*\* - в сравнении с травмой 1 сутки; \*\*\* - в сравнении с травмой 4 суток

**Ингибиторы синтеза оксида азота.** В механизмах вторичного повреждения мозга при гипоксии, ишемии, травме важная роль отводится оксиду азота (NO). Соединение потенциально нейротоксично, т.к. способствует образованию цитотоксических пероксинитритов, прямому повреждению и угнетению синтеза ДНК, а также ингибированию окисления в митохондриях и стимуляции апоптоза [3, 30]. Оксид азота синтезируется из L-аргинина при помощи фермента NO-синтазы (NOS). NOS имеет 4 изоформы, три из которых являются конституциональными (нейрональная, эндотелиальная и митохондриальная), а одна – индуцируемой (индуцибельной) патологическими состояниями (iNOS). Индукция iNOS и накопление NO в мозге начинается сразу после повреждения и может продолжаться в течение нескольких дней и недель. Экспериментальные исследования выявили нейропротективную активность ингибиторов NOS, особенно ингибиторов нейрональной nNOS и индуцированной iNOS. Синтезированы и исследованы в эксперименте мощные ингибиторы NOS, являющиеся структурными аналогами естественного кофактора NOS (нитро-L-аргинин). Однако в клинических условиях эффективность ингибиторов NOS пока не подтверждена, что может быть связано с функциональными различиями изоформ NOS у человека и животных [20, 29, 30].

**Антагонисты индукторов воспаления.** В динамике ишемического процесса в пораженных участках мозга, особенно в зоне некроза, в большом количестве образуются индукторы воспалительной реакции (провоспалительные цитокины, эндоперекиси, кинины и др.), которые имеют ключевое значение в развитии вторичных реакций ишемического каскада. С целью снижения активности таких реакций в период вторичной нейропротекции возможно использование средств с противовоспалительной активностью (ингибиторов ЦОГ и провоспалительных цитокинов). Определенная противовоспалительная активность выявлена у некоторых антиоксидантов/антигипоксантов [23, 24].

Важную роль в развитии воспалительной реакции в ответ на ишемическое повреждение мозга играют рецепторы к брадикинину второго типа (B<sub>2</sub>). Специфическое угнетение B<sub>2</sub>-рецепторов может быть перспективным способом вторичной нейропротекции, направленным на уменьшение тяжести вторичного повреждения мозга, опосредованного воспалением. Разработан и проходит исследования блокатор B<sub>2</sub>-брадикининовых рецепторов анатибант [20].

Таким образом, проведенный анализ результатов многочисленных экспериментальных и клинических исследований по использованию различных групп фармакотерапевтических средств для блокады ишемических каскадов не выявил таких соединений, которые проявляли бы должный нейропротективный эффект путем воздействия на конкретные патогенетические мишени. Сложные взаимосвязанные механизмы патофизиологических реакций, развивающихся при

ишемии головного мозга, свидетельствуют о том, что для их подавления и, в результате, повышения выживаемости нейронов наиболее предпочтительной следует считать комбинированную нейропротекцию. Так, при остром ишемическом нарушении мозгового кровообращения перспективным представляется сочетание антагонистов глутамата с агонистами ГАМК-рецепторов, антиоксидантами и антигипоксантами. При хронической цереброваскулярной недостаточности развивающиеся в мозге нейродеструктивные процессы тесно связаны с иммунной системой организма и образованием индукторов воспаления [47]. Поэтому для успешной вторичной нейропротекции необходимо системное фармакотерапевтическое воздействие с учетом иммунного статуса.

## Заключение

При ишемии мозга активируется несколько каскадов патофизиологических реакций (ишемических каскадов), вызывающих функциональные и структурные нарушения в клетках мозга и приводящих к гибели нейронов. В динамике ишемического процесса выраженность этих каскадов и их значимость в развитии нейротоксических и нейродегенеративных изменений в ЦНС меняется. Поэтому эффективная фармакологическая нейропротекция требует рациональной комбинации и определенной последовательности применения препаратов, действующих на различные патогенетические звенья сложной цепи патофизиологических событий по мере эволюции повреждения мозга (первичная и вторичная нейропротекция).

С учетом значимости патогенетических путей в формировании реакций ишемических каскадов логичной представляется схема нейропротекции, направленная на борьбу с эксайтотоксичностью, гипоксией и окислительным стрессом, митохондриальной дисфункцией и электролитным дисбалансом, воспалением и апоптозом. Выбор лекарственных средств для блокады ишемических каскадов с целью фармакологической нейропротекции при ишемии головного мозга зависит от периода нейропротекции и путей ее реализации с учетом патогенетических мишеней для фармакологического воздействия. Для повышения эффективности противоишемической фармакотерапии целесообразно проводить комбинированную нейропротекцию, составляющие компоненты которой воздействуют на основные патологические реакции ишемического каскада, и проводить ее последовательно.

При остром нарушении мозгового кровообращения для первичной нейропротекции следует использовать антагонисты глутамата, активаторы тормозной ГАМК-ергической системы и снижающие возбудимость ЦНС средства, препараты с антиоксидантной и антигипоксантами активностью. С целью вторичной нейропротекции наряду с антигипоксантами и антиоксидантами назначают средства, регулирующие функцию митохондрий, электролитный баланс, а также блокаторы воспалительной реакции. При хронической цереброваскулярной недостаточности показаны те же средства, что используются для вторичной нейропротекции.

## Литература (references)

1. Архипов В.И., Капралова М.В. Метаботропные глутаматные рецепторы как мишени для создания новых фармакологических средств // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т.74, №10. – С. 46-52. [Arkhipov V.I., Kapralova M.V. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2011. – V.74, N10. – P. 46-52. (in Russian)]
2. Бейн Б.Н., Драверт Н.Е. Эффективность цитофлавина при лечении вертебробазилярной недостаточности // Экспериментальная и клиническая фармакология – 2010. - Т.73, №4. – С. 8-10. [Bain B.N., Dravert N.E. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2010. – V.73, N4. – P. 8-10. (in Russian)]
3. Беленичев И.Ф., Черний В.И., Колесник Ю.М. и др. Рациональная нейропротекция. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 262 с. [Belenichev I.F., Cherniy V.I., Kolesnik Yu.M. et al. *Racional'naya nejroprotekcija*. Rational neuroprotection. – Donetsk: Publisher Zaslavsky A.Yu., 2009. – 262 p. (in Russian)]
4. Бельская Г.Н. Современная нейропротекция в комплексном лечении пациентов с цереброваскулярными заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т.121, №10. – С. 117-122. Doi.org/10.17116/jnevro2021121101117. [Belskaya G.N. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2021. – V.121, N10. – P. 117-122. (in Russian)]
5. Верткин А.Л. L-карнитин в медицинской практике: доказанные эффекты // Consilium Medicum. Неврология и ревматология (Прил.). – 2012. – №1. – С. 83-86. [Vertkin A.L. *Consilium Medicum*.

- Nevrologiya i revmatologiya. Consilium Medicum. Neurology and Rheumatology (Adj.)*. – 2012. – N1. – P. 83-86. (in Russian)]
6. Воробьева О.В. Оксидантный стресс, ассоциированный с цереброваскулярной дисфункцией: возможности терапии // Фарматека. – 2010. – №5. – С. 1-5. [Vorobyova O.V. *Farmateka. Pharmateca*. – 2010. – N5. – P. 1-5. (in Russian)]
  7. Еременко А.А., Чернова Е.В. Сравнение дексмететомидина и пропофола при внутривенной седации в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – №2. – С. 37-41. [Eremenko A.A., Chernova E.V. *Anesteziologiya i reanimatologiya. Anesthesiology and intensive care*. – 2014. – N2. – P. 37-41. (in Russian)]
  8. Ерофеева С.Б. Место препарата мексидол в профилактике и лечении цереброваскулярных заболеваний // Фарматека. – 2009. – №11. – С. 1-4. [Erofeeva S.B. *Farmateka. Pharmateca*. – 2009. – N11. – P. 1-4. (in Russian)]
  9. Исакова Е.В., Котов С.В., Чатаева Г. С. Акатинол мемантин при хронической ишемии головного мозга // Альманах клинической медицины. – 2005. – №8-3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/akatinol-memantin-pri-hronicheskoy-ishemii-golovnogo-mozga> (дата обращения: 31.12.2023).
  10. Йенари М., Китагава К., Лиден П., Перез-Пинзон М. Подавление метаболизма – ключ к успешной нейропротекции // Stroke (инсульт). – 2008. – №6. – <http://Stroke-journal.ru> [Yenari M., Kitagawa K., Liden P., Perez-Pinzon M. *Insul't. Stroke*. – 2008. – N6. – <http://Stroke-journal.ru> (in Russian)]
  11. Клыпа Т.В., Еременко А.А., Шепелюк А.Н., Антонов И.О. Возможности фармакологической нейропротекции у кардиохирургических больных (часть 1). Препараты для общей анестезии // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – Т.60, №4. – С. 43-49. [Klypa T.V., Eremenko A.A., Shepelyuk A.N., Antonov I.O. *Anesteziologiya i reanimatologiya. Anesthesiology and intensive care*. – 2015. – V.60, N4. – P. 43-49. (in Russian)]
  12. Левченкова О.С., Кулагин К.Н., Новиков В.Е. Церебропротективное действие фармакогипоксического preconditionирования при ишемии головного мозга // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №2. – С. 15-21. [Levchenkova O.S., Kulagin K.N., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk state medical Academy*. – 2017. – V.16, N2. – P. 15-21. (in Russian)]
  13. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксиканты: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – Т.10, №4. – С. 43-57. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. – 2011. – V.10, N4. – P. 43-57. (in Russian)]
  14. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического preconditionирования // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71, №1. – С.16-24. [Levchenkova O.S., Novikov V.E. *Vestnik Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk. Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences*. – 2016. – V.71, N1. – P.16-24. (in Russian)]
  15. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н., Понамарева Н.С. Влияние комбинированного фармакологического и гипоксического preconditionирования на выживаемость животных и функциональную активность ЦНС при ишемии головного мозга // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т.79, №6. – С. 3-8. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Kulagin K.N., Ponomareva N.S. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology*. – 2016. – V.79, N6. – P. 3-8. (in Russian)]
  16. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Кулагин К.Н. Нейропротективное действие антиоксидантов и умеренной гипоксии в режиме комбинированного preconditionирования при ишемии головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т.162, №8. – С. 173-177. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Parfenov E.A., Kulagin K.N. *Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. Bulletin of experimental biology and medicine*. – 2016. – V.162, N8. – P. 173-177. (in Russian)]
  17. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk state medical Academy*. – 2014. – V.13, N4. – P. 24-33. (in Russian)]
  18. Маркова Е.О., Новиков В.Е., Парфенов Э.А., Пожилова Е.В. Комплексное соединение аскорбиновой кислоты с антигипоксикантными и антиоксидантными свойствами // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т.12, №1. – С. 27-32. [Markova E.O., Novikov V.E., Parfenov E.A., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. – 2013. – V.12, N1. – P. 27-32. (in Russian)]
  19. Мирзоян Р.С., Ганьшина Т.С. Фармакология цереброваскулярных заболеваний и мигрени. – М.: Изд. дом «Третьяковъ», 2022. – 370 с. [Mirzoyan R.S., Ganshina T.S. *Farmakologiya cerebrovaskulyarny'x zabolevanij*

- i migreni*. Pharmacology of cerebrovascular diseases and migraines. – М.: Publishing house "Tretyakov", 2022. – 370 p. (in Russian)]
20. Мурешану Д.Ф. (2) Нейропротекция и нейропластичность при черепно-мозговой и спинальной травме // Международный неврологический журнал. – 2007. – Т.16, №6. – <http://neurology.mif-ua.com>. [Mureshanu D.F. *Mezhdunarodnyj' nevrologicheskij zhurnal*. International Neurological Journal. – 2007. – V.16, N6. – <http://neurology.mif-ua.com>. (in Russian)]
  21. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркологи́я. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509. [Novikov V.E. *Psixofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2007. – V.7, N2. – P. 1500-1509. (in Russian)]
  22. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2013. – V.76, N4. – P. 32-35. (in Russian)]
  23. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10. – №4. – С. 63-66. [Novikov V.E., Ilyuhin S.A., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N4 – P. 63-66. (in Russian)]
  24. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1997. – V.60, N1. – P. 59-61. (in Russian)]
  25. Новиков В.Е., Ковалёва Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – Т.61, №2. – С. 65-68. [Novikov V.E., Kovaleva L.A. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 1998. – V.61, N2. – P. 65-68. (in Russian)]
  26. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – Т.51, №5. – С.132-138. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki*. Bulletin of the Ural medical academic science. – 2014. – V.51, N5. – P. 132-138. (in Russian)]
  27. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Содержание эритропоэтина и фактора роста эндотелия сосудов в условиях нормоксии и при ишемии головного мозга под действием фармакологического и гипоксического preconditionирования // Биомедицинская химия. – 2020. – Т.66, № 4. – С. 339-344. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Biomedicinskaya himiya*. Biomedical chemistry. – 2020. – V.66, N4. – P. 339-344. (in Russian)]
  28. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н. Перспективы применения антигипоксантов в лечении митохондриальных дисфункций // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №1. – С. 41-55. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Ivantsova E.N. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N1. – P. 41-55. (in Russian)]
  29. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота в механизмах клеточной адаптации и её фармакологическая регуляция // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т.15, №1. – С. 14-22. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2016. – V.15, N1. – P. 14-22. (in Russian)]
  30. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации клетки к гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №2. – С. 38-46. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N2. – P. 38-46. (in Russian)]
  31. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Фармакологическое preconditionирование: возможности и перспективы // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19, №2. – С. 36-49. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N2. – P. 36-49. (in Russian)]
  32. Новиков В.Е., Маслова Н.Н. Влияние мексидола на течение посттравматической эпилепсии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т.66, №4. – С. 9-11. [Novikov V.E., Maslova

- N.N. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2003. – V.66, N4. – P. 9-11. (in Russian)]
33. Новиков В.Е., Понамарёва Н.С., Пожилова Е.В. Аквапорины в физиологии и патологии ЦНС и перспективы их использования в качестве фармакологических мишеней // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21. – №3. – С. 49-61. [Novikov V.E., Ponamareva N.S., Pozhilova E.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2022. – V.21, N3. – P. 49-61. (in Russian)]
  34. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его травматическом отеке // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т.54, №6. – С. 44-46. [Novikov V.E., Sharov A.N. *Farmakologiya i toksikologiya*. Pharmacology and toxicology. – 1991. – V.54, N6. – С. 44-46. (in Russian)]
  35. Новикова Л.Б., Шарапова К.М., Шарафутдинова Л.Р. Применение препарата мексидол в острейшем и остром периодах ишемического инсульта // Терапия. – 2019. – Т.5, №5. – С. 226-229. [Novikova L.B., Sharapova K.M., Sharafutdinova L.R. *Terapiya*. Therapy. – 2019. – V.5, N5. – P. 226-229. (in Russian)]
  36. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКТГ<sub>4-10</sub> // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т.19. – №3. – С. 76-86. [Pozhilova E.V., Novikov V.E. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2020. – V.19, N3. – P. 76-86. (in Russian)]
  37. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2014. – V.12, N3. – P. 13-19. (in Russian)]
  38. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14. – №2. – С. 13-22. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2015. – V.14, N2. – P. 13-22. (in Russian)]
  39. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальный АТФ-зависимый калиевый канал и его фармакологические модуляторы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т.14, №1. – С. 29-36. [Pozhilova E.V., Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2016. – V.14, N1. – P. 29-36. (in Russian)]
  40. Понамарёва Н.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Перспективы фармакологической регуляции функции аквапоринов при заболеваниях центральной нервной системы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2023. – Т.21, №1. – С. 35-48. [Ponamareva N.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2023. – V.21, N1. – P. 35-48. (in Russian)]
  41. Саватеев А.В., Саватеева-Любимова Т.Н. Апоптоз – универсальный механизм гибели и выживания при ишемии и реперфузии. Пути фармакологического контроля // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т.73, №12. – С. 44-49. [Savateev A.V., Savateeva-Lyubimova T.N. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya*. Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. – 2010. – V.73, N12. – P. 44-49. (in Russian)]
  42. Соловьёва Э.Ю., Миронова О.П., Баранова О.А. и др. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная терапия при ишемии мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – №6. – С. 34-45. [Solovyova E.Yu., Mironova O.P., Baranova O.A. et al. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2008. – N6. – P. 34-45. (in Russian)]
  43. Строков И.А. Новый взгляд на возможности альфа-липоевой кислоты: доказанная клиническая эффективность и перспективы (обзор литературы) // Consilium medicum. – 2010. – Т.12, №2. – С. 89-95. [Strokov I.A. *Consilium medicum*. Consilium medicum. – V.12, N2. – P. 89-95. (in Russian)]
  44. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67. [Turgeneva L.B., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Patogenez*. Pathogenesis. – 2011. – V.9, N3. – P. 67. (in Russian)]
  45. Хорошилов И. Карнитин: роль в организме и возможности терапевтического применения при разных заболеваниях // Врач. – 2017. – №3. – С. 2-6. [Khoroshilov I. *Vrach*. Doctor. – 2017. – N3. – P. 2-6. (in Russian)]
  46. Amaro S., Planas A., Chamorro A. Uric acid administration in patients with acute stroke: a novel approach to neuroprotection // Expert Review of Neurotherapeutics. – 2008. – V.8, N2. – P. 259-270.
  47. Bodhankar S., Chen Y., Vandenbark A.A. et al. IL-10-producing B-cells limit CNS inflammation and infarct volume in experimental stroke // Metabolic Brain Disease. – 2013. – V.28, N3. – P. 375-386.

48. Chen H.S., Lipton S.A. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists // *The Journal of Neurochemistry*. – 2006. – V.97. – P. 1611-1626.
49. Cho Y.J., Um H.S., Kang E.B. et al. The combination of exercise training and alpha-lipoic acid treatment has therapeutic effects on the pathogenic phenotypes of Alzheimer's disease in NSE/APPSw-transgenic mice // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2010. – V.25. – P. 337-346.
50. Dash P.K., Orsi S.A., Zhang M. et al. Valproate administered after traumatic brain injury provides neuroprotection and improves cognitive function in rats // *PLoS ONE*. – 2010. – V.5, N6. – e11383.
51. Dickinson R., Franks N.P. Bench-to bedside review: Molecular pharmacology and clinical use of inert gases in anesthesia and neuroprotection // *Critical Care*. – 2010. – V.14, N4. – P. 229.
52. Empey P.E., McNamara P.J., Young B. et al. Cyclosporin A disposition following acute traumatic brain injury // *The Journal of Neurotrauma*. – 2006. – V.23. – P. 109-116.
53. Hall E.D., Vaishnav R.A., Mustafa A.G. Antioxidant therapies for traumatic brain injury // *Neurotherapeutics*. – 2010. – N7. – P. 51-61.
54. Jain A., Sharma D., Suhalka P. et al. Changes in the density of nitergic neurons in the hippocampus of rats following kainic acid and melatonin administration // *Physiological Research*. – 2013. – V.62. – P. 197-203.
55. Lau A., Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration // *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*. – 2010. – V.460, N2. – P. 525-542.
56. Liu J., Zerbo E., Ross S. Intensive ketamine use for multiple years: A case report // *The American Journal on Addictions*. – 2014. – V.20. – P. 1-3.
57. Maczurec A., Hager K., Kenkies M. et al. Lipoic acid as antiinflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2008. – V.60. – P. 1463-1470.
58. Novikov V.E., Levchenkova O.S., Ivantsova E.N., Vorobieva V.V. Mitochondrial dysfunctions and antihypoxants // *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. – 2019. – V.17, N4. – P. 31-42.
59. Ramirez C., Tercero I., Pineda A. et al. Simvastatin is the statin that most efficiently protects against kainite-induced excitotoxicity and memory impairment // *The Journal of Alzheimer's Disease*. – 2011. – V.24, N1. – P. 161-174.
60. Rasmussen K.G. Psychiatric side effects of ketamine in hospitalized medical patients administered subanesthetic doses for pain control // *Acta Neuropsychiatrica*. – 2014. – V.26, N4. – P. 230-233.
61. Robertson C.L., Puskar A., Hoffman G.E. et al. Physiologic progesterone reduces mitochondrial dysfunction and hippocampal cell loss after traumatic brain injury in female rats // *Experimental Neurology*. – 2006. – V.197. – P. 235-243.
62. Szidlowska K., Tymianski M. Calcium, ischemia and excitotoxicity // *Cell Calcium*. – 2010. – V.47, N2. – P. 122-129.
63. Temkin N.R., Anderson G.D., Winn H.R. et al. Magnesium sulfate for neuroprotection after traumatic brain injury: a randomized controlled trial // *Lancet Neurology*. – 2007. – V.6. – P. 29-38.
64. Toklu H.Z., Hakan T., Biber N. et al. The protective effect of alpha lipoic acid against traumatic brain injury in rats // *Free Radical Research*. – 2009. – V.43. – P. 658-667.
65. Xu Y., Liachenko S., Tang P., Chan P. Faster recovery of cerebral perfusion in SOD1-overexpressed rats after cardiac arrest and resuscitation // *Stroke*. – 2009. – V.40, N7. – P. 2512-2518.
66. Yan J., Jiang H. Dual effects of ketamine: neurotoxicity versus neuroprotection in anesthesia for the developing brain // *The Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. – 2014. – V.26, N2. – P. 155-160.
67. Yan J., Li Y.R., Zhang Y. et al. Repeated exposure to anesthetic ketamine can negatively impact neurodevelopment in infants: a prospective preliminary clinical study // *The Journal of Child Neurology*. – 2014. – V.29, N10. – P. 1333-1338.

### Информация об авторах

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

*Пожилова Елена Васильевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmfpk@smolgnu.ru

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

Поступила 16.04.2024

Принята к печати 20.09.2024

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.329-002:616.248

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.7 EDN: GTOSIA

**РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА ДИАГНОСТИКИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ****© Шадрина Н.Е.<sup>1</sup>, Акимова А.А.<sup>1</sup>, Карякина В.С.<sup>1</sup>, Хазова Т.В.<sup>1</sup>, Ильюшина И.В.<sup>1</sup>, Вольская О.С.<sup>1</sup>, Тучков И.А.<sup>1</sup>, Горбачёва Е.М.<sup>1</sup>, Слончакова Д.М.<sup>1</sup>, Честных В.А.<sup>1</sup>, Галкина И.П.<sup>2</sup>, Дехнич Н.Н.<sup>1</sup>, Пунин А.А.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Поликлиника №6, Россия, 214000, Смоленск, ул. Коммунистическая, 5А*Резюме*

**Цель.** Оценить реальную практику диагностики гастроэзофагальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у пациентов с бронхиальной астмой (БА) в амбулаторных условиях.

**Методика.** Был проведен анализ 148 медицинских карт пациентов с БА, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, проходивших лечение у пульмонолога на базе поликлиники №6 г. Смоленска. Сбор информации проводился с использованием специально разработанной индивидуальной регистрационной карты (ИРК).

**Результаты.** У 1,3% пациентов с БА были выявлены достоверные признаки ГЭРБ. Среди выявленных причин низкой частоты диагностики ГЭРБ у пациентов с БА – неуглубленный расспрос пациентов и невнимательность к жалобам со стороны других органов и систем, трудности диагностики ГЭРБ – недоступность современной диагностики ГЭРБ – суточной рН-импедансометрии.

**Заключение.** Врачи-терапевты, врачи-пульмонологи должны быть более насторожены в отношении выявления ГЭРБ у пациентов с БА. Всем пациентам с астмой должен быть предложен опросник GERD-Q. Жалобы на изжогу и регургитацию должны выявляться активно. При отсутствии обострения БА при отсутствии должного контроля над астмой целесообразно проведение эзофагогастродуоденоскопии и суточной рН-импедансометрии для исключения ГЭРБ.

**Ключевые слова:** гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, бронхиальная астма, суточная рН-импедансометрия пищевода

**REAL PRACTICE OF DIAGNOSING GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA ON AN OUTPATIENT BASIS****Shadrina N.E.<sup>1</sup>, Akimova A.A.<sup>1</sup>, Karyakina V.S.<sup>1</sup>, Khazova T.V.<sup>1</sup>, Ilyushina I.V.<sup>1</sup>, Volskaya O.S.<sup>1</sup>, Tuchkov I.A.<sup>1</sup>, Gorbacheva E.M.<sup>1</sup>, Slonchakova D.M.<sup>1</sup>, Chestnyh V.A.<sup>1</sup>, Galkina I.P.<sup>2</sup>, Dehnic N.N.<sup>1</sup>, Punin A.A.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Polyclinic №6, 5A, Kommunisticheskaya St., 214000, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** To evaluate the actual practice of diagnosing gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients with bronchial asthma (BA) on an outpatient basis.

**Methods.** The analysis of 148 medical records of patients with asthma receiving outpatient medical care who were treated by a pulmonologist at the polyclinic №6 in Smolensk was carried out. Information was collected using a specially designed individual registration card (IRC).



**Results.** Reliable signs of GERD were detected in 1.3% of patients with BA. Among the identified reasons for the low frequency of GERD diagnosis in patients with AD are in-depth questioning of patients and inattention to complaints from other organs and systems, difficulties in diagnosing GERD – the unavailability of modern GERD diagnostics – daily pH impedance.

**Conclusion.** General practitioners and pulmonologists should be more wary of detecting GERD in patients with asthma. All patients with asthma should be offered the GERD-Q questionnaire. Complaints of heartburn and regurgitation should be actively identified. In the absence of an exacerbation of asthma and in the absence of proper control over asthma, it is advisable to perform esophagogastroduodenoscopy and daily pH impedance to exclude GERD.

*Keywords:* gastroesophageal reflux disease, bronchial asthma, daily pH impedance of the esophagus

## Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – это хроническое рецидивирующее заболевание, характеризующееся нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного содержимого, что приводит к появлению специфических клинических симптомов, повреждению слизистой оболочки дистального отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений, рефлюкс-эзофагита или цилиндроклеточной метаплазии [2]. Сегодня широко распространена проблема коморбидности пациентов [5]. Так, нередко мы наблюдаем сочетание бронхиальной астмы (БА) и ГЭРБ у одного пациента. Между этими заболеваниями действительно имеется взаимосвязь. С одной стороны, у пациентов с астмой чаще, чем в общей популяции, встречается ГЭРБ. По данным литературы, распространенность ГЭРБ в общей популяции составляет от 8,8 до 33,1%, в России от 11,3 до 23,6% [2], а среди пациентов с астмой – 59,2% [7]. Вероятно, это связано с повышением внутрибрюшного давления при кашле, что приводит к относительной недостаточности нижнего пищевода сфинктера и забросу содержимого желудка в пищевод. Таким образом, наличие у пациента БА повышает риск возникновения ГЭРБ. С другой стороны, рефлюкс-ассоциированная бронхиальная астма и рефлюкс-ассоциированный кашель могут быть внепищеводными проявлениями ГЭРБ [8].

Существует две теории, которые объясняют появление хронического кашля и астмоподобных симптомов на фоне ГЭРБ. Первая, так называемая, «рефлюксная» теория связана с микроаспирацией желудочного содержимого, в результате чего кислое содержимое попадает в просвет бронхиального дерева. Если процесс повторяется неоднократно, наблюдается повреждение слизистой оболочки дыхательных путей, высвобождение цитокинов и развивается хроническое воспаление, приводящее к гиперреактивности и обструкции дыхательных путей, повышению выработки слизистого секрета и стимуляция кашлевого рефлекса. Второй механизм, или «рефлексный», связан со стимуляцией вагусных рецепторов во время заброса кислого содержимого в верхние отделы пищевода. Данная теория подтверждается тем фактом, что кашель и симптомы БА чаще всего случаются во второй половине ночи в связи с циркадными ритмами выработки соляной кислоты и максимальной активностью парасимпатических нервных влияний [10] (рис. 1).

Существенный вклад в понимание механизмов кашля, вызванного ГЭРБ, внесли измерение pH в проксимальном и дистальном отделах пищевода, изучение влияния инфузии кислоты в пищевод и оценка факторов, подавляющих кашель [1]. Стоит отметить, что ГЭРБ является причиной хронического кашля в 10-70% случаев. По данным клинических исследований, от 30 до 60% всех пациентов с диагнозом «бронхиальная астма» или «хронический бронхит» на самом деле страдают ГЭРБ, причем во многих случаях это так называемый «немой рефлюкс», с отсутствием типичных симптомов ГЭРБ и выявляемый только при суточной pH-метрии [4]. Так по данным некоторых исследований, бессимптомное течение ГЭРБ (патологический рефлюкс выявляется при суточной pH-импедансометрии) определяется у 24% больных БА [9]. В связи с этим, очень важно, чтобы врачи-пульмонологи, врачи-терапевты активно выявляли ГЭРБ у пациентов с астмой для оптимизации ведения таких пациентов – добавления ингибитора протонной помпы (ИПП) [4]. В терапии обструктивных заболеваний легких, в том числе и БА, препаратами первой линии являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). По данным исследования, прием ИГКС у пациентов с ХОБЛ сопровождается более тяжелым течением ГЭРБ в виде формирования патологического кислого гастроэзофагеального рефлюкса и эрозивного эзофагита 2-й степени. В связи с нарушением правильной техники ингалирования у пациентов с ХОБЛ происходит заглатывание некоторого количества препарата, содержащего ИГКС, и его проникновение в

кровоток. В дальнейшем это приводит к избыточной секреции соляной кислоты и пепсина и формированию патологического рефлюкса на фоне несостоятельности нижнего пищеводного сфинктера [3].

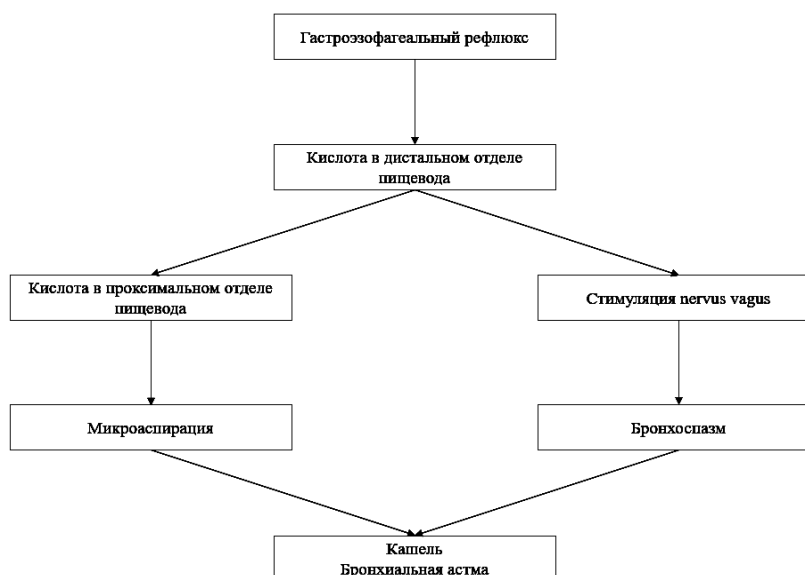


Рис. 1. Патогенез внепищеводных проявлений ГЭРБ

В своем исследовании мы «заглянули» на амбулаторный прием пульмонолога и посмотрели, как часто у пациентов с БА встречаются симптомы ГЭРБ, как часто им проводилась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), какие выявлялись изменения слизистой оболочки пищевода, кому поставили диагноз ГЭРБ, было ли скорректировано лечение.

Цель исследования – оценить реальную практику диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с бронхиальной астмой в амбулаторных условиях.

## Методика

Был проведен анализ 148 медицинских карт пациентов с БА, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, проходивших лечение у пульмонолога на базе ОГБУЗ «Поликлиники №6» г. Смоленска. Сбор информации проводился с использованием специально разработанной индивидуальной регистрационной карты (ИРК). В ИРК вносились следующие данные: пол, возраст пациента, индекс массы тела (ИМТ), статус курения, жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), клинический диагноз, результаты ЭГДС, был ли установлен диагноз ГЭРБ, получали ли пациенты терапию ГЭРБ, имелись ли показания для проведения суточной рН-импедансометрии.

## Результаты исследования

Среди всех пациентов 58,8% (n=87) составили женщины и 41,2% (n=61) – мужчины. Средний возраст больных –  $61,7 \pm 14,2$  лет. При оценке уровня контроля симптомов БА за последние 4 недели у большинства пациентов астма была частично контролируемой (40,7%, n=61) и неконтролируемой (27,3%, n=41). Лишь у 8,7% пациентов (n=13) БА была отмечена как хорошо контролируемая. Из общего числа проанализированных случаев в 11,5% карт (n=17) содержалась информация о жалобах пациентов со стороны ЖКТ в виде изжоги (5,4%, n=8) и боли в эпигастрии (6%, n=9). Стоит отметить, что опросник GERD-Q (GastroEsophageal Reflux Disease Questionnaire) (табл.), который может быть полезен в отборе пациентов, «подозрительных» в отношении ГЭРБ, не использовался ни у одного пациента.

При этом всем 17 пациентам с гастроэнтерологическими жалобами была выполнена ЭГДС. Изменения слизистой оболочки пищевода по данным ЭГДС оказались следующими: катаральный

эзофагит обнаружен в 12% случаев (n=2), пептическая язва или структура пищевода – в 12% случаев (n=2). У остальных 76% (n=13) изменений в пищеводе не было выявлено. Таким образом, лишь у 1,3% (n=2) пациентов с БА и жалобами на изжогу были выявлены достоверные критерии ГЭРБ: пептическая язва пищевода и стриктура пищевода, и был установлен диагноз ГЭРБ. Стоит подчеркнуть, что у этих пациентов ГЭРБ была диагностирована на стадии осложнений, при этом БА носила неконтролируемый характер. В качестве терапии ГЭРБ вышеуказанным пациентам был рекомендован ингибитор протонной помпы омепразол 20 мг 2 раза в день. У оставшихся 4% (n=6) пациентов с жалобами на изжогу не было выявлено достоверных эндоскопических критериев ГЭРБ. Вопрос о наличии у них ГЭРБ остался открытым. Именно этим пациентам, согласно Лионскому консенсусу 2023 г, было показано проведение суточной рН-импедансометрии пищевода для уточнения диагноза [6].

## Обсуждение результатов исследования

Полученные результаты значительно расходятся с данными литературы. Так, только 5,4% пациентов с БА отмечали изжогу, и лишь у 1,3% пациентов с астмой была достоверно установлена ГЭРБ. При этом, встречаемость ГЭРБ у пациентов с БА по данным литературы составляет до 50%. Причина расхождений может быть связана с неуглубленным расспросом пациентов, невнимательностью к жалобам со стороны других органов и систем, нехваткой времени в рамках амбулаторного приема, трудностями диагностики ГЭРБ – недоступность современной диагностики ГЭРБ – суточной рН-импедансометрии в регионах.

Алгоритм ведения пациентов может быть предложен следующий. В случае подозрения на наличие ГЭРБ у пациента с БА врач предлагает больному заполнить опросник GERD-Q (табл.). Данный опросник содержит 6 вопросов, разбитых на три группы: группа А – вопросы о наличии симптомов, свидетельствующих в пользу диагноза «ГЭРБ»: изжога и регургитация; группа В – вопросы о симптомах, частое появление которых ставит диагноз «ГЭРБ» под сомнение: тошнота и боль в эпигастрии; группа С – вопросы о влиянии заболевания на качество жизни, свидетельствующих в пользу диагноза «ГЭРБ»: нарушение сна и приём дополнительных лекарственных препаратов в связи с имеющимися симптомами ГЭРБ. При этом пациент фиксирует в опроснике состояние своего самочувствия и связанных с ним ощущений за последнюю неделю. На каждый вопрос он может ответить одним из четырёх вариантов, которые предполагают выбор баллов в диапазоне 0-3.

Таблица. GERDq – опросник

№	Вопрос	0 дней	1 день	2-3 дня	4-7 дней
1	Как часто в течение недели у Вас возникает изжога?	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
2	Как часто Вы ощущаете заброс пищи (жидкости или еды) из желудка в глотку или рот (регургитация)?	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
3	Как часто в течение недели у Вас возникает боль в верхней части живота?	3 балла	2 балла	1 балл	0 баллов
4	Как часто в течение недели у Вас возникает тошнота?	3 балла	2 балла	1 балл	0 баллов
5	Как часто в течение недели у Вас возникают нарушения сна в связи с изжогой или регургитацией?	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
6	Как часто в течение недели Вы принимаете лекарства для лечения изжоги или регургитации (антациды или другие препараты)?	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Диагноз «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» устанавливается при общей сумме баллов $\geq 8$					

При общей сумме баллов  $\geq 8$  дальнейшая тактика ведения пациента предполагает проведение ЭГДС. При установлении эрозивного эзофагита степени В, С, D (по Лос-Анджелесской классификации), пептической стриктуры или пищевода Барретта устанавливается диагноз «ГЭРБ». При отсутствии указанных изменений на ЭГДС или при выявлении эрозивного эзофагита степени А или катарального эзофагита дальнейшая тактика предполагает проведение суточной рН-импедансометрии. В случае регистрации при суточной рН-импедансометрии АЕТ $>6\%$ ,  $>80$  эпизодов рефлюксов и базового уровня ночного импеданса  $<1500$  Ом устанавливается диагноз «ГЭРБ». Одновременно с этим у пациентов с неконтролируемой и частично контролируемой БА проводится пересмотр терапии (рис. 2).

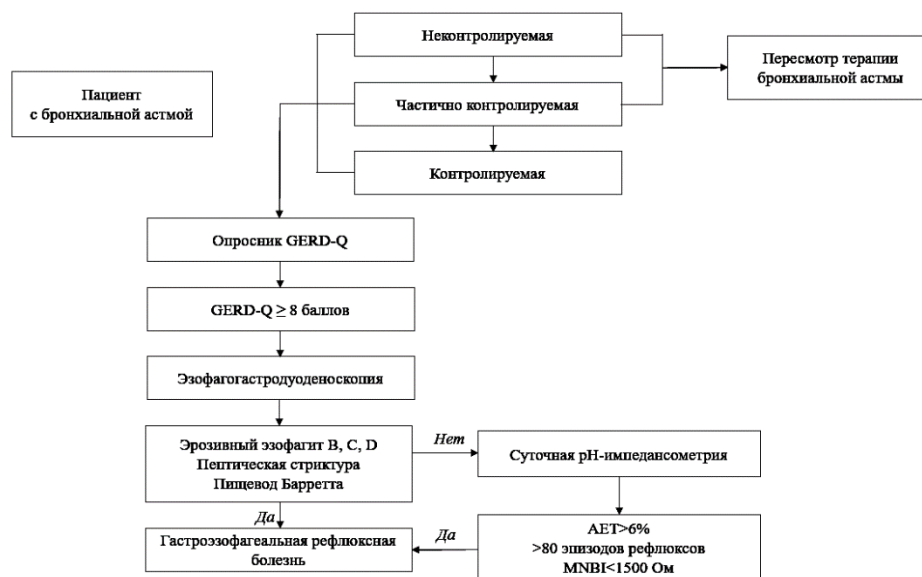


Рис. 2. Алгоритм активного выявления ГЭРБ у пациентов с БА. АЕТ – время закисления пищевода. MNBI – базовый уровень ночного импеданса

## Заключение

Таким образом, врачи-терапевты, врачи-пульмонологи должны быть более насторожены в отношении выявления ГЭРБ у пациентов с БА. Всем пациентам с астмой должен быть предложен опросник GERD-Q, а жалобы на изжогу и регургитацию должны выявляться активно. При отсутствии должного контроля над астмой целесообразно проведение гастроскопии и суточной рН-импедансометрии для исключения рефлюкс-ассоциированной бронхиальной астмы.

## Литература (references)

- Горбачева Е.М., Ильюшина И.В., Слончакова Д.М., Шадрина Н.Е., Дехнич Н.Н., Пунин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и хронические бронхолегочные заболевания. необходимость проведения 24-часовой рН-импедансометрии // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2023. – Т. 22, №4. – С. 64-70. [Gorbacheva E.M., Il'yushina I.V., Slonchakova D.M., SHadrina N.E., Dekhnich N.N., Punin A.A. *Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk Medical Academy – 2023. – V. 22, N4. – P. 64-70. (in Russian)]
- Ивашкин В.Т. 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. i dr. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2020. – V.30, N4. – P. 70-97. (in Russian)]
- Костякова Е.А. Распространенность, структура и эндоскопические особенности эрозивно-язвенных изменений гастродуоденальной зоны у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, получающих лечение ингаляционными глюкокортикостероидами // Актуальные проблемы науки XXI века: Материалы II Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Смоленск, 2014. – С. 33. [Kostyakova E. A. *Aktual'nye problemy nauki XXI veka: Materialy II Vserossijskoj nauchno-prakticheskoi konferencii studentov i molodyh uchenyh s mezhdunarodnym uchastiem*. Actual problems of science of the XXI century: Materials of the II All-Russian scientific and practical conference of students and young scientists with international participation. – Smolensk, 2014. – P. 33. (in Russian)]
- Маев И.В., Юренев Г.Л., Бурков С.Г., Сергеева Т.А. Бронхолегочные и орофарингеальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Consilium Medicum. – 2006. – №2. – С. 22-27. [Maev I.V., Jurenev G.L., Burkov S.G. *Consilium Medicum*. Consilium Medicum. – 2006. – N2. – P. 22-27. (in Russian)]
- Шадрина Н.Е., Вольская О.С., Тучков И.А., Честных В.А., Дехнич Н.Н., Пунин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и хронический кашель // Вестник Смоленской

- государственной медицинской академии. – 2023. – Т.22, №2. – С. 145. [SHadrina N.E., Vol'skaya O.C., Tuchkov I.A., CHestnyh V.A., Dekhnic N.N., Punin A.A. *Vestnik Smolenskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk Medical Academy. – 2023. – V.22, N2. – P. 145. (in Russian)]
6. Gyawali C.P. et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0 // *Gut*. – 2023. doi:10.1136/gutjnl-2023-330616.
  7. Havemann B.D., Henderson C.A., El-Serag H.B. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review // *Gut*. – 2007. – V. 56, N12. – P. 1654-1664.
  8. Vakil N. et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Official journal of the American College of Gastroenterology ACG*. – 2006. – V.101, N8. – P. 1900-1920.
  9. Irwin R.S., Curley F.J., French C.L. Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol // *Chest*. – 1993. – V.103. – P. 1662-1669.
  10. Paoletti G., Melone G., Ferri S., Puggioni F., Baiardini I., Racca F., Canonica G.W., Heffler E., Malipiero G. Gastroesophageal reflux and asthma: when, how, and why // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. – 2021. – V.21, N1. – P. 52-58.

### 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

*Акимова Анастасия Андреевна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vinturiza23@yandex.ru

*Карякина Вероника Сергеевна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nicka.karyakina@yandex.ru

*Хазова Татьяна Викторовна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Khazovataty1001@mail.ru

*Ильюшина Ирина Владимировна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ilyushina\_iv@mail.ru

*Вольская Ольга Сергеевна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olgavolskaya01@gmail.com

*Тучков Иван Александрович* – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tvanik@mail.ru

*Горбачева Екатерина Михайловна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: go.ek.mikh@gmail.com

*Слончакова Дарья Максимовна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: darya.slonchakova@mail.ru

*Честных Валерия Алексеевна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: chestnykhv@bk.ru

*Галкина Ирина Петровна* – кандидат медицинских наук, врач-пульмонолог ОГБУЗ «Поликлиника №6». E-mail: evseevaip@mail.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 15.03.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 616.9

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.8 EDN: GZNPLW

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ  
В ОСТРОМ И ПЕРИОДЕ РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**© Марьин Г.Г.<sup>1</sup>, Медведева Е.А.<sup>2</sup>, Плоскирева А.А.<sup>3</sup><sup>1</sup>Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6<sup>2</sup>Российский университет медицины, Россия, 127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр.1<sup>3</sup>Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А*Резюме*

**Цель.** Изучить особенности клинического течения COVID-19 у медицинских сотрудников, перенёсших новую коронавирусную инфекцию.

**Методика.** Осуществлено поперечное исследование в периоде с сентября по ноябрь 2023 года. анкета была размещена на платформе ancetolog.ru., с включением респондентов из различных регионов России: г. Москва, Московская область, г. Самара и Самарская область. В исследовании приняли участие лица старше 18 лет, имеющие в анамнезе лабораторно подтвержденную новую коронавирусную инфекцию. Анализ проведен по данным 385 анкет (77,9% –женщины, мужчины составили 22,1%). В группу 1 (основная) (n=274) были включены лица, осуществляющие медицинскую деятельность в государственном учреждении здравоохранения. В группу 2 (n=111) (контроль) включили лиц иных профессий. Средний возраст в основной группе составил 36,5±14,1 лет, в группе контроля 38,7±21,1 года.

**Результаты.** Тяжесть течения острого периода новой коронавирусной инфекции была сопоставима в двух группах. У медработников, в сравнении с контрольной группой, COVID-19, чаще протекал в клиническом варианте острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) (84,3% против 72,9%, p=0,036) и реже в виде пневмонии без дыхательной недостаточности (ДН) (9,5% против 21,6%, p=0,002). В клинической картине COVID-19 преобладали общеинфекционные симптомы, выявленные у 247 (90,1%) медицинских сотрудников и 92 (82,8%) лиц иных профессий и симптомы, характерные для острых респираторных инфекций (66,1% против 43,2% соответственно, p<0,001). Отсутствие вакцинации значимо повышало риск возникновения наиболее часто встречаемых клинических проявлений инфекции. Частота возникновения лонг ковида у медицинских сотрудников была статистически значимо выше (77,3% против 66,7%, p=0,031), чем у лиц иных профессий, а частота постковида – не отличала в профессиональных группах.

**Заключение.** Проведенный анализ позволил выявить особенности клинического течения острого периода и периода реконвалесценции новой коронавирусной инфекции у сотрудников медицинского профиля. Установлены особенности острой инфекции в зависимости от статуса вакцинации и частота затяжного и хронического течения COVID-19 в зависимости от клинического варианта острой инфекции.

**Ключевые слова:** коронавирус, вакцинация, лонг ковид, постковидный синдром, медицинские работники

**FEATURES OF THE COURSE OF NEW CORONAVIRUS INFECTION  
IN ACUTE AND RECOVERY PERIOD IN MEDICAL WORKERS**Maryin G.G.<sup>1</sup>, Medvedeva E.A.<sup>2</sup>, Ploskireva A.A.<sup>3</sup><sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia Patrice Lumumba, 6, Miklouho-Maklaya St., 117198, Moscow, Russia<sup>2</sup>Russian University of Medicine, 20, building 1, Delegatskaya St., 127473, Moscow, Russia<sup>3</sup>Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, 3A, Novogireevskaya St., 127473, Moscow, Russia*Abstract*

**Objective.** To study the features of the clinical course of COVID-19 in medical workers who have suffered a new coronavirus infection.

**Methods.** A cross-sectional study was carried out between September and November 2023.

The questionnaire was posted on the ancetolog.ru platform, with the inclusion of respondents from various regions of Russia: Moscow, Moscow region, Samara and Samara region. The study involved persons over 18 years of age with a history of laboratory-confirmed new coronavirus infection. The analysis was carried out based on data from 385 questionnaires (77.9% - women, 22.1% - men). Group 1 (main) (n=274) included persons carrying out medical activities in a public health care institution. Group 2 (n=111) (control) included people from other professions. The average age in the main group was 36.5±14.1 years, in the control group 38.7±21.1 years.

**Results.** The severity of the acute period of the new coronavirus infection was comparable in two groups. In healthcare workers, compared with the control group, COVID-19 more often occurred in the clinical form of acute respiratory viral infection (ARVI) (84.3% versus 72.9%,  $p = 0.036$ ) and less often in the form of pneumonia without respiratory failure (RF) (9.5% vs. 21.6%,  $p=0.002$ ). The clinical picture of COVID-19 was dominated by general infectious symptoms identified in 247 (90.1%) medical workers and 92 (82.8%) people from other professions and symptoms characteristic of acute respiratory infections (66.1% versus 43.2% respectively,  $p<0.001$ ). Lack of vaccination significantly increased the risk of the most common clinical manifestations of the infection. The incidence of long Covid among medical employees was statistically significantly higher (77.3% versus 66.7%,  $p = 0.031$ ) than among people in other professions, and the incidence of post-Covid did not differ between professional groups.

**Conclusions.** The analysis made it possible to identify the features of the clinical course of the acute and recovery periods of a new coronavirus infection among medical staff. The characteristics of acute infection depending on the vaccination status, and the frequency of protracted and chronic course of COVID-19 depending on the clinical variant of acute infection have been established.

*Keywords:* coronavirus, vaccination, long-Covid, post-Covid syndrome, medical workers

## Введение

Прошедшая пандемия COVID-19 привела страны к кризису в области здравоохранения страны в 21 веке. Эпидемия, вызванная новым коронавирусом с тяжелым острым респираторным синдромом 2 (SARS-CoV-2), начавшаяся с первых сообщений о заболевших в Китае в регионе Ухань в декабре 2019 года, быстро распространилась по всему миру. Среди населения наибольшему риску заражения и развития тяжелых форм заболевания подвергались пожилые люди и медицинские работники, которые в большей степени, чем лица других профессий контактировали с инфицированными людьми. Медицинские сотрудники, осуществляющие лечение и помощь заболевшим, находились и находятся на переднем крае борьбы с COVID-19 и, соответственно, сталкиваются с повышенным риском заражения из-за постоянного контакта с большим количеством людей, в том числе с инфицированными пациентами и коллегами. Чтобы защитить медицинских сотрудников и обеспечить бесперебойное оказание медицинской помощи во всем мире с конца 2020 года и в 2021 году в России введена обязательная вакцинация от COVID-19. Новая коронавирусная инфекция, по состоянию на март 2024 года, привела к более чем 7 миллионам смертей во всем мире [9-11].

Острое течение инфекции может варьироваться от полностью бессимптомного до сепсиса, полиорганной недостаточности и летального исхода [9-11]. Особенностью данной инфекции является то, что последствия COVID-19 не ограничиваются исключительно острой инфекцией, а могут проявляться в ряде постострых осложнений, обычно называемых длительным COVID (лонг ковид) и затяжным (хроническим) заболеванием – постковидным синдромом [1]. Под термином «Постковид» понимают последствия перенесенной COVID-19, протекающие в виде различных долгосрочных симптомов, впервые возникших после выздоровления от острой COVID-19 или сохраняющихся после первоначального заболевания, которые не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [1]. Принятым мнением в РФ на сегодняшний момент является следующее: «Постковидный синдром возникает у лиц после коронавирусной инфекции с подтвержденным заражением SARS-CoV-2, либо у лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию через 12 недель после начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 8 недель и не могут быть объяснены иным диагнозом». Термин «подострый COVID»/«долгий ковид» («Long Covid») включает период клинических проявлений после 4 и до 12 недели острой фазы болезни.

Некоторые исследователи разделяют постковидный синдром и лонг ковид, считая первый осложнениями излеченного COVID-19, а второй – хронической персистенцией вируса в организме [8]. Большое количество метаанализов, посвященных проблеме инфекции, вызванной SARS-COV-

2 посвящено оценке клинических симптомов болезни, эффективности и безопасности вакцинации и развитию постковидного синдрома [1, 12]. Актуальным представляется изучение частоты возникновения и клинические проявления острого и периода реконвалесценции COVID-19 у отдельной профессиональной особо «уязвимой группы» работников – медицинских сотрудников, которые в рамках своей трудовой деятельности подвержены не только риску инфекционной заболеваемости, но и повышенной психоэмоциональной и нередко физической нагрузке [4].

Рядом авторов предприняты попытки изучения клинических проявлений острого периода и периода реконвалесценции у медработников как в России, так и за рубежом [2, 3, 5-7]. Однако представленные в литературе данные значительно отличаются друг от друга, что обусловлено не только разными периодами, в которых проведено изучение клинической симптоматики (влияние циркулирующего штамма, наличие или отсутствие проведенной вакцинации), но и возрастными особенностями, наличием хронических заболеваний. Кроме того, зачастую результаты представлены с участием или малочисленных когорт, или без проведения сравнительных исследований с другими профессиональными группами. В связи с вышеизложенным, имеющиеся данные не позволяют составить окончательное суждение об особенностях заболевания в сравнении с общей популяцией.

Цель исследования – изучить особенности клинического течения COVID-19 у медицинских сотрудников, перенёсших новую коронавирусную инфекцию.

## Методика

Осуществлено поперечное исследование в периоде с сентября по ноябрь 2023 года. Минимальный размер выборки был определен по формуле Мартина Блэнда, и составил 100. Выбор группы респондентов (медицинских сотрудников) был сделан на основании научного подхода – данные лица, ввиду специфики работы, относятся к группам, имеющим повышенный риск возникновения инфекционной заболеваемости [4]. Исследование проведено в рамках НИР «Оценка протективного иммунитета, ковид». Протокол исследования одобрен Этическим комитетом НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (протокол №12 от 20.12.2021 г.).

Исследование проведено с помощью интернета, анкета была размещена на платформе ancetolog.ru., с включением респондентов из различных регионов России: г. Москва, Московская область, г. Самара и Самарская область. Все респонденты, принявшие участие в исследовании, являлись добровольцами, согласием на проведение исследования считалось добровольное заполнение анкеты. Респонденты, пройдя по представленной ссылке отвечали на вопросы анкеты. Анкета состояла из 2-х частей: паспортная часть и блок специальных вопросов. Паспортная часть включала демографический опросник – пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), профессию, особенности работы, в том числе работа в «красной зоне» с пациентами COVID-19, наличие хронических заболеваний, данные по образу жизни. Блок специальных вопросов был посвящен вопросам, отражающим течение острого и периода реконвалесценции COVID-19 (оценке лонг ковида и постковидного синдрома).

Критерии включения в исследование: возраст от 18 лет; наличие перенесенной подтвержденной лабораторно коронавирусной инфекции в анамнезе (положительный результат лабораторного исследования (методом ПЦР обнаружение РНК SARS-Cov-2 и/или наличие ранее или на момент обследования диагностического титра к COVID-19: антител IgG /суммарных IgM и IgG к SARS Cov-2 [1].

Критерии исключения из исследования: заполнение онлайн анкеты в течение менее 5 мин.; не полностью ответившие на вопросы анкеты; отсутствие подтвержденной лабораторно коронавирусной инфекции в анамнезе.

В исследовании приняли 580 респондентов. Из исследования были исключены 195 опрошенных. Анализ проведен по данным 385 анкет, характеристика респондентов представлена в таблице 1. Большая часть опрошенных 77,9%(n=300) – были женщины, мужчины составили 22,1% (n=85). Для оценки влияние профессиональной принадлежности на клиническую картину новой коронавирусной инфекции и риск возникновения лонг ковида и постковида проведена вторичная рандомизация респондентов. В группу 1 (основная) (n=274) были включены лица, осуществляющие медицинскую деятельность в государственном учреждении здравоохранения. В группу 2 (n=111) (контроль) включили лиц иных профессий.

Основная группа (n=274): в наибольшем проценте была представлена врачами (124 – 45,2%) и ординаторами (106–38,7%), работающими с пациентами с COVID-19, средним медицинским



персоналом (39 – 14,3%) и младшим медицинским персоналом (5 – 1,8%). В группу контроля (n=111) вошли неработающие респонденты (36 – 32,4%) и лица иных профессий (75 – 67,6%) – инженеры, конструкторы. Средний возраст в основной группе составил 36,5±14,1 лет, в группе контроля 38,7±21,1 лет. Характеристика участников (возрастная и гендерная структура респондентов, частота сопутствующей патологии и антропометрические показатели) представлена в таблице 1. О наличии хронической патологии сообщили более половины респондентов в каждой группе. Наличие одного заболевания было выявлено у каждого четвертого респондента. Причем наиболее часто как монозаболевание встречались: Лор патология (26 (9,4%) медработников и 3 (2,7%) лиц иных профессий), патология ЖКТ – 17 (6,2%) и 8 (7,2%), эндокринные заболевания – 14 (5,1%) и 2 (1,8%). Более трех хронических патологий выявлено у 26,27% опрошенных медработников (n=72) и лишь у 13,5% у лиц иных профессий (n=15).

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Параметр	Группа 1 (медицинские сотрудники, n=274)	Группа 2 (иные профессии, n=111)	P
Среднее значение±стандартное отклонение			
Средний возраст	36,5±14,1	38,7±21,1	p≥0,05
Вес	65,4±17,4	72,8±12,1	p≥0,05
Рост	167,9±12,0	166,2±17,9	p≥0,05
Продолжительность рабочего дня	6,79±0,44	7,21±0,51	p≥0,05
Абс. (%)			
Пол			
Мужчины	62 (22,6%)	23 (20,7%)	p≥0,05
Женщины	212 (78,4%)	88 (79,3%)	
Наличие хронического заболевания	177 (64,5%)	70 (63,1%)	p≥0,05

Весь статистический анализ проводился с использованием Statistica 10.0. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При описании качественных данных использовали частоты и доли (в %) в каждой выборке. Для сравнения средних количественных значений использовали непарный t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при p<0,05. Статистическую обработку категориальных переменных проводили с использованием критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Для оценки ассоциации между переменными применяли показатель отношения риска (Risk/Reward Ratio или RR). Рассчитывались 95% доверительные интервалы (ДИ). Для оценки силы связи между фактором риска (отсутствие вакцинации) и исходом (клиническими симптомами COVID-19) рассчитывали коэффициент сопряженности Пирсона (C). Различия считались статистически значимыми при значении p<0,05.

## Результаты исследования

Тяжесть течения острого периода новой коронавирусной инфекции была сопоставима в двух группах и отражена в табл. 2. В группе 1 легкое течение было выявлено у 69,3%, в группе 2 – 63,1%, среднетяжелое – 24,5% и 28,8%, тяжелое – 2,6% и 6,3%.

Таблица 2. Тяжесть течения острой коронавирусной инфекции COVID-19

Тяжесть течения	Группа 1 (медицинские сотрудники, n=274)	Группа 2 (иные профессии, n=111)	P
Бессимптомно	10 (3,6%)	2 (1,8%)	0,3545
Легкая	190 (69,3%)	70 (63,1%)	0,2393
Среднетяжелая	67 (24,5%)	32 (28,8%)	0,3820
Тяжелая	7 (2,6%)	7 (6,3%)	0,0802
Всего	274 (100%)	111 (100%)	-

Определены отличия в структуре клинических форм в зависимости от профессиональной принадлежности. Частота бессимптомного клинического варианта (3,6% в группе 1 и 1,9% в

группе 2,  $p=0,38$ ) и острого респираторного дистресс-синдрома острого COVID-19 (ОРДС (пневмония с ОДН) – 2,6% против 3,6% соответственно,  $p=0,59$ ) статистически не отличались в двух группах (табл. 3). У медработников, в сравнении с контрольной группой, COVID-19 чаще протекал в клиническом варианте острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) (84,3% против 72,9%,  $p=0,036$ ) и реже в виде пневмонии без дыхательной недостаточности (ДН) (9,5% против 21,6%,  $p=0,002$ ) (табл. 3).

Таблица 3. Клинические формы коронавирусной инфекции.

Клинический вариант/Клинические проявления	Группа 1 (медицинские сотрудники, n=274)	Группа 2 (иные профессии, n=111)	p
Бессимптомная	9 (3,6%)	2 (1,9%)	0,38
Острая респираторная инфекция	231 (84,3%)	81 (72,9%)	0,036
Пневмония без дыхательной недостаточности	26 (9,5%)	24 (21,6%)	0,002
Острый респираторный дистресс-синдром	7 (2,6%)	4 (3,6%)	0,59
Всего	274 (100%)	111 (100%)	-

В клинической картине COVID-19 преобладали общеинфекционные симптомы, выявленные у 247 (90,1%) медицинских сотрудников и 92 (82,8%) лиц иных профессий и симптомы, характерные для острых респираторных инфекций. Жалобы на наличие комбинации сразу всех общеинфекционных симптомов (повышение температуры, слабость, арталгия, миалгия) статистически чаще определены у медицинских сотрудников, чем у лиц иных профессий (66 (24,1%) против 15 (13,5%),  $p=0,022$ ). В острый период у медработников COVID-19 инфекция протекала статистически значимо чаще с повышением температуры (75,5% против 56,6%,  $p<0,05$ ) и кашлем (57,7% против 34,2%,  $p<0,05$ ). Симптомы, характерные для острых респираторных инфекций (ОРИ) также чаще регистрировались у медицинских работников (181 (66,1%) против 48 (43,2%) ( $p<0,001$ )). Статистически значимая разница между группами была определена по таким симптомам как: кашель, боль в горле, насморк (табл.4). Частота кардиологического, неврологического, диспепсического и синдрома поражения кожи были сопоставимы между группами в остром периоде болезни (табл.4).

Интерес представляло изучение особенностей клинических проявлений в зависимости от варианта острого течения. При клиническом варианте «пневмония без ДН» клиническая картина не имела статистически значимых отличий между группами. Общеинфекционный синдром был зарегистрирован в 96,1% ( $n=25$ ) медицинских работников и 100% ( $n=25$ ) среди лиц иных профессий. Так, повышение температуры отмечено 76,9% ( $n=20$ ) и 79,1% ( $n=19$ ); слабость у 61,5% ( $n=16$ ) и 37,5% ( $n=9$ ); миалгия и арталгия с равной частотой 3,8% ( $n=1$ ) и 4,2% ( $n=1$ ), соответственно.

Симптомы, характерные для ОРИ определены у 100% пациентов в каждой группе. Так, кашель был зарегистрирован у 61,5% ( $n=16$ ) медработников и 70,8% ( $n=17$ ) респондентов, относящихся к другим профессиям; одышка 73,1% ( $n=19$ ) и 66,7% ( $n=16$ ), ощущение заложенности/сдавленности в грудной клетке у 38,5% ( $n=10$ ) и 12,5% ( $n=3$ ); боль в горле 26,9% ( $n=7$ ) и 8,3% ( $n=2$ ); насморк 23,1% ( $n=6$ ) и 16,7% ( $n=4$ ); конъюнктивит 7,7% ( $n=2$ ) и 8,3% ( $n=2$ ) соответственно. Неврологический синдром с большей частотой выявлен у медработников, однако статистически значимой разницы ввиду малочисленности когорты получить не удалось. Головная боль зарегистрирована у 30,7% ( $n=8$ ) медработников и 8,3% ( $n=2$ )  $p=0,1$  респондентов иных профессий; аносмия/дизосмия 38% ( $n=10$ ) и 29,2% ( $n=7$ )  $p\geq 0,1$ ; агевзия/дисгевзия 42,3% ( $n=11$ ) и 20,8% ( $n=5$ )  $p=0,1$ . Нарушение сна определено только у лиц иных профессий 4,2% ( $n=1$ ).

При клиническом варианте «ОРДС» общеинфекционный синдром был выявлен у 100% респондентов в каждой группе и проявлялся повышением температуры, слабостью. Арталгия была зарегистрирована только у 14,3% медицинских сотрудников ( $n=1$ ). Симптомы, характерные для ОРИ при варианте «ОРДС» также наблюдались у 100% опрошенных. Лидирующее место заняла одышка и кашель, которые были выявлены у всех респондентов. О наличии ощущения заложенности/сдавленности в грудной клетке сообщили 57,1% ( $n=4$ ) медицинских сотрудников и 25% ( $n=1$ ) лиц иных профессий; боль в горле обнаружена у 14,3% ( $n=1$ ) и у 25% ( $n=1$ ) соответственно. Неврологический синдром чаще регистрировали у медработников в виде головной боли 28,6% ( $n=2$ ) и аносмии у 42,9% ( $n=1$ ). Лица иных профессий предъявляли жалобы на аносмию 25% ( $n=1$ ). Кардиологический синдром определен у 14,3% ( $n=1$ ) и 25% ( $n=1$ ) соответственно. Проявление диспепсии и дерматологического синдрома при данном варианте выявлено не было.

Таблица 4. Особенности клинических проявлений в зависимости от профессии

Симптомы/ Клинические проявления	Группа 1 (медицинские сотрудники, n=274)	Группа 2 (иные профессии, n=111)	p
Бессимптомно	10 (3,6%)	2 (1,8%)	>0,05
Общеинфекционный синдром			
Повышение температуры	207 (75,5%)	63 (56,6%)	0,0002
Слабость	173 (63,1%)	60 (54,1%)	>0,05
Миалгия	108 (39,4%)	38 (34,2%)	>0,05
Арталгия	38 (13,9%)	21 (18,9%)	>0,05
Симптомы, характерные для острых респираторных инфекций			
Кашель	158 (57,7%)	38 (34,2%)	0,0001
Одышка	72 (26,3%)	29 (26,1%)	>0,05
Ощущение заложенности/сдавленность в грудной клетке	58 (21,2%)	16 (14,4%)	>0,05
Боль в горле	111 (40,5%)	23 (20,7%)	0,0002
Насморк	142 (51,8%)	26 (23,4%)	0,0001
Конъюнктивит	12 (4,4%)	3 (2,7%)	>0,05
Неврологический синдром			
Головная боль	124 (45,3%)	40 (36,3%)	>0,05
Аносмия/Дизосмия	139 (50,7%)	59 (53,2%)	>0,05
Агевзия/Дисгевзия	104 (38%)	28 (25,2%)	>0,05
Нарушение сна	82 (29,9%)	30 (27%)	>0,05
Кардиологический синдром			
Боль в области сердца	20 (7,3%)	5 (4,5%)	>0,05
Повышение артериального давления	37 (13,5%)	12 (10,8%)	>0,05
Синдром диспепсии			
Абдоминальный болевой синдром	13 (4,7%)	6 (5,4%)	>0,05
Тошнота, рвота	15 (5,5%)	5 (4,5%)	>0,05
Диарея	15 (5,5%)	5 (4,5%)	>0,05
Синдром поражения кожи			
Экзантемы	12 (4,4%)	3 (2,7%)	>0,05
Herpes labialis, nasalis	5 (1,8%)	4 (3,6%)	>0,05

Изучены особенности клинической картины в зависимости от статуса вакцинации респондента, относящегося к группе риска – медицинские сотрудники. У вакцинированных медицинских работников статистически значимо реже регистрировали общеинфекционные симптомы, кашель и насморк, головную боль и аносмию (табл.5).

Отсутствие вакцинации значимо повышало риск возникновения наиболее часто встречаемых клинических проявлений. Оценка относительного риска возникновения повышения температуры в остром периоде COVID-19 при отсутствии вакцинации показала его высокое значение для невакцинированных ( $RR = 1,63$ ; 95% ДИ = 1.446 – 1,848;  $\chi^2 = 51.127$ ;  $p = <0,001$ ; коэффициент сопряженности Пирсона (C) 0.397, средняя). Также были установлены статистически значимые различия в показателях относительного риска возникновения слабости ( $RR = 1,406$ ; 95% ДИ = 1.183 – 1,671;  $\chi^2 = 17,66$ ;  $p = <0,001$ ; коэффициент сопряженности Пирсона (C) 0.242, средняя), кашля ( $RR = 1,554$ ; 95% ДИ = 1.279 – 1,888;  $\chi^2 = 18.410$ ;  $p = <0,001$ ; коэффициент сопряженности Пирсона (C) 0.251 средняя); насморка ( $RR = 2,02$ ; 95% ДИ = 1.602 – 2,500;  $\chi^2 = 39.114$ ;  $p = <0,001$ ; коэффициент сопряженности Пирсона (C) 0.353, средняя); головной боли ( $RR = 1,532$ ; 95% ДИ = 1.189 – 1,976;  $\chi^2 = 10.465$ ;  $p = 0,002$ ; коэффициент сопряженности Пирсона (C) 0.192 слабая) и аносмии ( $RR = 1,470$ ; 95% ДИ = 1.164 – 1,855;  $\chi^2 = 16.355$ ;  $p = <0,001$ ; коэффициент сопряженности Пирсона (C) 0.237, средняя).

Частота возникновения лонг ковида у медицинских сотрудников была статистически значимо выше (77,3% против 66,7%,  $p = 0,031$ ), чем у лиц иных профессий. Частота выявления постковида у работников здравоохранения регистрировалась в два раза чаще (12% против 6,3%), однако статистически определена только тенденция ( $p = 0,09$ ). Несмотря на выявленную разную частоту возникновения лонг и постковида в двух группах в зависимости от клинического варианта течения острого периода, статистически значимая разница получена только при возникновении лонг ковида в периоде реконвалесценции после острой инфекции, протекавшей в клиническом

варианте ОРВИ (76,9% против 46%,  $p=0,03$ ), что, возможно, связано с малочисленностью подгрупп по другим вариантам течения (табл. 6).

Таблица 5. Особенности клинических проявлений COVID-19 в зависимости от прививочного статуса у медицинских сотрудников

Симптомы/ Клинические проявления	Вакцинированные (медицинские сотрудники, n=170)	Невакцинированные (медицинские сотрудники, n=104)	p
<b>Общеинфекционный синдром</b>			
Повышение температуры	103 (59,5%)	104 (100%)	0,0001
Слабость	93(53,4%)	80 (76,9%)	0,0001
Миалгия	58 (34,1%)	50 (48,1%)	0,2140
Арталгия	21(12,1%)	17 (16,3%)	0,3264
<b>Симптомы, характерные для острых респираторных инфекций</b>			
Кашель	81 (47,6%)	77 (74,0%)	0,0001
Одышка	44 (25,3%)	28 (26,9%)	0,7693
Ощущение заложенности/ сдавленность в грудной клетке	37 (21,8%)	21(20,2%)	0,7531
Боль в горле	59(34,7%)	52 (50,0%)	0,0123
Насморк	63 (37,1%)	79 (75,9%)	0,0001
Конъюнктивит	7 (4,1%)	5 (4,8%)	0,7832
<b>Неврологический синдром</b>			
Головная боль	64 (37,5%)	60 (57,7%)	0,0011
Аносмия/Дизосмия	70(41,1%)	69(66,3%)	0,0001
Агевзия/Дисгевзия	56 (32,9%)	48 (46,2%)	0,0277
<b>Кардиологический синдром</b>			
Боль в области сердца	11(6,4%)	9 (8,7%)	0,4768
Повышение артериального давления	21(12,4%)	16 (15,4%)	0,4812
<b>Синдром диспепсии</b>			
Абдоминальный болевого синдром	9 (5,2%)	4 (3,8%)	0,5125
Тошнота, рвота	9 (5,2%)	6 (5,7%)	0,8588
Диарея	13 (7,6%)	2 (1,9%)	0,0534
<b>Синдром поражения кожи</b>			
Экзантемы	4 (2,4%)	8 (7,7%)	0,038
Herpes labialis, nasalis	1 (0,6%)	4 (3,8%)	0,0541

## Обсуждение результатов исследования

Особенности острого течения COVID-19 и формирования затяжного и хронического течения в периоде реконвалесценции у медицинских работников изучены недостаточно. Очень мало сравнительных исследований, в основном доступны только единичные описательные исследования.

По данным американского исследования Ganz-Lord FA. et al. (2020), основанного на анализе течения новой коронавирусной инфекции заболевших медицинских сотрудников, имеющих хронические заболевания (n=3971) установлено, что в зависимости от возраста частота выявления лихорадки составила – 49,6%, кашля – 70,4%, одышки 38,2%, боли в горле – 45,8%, диареи – 33,1%, аносмии – 19,9%, миалгии – 41,7%, слабости – 32,9%, головной боли – 38,5%, боли в грудной клетке – 22,2%, поражение ЛОР органов – 20,6%, агевзии – 17,5% [6]. Полученные нами данные были приближены к данным Ganz-Lord FA. et al. (2020) по ряду клинических проявлений, однако, как минимум на один порядок (приблизительно на 10%) в нашем исследовании у медицинских сотрудников чаще регистрировались такие клинические проявления как лихорадка, боль в груди, аносмия, агевзия. И реже – кашель, одышка, боль в горле и диарея. Учитывая, что наше исследование было проведено позднее на 2 года, данные различия могут быть связаны в том числе со штаммом вируса.

Таблица 6. Частота возникновения лонг ковида и постковидного синдрома в зависимости от клинического варианта острой COVID-19

Клинические варианты острой COVID-19	Сохранение клинической симптоматики в периоде реконвалесценции								
	Группа 1 (медицинские сотрудники, n=274)			Группа 2 (иные профессии, n=111)			p		
	Всего в группе	Лонг ковид	Постковид	Всего в группе	Лонг	Постковид	Всего в группе	Лонг	Постковид
Бессимптомно	10 (3,6%)	7(70%)	0%	2 (1,9%)	2 (100%)	0%	>0,1	>0,1	-
ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей)	230 (83,9%)	177 (76,9%)	15 (6,5%)	83 (74,5%)	38 (46%)	5 (6%)	0,059	0,003	>0,1
Пневмония без дыхательной недостаточности	27 (9,8%)	22 (81,5%)	13 (48,1%)	24 (21,6%)	22 (91,6%)	2 (8,3%)	>0,1	>0,1	>0,1
Острый ОРДС (пневмония с ОДН)	7 (2,6%)	6 (85,1%)	5 (71,4%)	4 (3,6%)	4(100%)	0%	>0,1	>0,1	>0,1
Всего	274 (100%)	212 (77,4%)	33 (12,1%)	111 (100%)	64 (57,7%)	7 (6,3%)	>0,1	0,03	0,09

Примечание: частота возникновения (%) лонг ковида и постковидного синдрома рассчитаны внутри группы по каждому клиническому варианту острого периода COVID-19

В России выполнено несколько работ, посвященных анкетированию переболевших COVID-19 [2, 3, 5]. Полученные данные о частоте бессимптомного течения у медицинских сотрудников (3,6%) и наиболее частой форме течения коронавирусной инфекции в остром периоде – острой респираторной инфекции (84,3%) были сопоставимы с данным Платоновой Т.А. и др. (2021 г.) – 3,4% и 74,8% соответственно, полученными на основании анкетных данных опроса 238 медицинских работников, переболевших COVID-19 в 2020 г. [3]. Однако частота регистрации пневмонии в нашем исследовании отличалась практически вдвое. Так, в виде интерстициальной пневмонии, по данным Платоновой Т.А. и др. (2021 г.), заболевание протекало у 21,8%, в то время как в нашем исследовании частота возникновения пневмонии составила 9,5% [3], что, по-видимому, связано с циркулирующим штаммом вируса.

Из клинических симптомов заболевания в нашем исследовании наиболее часто отмечали слабость; повышение температуры тела; потерю обоняния (аносмию); затруднение носового дыхания и серозно-слизистое отделяемое из носа; боли в мышцах и суставах; головную боль; кашель, преимущественно сухой; потерю вкусовых ощущений (агевзию); боль в горле; боль в глазах; головокружение; чувство «сдавленности» в грудной клетке; одышку; диспепсические проявления в виде диареи, тошноты или рвоты. Полученные данные были сопоставимы с представленными Платоновой Т.А. и др. (2021 г.) по острому периоду инфекции [3]. Наши данные по клиническим проявлениям острой инфекции, вызванной SARS-COV-2 у медицинских сотрудников, были приближены к данным Янушевича О.О. и др. (2022 г.), полученных также при анкетировании (n=313 сотрудников медицинского ВУЗа от 18 до 80 лет) по общеинфекционным, респираторным, кардиологическим и гастроэнтерологическим симптомам. Единственным отличием явилась частота регистрации дерматологических проявлений, которая в нашем исследовании составила 2,4% в сравнении с данными Янушевича О.О. – 6,4%. Данные, полученные Янушевичем О.О. и соавторами по дерматологическому синдрому, были приближены к лицам иных профессий в нашем исследовании (7,7%) [5].

По данным Малыгина Ф.Т. (2022 г.), основанных на анализе клинических проявлений в остром и периоде реконвалесценции у обучающихся (n=152) в Ставропольском ГМУ в возрасте от 18 до 28 лет. Так, согласно данным Малыгина Ф.Т. наиболее частыми жалобами во время острого периода заболевания были: повышение температуры (76,5% студентов), потеря вкуса и обоняния (86,8%), слабость (84,2%), отсутствие аппетита (55,2%), у 46,4% респондентов регистрировали боль в горле и у 54,8% – кашель. Арталгия выявлена у 49,9% исследуемых, а диспепсические проявления

наблюдались у каждого четвертого респондента: у 23% отмечалось нарушение характера стула, у 9% выявлены дерматологические синдромы [2]. При анкетировании студентов-медиков в возрасте от 18 до 28 лет в Ставрополе с использованием адаптированного опросника «Анкета по постковидному синдрому» среди наиболее частых симптомов постковидного синдрома были психоневрологические проявления, поражения органов пищеварения, трофические расстройства, существенными являлись и кардиореспираторные симптомы постковидного синдрома у молодых людей [2].

Полученные авторами различные с нашими данными по общеинфекционной, гастроэнтерологической и дерматологической симптоматике, возможно, ассоциированным с возрастом и количеством респондентов. Возрастные особенности клинической симптоматики наглядно продемонстрированы в исследовании Ganz-Lord FA (2020) [6].

В ряде исследований, проведенных в том числе в РФ, респонденты отмечали, что после купирования клинических проявлений острого периода COVID-19 ряд симптомов сохранялся в течение довольно длительного периода (в среднем – до 3 мес., а в ряде случаев – до 5 мес. после болезни). Понятие постковидного синдрома как сохранение более 3 мес. клинических симптомов после перенесенной коронавирусной инфекции сформировалось по мере накопления сведений об особенностях инфекционного процесса при COVID-19. По данным британского исследования, выполненного с помощью опросника COVID Symptom Study app среди 4182 пациентов, было установлено, что при длительном течении COVID-19 сохранялись следующие симптомы: утомляемость, головная боль, одышка, аносмия. Вероятность этих проявлений возрастала с увеличением возраста пациентов, индекса массы тела и была большей у женщин [8].

В ходе исследования получены данные о высокой частоте возникновения лонгковидного и постковидного синдрома, зависящие от клинического варианта острой новой коронавирусной инфекции. Полученные связи с клиническими данными показывают потенциальную прогностическую значимость вероятности возникновения затяжного и хронического течения COVID-19, что подчеркивает актуальность дальнейших исследований.

Полученные нами данные позволяют рекомендовать внедрение в периоде реконвалесценции дополнительного обязательного диспансерного осмотра медицинских сотрудников, перенесших новую коронавирусную инфекцию вне зависимости от тяжести течения заболевания, направленного на выявление лонгковидного и постковидного состояния с обязательным включением оценочных шкал уровня тревожных расстройств (по шкале Гамильтон /Шкала тревоги Гамильтона /HAM-A – Hamilton Anxiety Scale) и депрессии (Шкала депрессии А. Т. Бека), а при невозможности – заполнения опросника ультракороткой шкалы скрининга тревоги и депрессии (PHQ-4).

## Выводы

1. Установлены клинические варианты течения COVID-19 у медицинских сотрудников: COVID-19 у медицинских сотрудников в сравнение лицами иных профессий чаще протекал в клиническом варианте ОРВИ (83,9% против 74,5%,  $p=0,059$ ) и реже в виде пневмонии без дыхательной недостаточности (9,8% против 21,6%, соответственно,  $p=0,2$ ). Выявлены особенности течения COVID-19 у медперсонала в сравнении с лицами иных профессий.
2. Установлено, что острый период у медицинских сотрудников протекала статистически значимо чаще с повышением температуры (75,5% против 56,6%,  $p<0,05$ ) и кашлем (57,7% против 34,2%,  $p<0,05$ ). Симптомы, характерные для острых респираторных инфекций также чаще регистрировались у медицинских работников (181 (66,1%) против 48 (43,2%) ( $p<0,001$ )). Статистически значимая разница между группами была определена по таким симптомам как: кашель, боль в горле, насморк. Частота кардиологического, неврологического, диспепсического и синдрома поражения кожи были сопоставимы между группами.
3. Отсутствие вакцинации значимо повышало риск возникновения наиболее часто встречаемых клинических проявлений. Определено, что частота лонг-ковида и постковида у медицинских сотрудников после перенесенной новой коронавирусной инфекции возникает чаще. Также статистически значимо чаще зарегистрирована у медработников, перенесших COVID-19 в клиническом варианте, ОРВИ постострого и хронического течения в зависимости от клинического варианта в остром периоде инфекции отличалась в сравниваемых группах.

## Ограничение по исследованию:

Следует отметить, что проведенное исследование имело ряд ограничений, а именно: заболевание новой коронавирусной инфекцией и госпитализация не были подтверждены медицинской

документацией, а сведения были получены непосредственно от респондентов. Объем выборки респондентов, прошедших онлайн-анкетирование, не является репрезентативным для совокупного населения, кроме того, респонденты стратифицированы по месту работы. Оценка клинической симптоматики течения COVID-19 в периодах разгара и реконвалесценции носила субъективный характер. Однако можно считать, что полученные результаты в ходе анализа данных отражают симптоматику формирования затяжного и хронического течения COVID-19, которая часто ускользает от внимания врачей первичного звена здравоохранения. В связи с этим, по всей видимости, необходима разработка дополнительных скрининговых программ в рамках диспансеризации переболевших COVID-19 медицинских сотрудников.

## Литература (references)

1. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Версия 18. – 26.10.2023. URL: [https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1717599942&tld=ru&lang=ru&name=1343\\_C19PDL261023N18.pdf&text=клинические%20рекомендации%20по%20новой%20коронавирусной%20инфекции&url=http%3A%2F%2Fdisuria.ru%2F\\_id%2F13%2F1343\\_C19PDL261023N18.pdf&lr=213&mime=pdf&l10n=ru&sign=cf93a1b2120a7ef451ec3e55574b74b4&keyno=0&nosw=1&serpParams](https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1717599942&tld=ru&lang=ru&name=1343_C19PDL261023N18.pdf&text=клинические%20рекомендации%20по%20новой%20коронавирусной%20инфекции&url=http%3A%2F%2Fdisuria.ru%2F_id%2F13%2F1343_C19PDL261023N18.pdf&lr=213&mime=pdf&l10n=ru&sign=cf93a1b2120a7ef451ec3e55574b74b4&keyno=0&nosw=1&serpParams) [Version 18: Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). 10.26.2023. URL: [https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1717599942&tld=ru&lang=ru&name=1343\\_C19PDL261023N18.pdf&text=клинические%20рекомендации%20по%20новой%20коронавирусной%20инфекции&url=http%3A%2F%2Fdisuria.ru%2F\\_id%2F13%2F1343\\_C19PDL261023N18.pdf&lr=213&mime=pdf&l10n=ru&sign=cf93a1b2120a7ef451ec3e55574b74b4&keyno=0&nosw=1&serpParams](https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1717599942&tld=ru&lang=ru&name=1343_C19PDL261023N18.pdf&text=клинические%20рекомендации%20по%20новой%20коронавирусной%20инфекции&url=http%3A%2F%2Fdisuria.ru%2F_id%2F13%2F1343_C19PDL261023N18.pdf&lr=213&mime=pdf&l10n=ru&sign=cf93a1b2120a7ef451ec3e55574b74b4&keyno=0&nosw=1&serpParams) (in Russian)]
2. Малыхин Ф.Т. Симптоматология новой коронавирусной инфекции в остром периоде заболевания и постковидный синдром у студентов-медиков в период пандемии COVID-19 // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2022. – №10(33.1). – С. 38-43. [Malykhin F.T. Symptomatology of a new coronavirus infection in the acute period of the disease and post-Covid syndrome in medical students during the COVID-19 pandemic. *Megdunarodniy gurnal serdca i sosudistih zabolevaniy*. International Journal of Heart and Vascular Diseases. – 2022. – N10(33.1). – P. 38-43. (in Russian)]
3. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Смирнова С.С. COVID-19 у сотрудников медицинских организаций: характеристика клинических проявлений в острый период и в период реконвалесценции// Эпидемиология и инфекционные болезни актуальные вопросы. – 2021. – №4. – С. 25-30 [Platonova T.A., Golubkova A.A., Smirnova S.S. COVID-19 in employees of medical organizations: characteristics of clinical manifestations in the acute period and during convalescence. *Epidemiologiya i infekcionnii bolezni aktualnii voprosi*. Epidemiology and infectious diseases current issues. – 2021. – N4. – P. 25-30 (in Russian)]
4. Постановление Правительства РФ от 15 июля 1999 г. N 825 "Об утверждении перечня работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями и требует обязательного проведения профилактических прививок" // – 28.03.2024. URL: <https://base.garant.ru/12116330/> [Decree of the Government of the Russian Federation of July 15, 1999 N 825 "On approval of the list of works, the performance of which is associated with a high risk of infectious diseases and requires mandatory preventive vaccinations". – 28.03.2024. URL: <https://base.garant.ru/12116330/> (in Russian)]
5. Янушевич О.О., Юшук Е.Н., Сметнева Н.С., Левченко О.В., Мачулина А.И. Анкетирование сотрудников медицинского вуза: оценка проявлений COVID-19 в периодах разгара и реконвалесценции // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – №3(11). – С. 12-20. [Yanushevich O.O., Yushchuk E.N., Smetneva N.S., Levchenko O.V., Machulina A.I. *Infekcionnii bolezni: novosti, mnenia, obuchenie*. Infectious diseases: news, opinions, training. – 2022. – N3(11). – P. 12-20. (in Russian)]
6. Ganz-Lord FA, Segal KR, Rinke ML. COVID-19 symptoms, duration, and prevalence among healthcare workers in the New York metropolitan area // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. – 2021. – V.42(8). – P. 917-923.
7. Griffiths M., Hatabah D., Sullivan P. Incidence of SARS-CoV-2 seropositivity in pediatric healthcare workers prior to widespread vaccination: A 5-month longitudinal cohort study // *International Journal of Infectious Disease*. – 2024. – V. 144 – P. 2337984.
8. Taquet M. et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: a 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19 // *PLoS Med*. – 2021. – V. 18, N 9. Article ID e1003773. World Health Organization. COVID-19 advice for the public: Getting vaccinated. 20.12.2023. URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice> (in Russian)
9. World Health Organization. COVID-19 dashboard. 24.03.2024. URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?m49=001&n=c> (in Russian)

10. World Health Organization. COVID-19 epidemiological update. 16.02.2024. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-16-february-2024>. (in English)
11. Yan Y, Ito K, Fukuda H, Nojiri S. SARS-CoV-2 seroprevalence among healthcare workers in a highly vaccinated Japanese medical center from 2020-2023 // Hum Vaccin Immunotherapy. – 2024. – V.31, N 20(1) – P. 2337984.

### **Информация об авторах**

*Марьин Герман Геннадьевич* – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры эпидемиологии инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы. E-mail: programn@gmail.com

*Медведева Евгения Александровна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: evgeniya0103med@yandex.ru

*Плоскирева Антонина Александровна* – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по клинической работе ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

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

Поступила 09.06.2024

Принята к печати 20.09.2024



УДК 616-009

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.9 EDN: HIPZDU

**ОЦЕНКА ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 НА МОМЕНТ ВЫПИСКИ ИЗ СТАЦИОНАРА, ЧЕРЕЗ 3 И 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ВЫПИСКИ****© Дельмаева Х.С.,<sup>1</sup> Мухина Н.В.,<sup>1</sup> Комарова И.С.,<sup>1</sup> Рачина С.А.,<sup>1</sup> Тарыкина Е.В.,<sup>2</sup> Белова И.В.,<sup>1</sup> Келигова А.А.,<sup>1</sup> Яндиева Р.А.,<sup>1</sup> Сагова А.А.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.<sup>2</sup>Городская клиническая больница им. С.С. Юдина, Россия, 115446, Москва, Коломенский проезд, 4*Резюме*

**Цель.** Изучить наличие и степень выраженности психоневрологических проявлений на момент выписки, через 3 и 6 месяцев после стационарного лечения по поводу COVID-19.

**Методика.** В когортное проспективное наблюдательное исследование были включены 59 пациентов с COVID-19 и поражением легких по КТ 2-4 степени тяжести. На всех этапах исследования проводилась оценка психоневрологического статуса с помощью: международного теста астении MFI-20, шкалы ситуативной тревожности Спилбергера-Ханина, шкалы депрессии Бека, краткой шкалы оценки когнитивных функций MMSE, УЗИ легких и сердца, оценка одышки по шкале mMRC, тест 6-минутной ходьбы (6МШТ).

**Результаты.** В течении 6 месяцев выбыло 11 пациентов, обследованы 48 пациентов, 21 (43,7%) мужчин и 27 (56,3%) женщины, медиана возраста составила 64,0 (60,0-70,0) года. Депрессия: через 6 месяцев выявлена статистически значимая положительная связь депрессии с возрастом ( $r=0,525$ ;  $p=0,02$ ) и отрицательная связь с пройденным расстоянием во время 6МТ и сатурацией. Тревожность: во время госпитализации, через 3 и 6 месяцев наблюдалась у 33 (68,8%), у 30 (62,5%) и у 33 (68,8%) пациентов, соответственно. Корреляционный анализ выявил значимую отрицательную связь между тревожностью, пройденной дистанцией во время 6МШТ и сатурацией во время госпитализации и через 6 месяцев после выписки. Астения: наблюдалась у 100% пациентов на всех этапах наблюдения. Через 6 месяцев после выписки выявлена значимая отрицательная корреляционная связь между астенией, пройденной дистанцией по время 6МТ и сатурацией. Пациенты с дементными нарушениями не выявлялись.

**Заключение.** Через 3 и 6 месяцев после выписки из стационара примерно у трети всех пациентов сохранялась депрессия, а тревожность была отмечена более, чем в 2/3 случаев. У всех пациентов была астения с достоверным снижением тяжести в динамике. У женщин астения, тревожность и депрессия наблюдалась чаще, чем у мужчин.

**Ключевые слова:** COVID-19, постковидный синдром, психоэмоциональный статус, депрессия, тревога, астения

**ASSESSMENT OF NEUROPSYCHIATRIC STATUS IN PATIENTS WITH COVID-19 AT THE TIME OF DISCHARGE FROM HOSPITAL, 3 AND 6 MONTHS AFTER DISCHARGE****Delmaeva Kh.S.<sup>1</sup>, Mukhina N.V.<sup>1</sup>, Komarova I.S.<sup>1</sup>, Rachina S.A.<sup>1</sup>, Tarykina E.V.<sup>2</sup>, Belova I.V.<sup>1</sup>, Keligova A.A.<sup>1</sup>, Yandieva R.A.<sup>1</sup>, Sagova A.A.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Hospital Therapy №2, 8-2, Trubetskaya St., 119991, Moscow, Russia, 119991<sup>2</sup>City Clinical Hospital n.a. S.S. Yudin, 4, Kolomenskiy Pr., 115446, Moscow, Russia*Abstract*

**Objective.** To study the presence and degree of severity of neuropsychiatric manifestations at the time of discharge, 3 and 6 months after inpatient treatment for COVID-19.

**Methods.** Fifty-nine patients with COVID-19 and CT lung lesions of 2-4 severity were included in a cohort prospective observational study. Neuropsychiatric status was assessed at all stages of the study using: MFI-20 international asthenia test, Spielberger-Hanin situational anxiety scale, Beck depression

scale, MMSE brief cognitive function evaluation scale, lung and heart ultrasound, mMRC dyspnea score, 6-minute walk test (6-MT).

**Results.** Eleven patients dropped out within 6 months, 48 patients were examined, 21 (43.7%) males and 27 (56.3%) females, median age was 64.0 (60.0-70.0) years. Depression: after 6 months, a statistically significant positive association of depression with age ( $r=0.525$ ;  $p=0.02$ ) and a negative association with distance travelled during 6-MT and saturation were found. Anxiety during hospitalization, after 3 and 6 months was observed in 33 (68.8%), 30 (62.5%) and 33 (68.8%) patients, respectively. Correlation analysis revealed a significant negative association between anxiety, distance travelled during 6-MT and saturation during hospitalization and 6 months after discharge. Asthenia: was observed in 100% of patients at all stages of follow-up. At 6 months after discharge, a significant negative correlation was found between asthenia, distance travelled during 6-MT and saturation. No patients with dementia-related disorders were identified.

**Conclusion.** At 3 and 6 months after hospital discharge, depression persisted in about one third of all patients, and anxiety was noted in more than 2/3 of cases. All patients had asthenia with a significant decrease in severity in dynamics. In women asthenia, anxiety and depression were observed more often than in men.

*Keywords:* COVID-19, post-ovoid syndrome, psychoemotional status, depression, anxiety, asthenia

## Введение

Инфекция COVID-19 не только вызвала чрезвычайную заболеваемость и смертность, но и серьезно повлияла на выздоровление ряда людей, перенесших COVID-19. Все более серьезной проблемой для общественного здравоохранения являются долгосрочные последствия COVID-19 [13] патогенез которых, в настоящее время, недостаточно изучен. В литературе описаны многочисленные механизмы постковидного синдрома, такие как системное воспаление, поражение нервной системы, вегетативная нейропатия, эффекты гипоксии и гиповолемии, эндотелиальная дисфункция, эффекты цитокинового каскада, пост-ОРИТ синдром, поздний иммунный ответ и персистенция инфекции. Также считают, что постковидный синдром может быть связан с вирус- или иммуноопосредованным нарушением работы вегетативной нервной системы, приводящим к синдрому ортостатической непереносимости [12]. Несмотря на появление доказательств того, что COVID-19 имеет неврологические последствия, до сих пор не ясно, является ли SARS-CoV-2 нейротропным для людей [9]. Всестороннее представление о последствиях COVID-19 позволит оптимизировать лечение и разработать программы реабилитации пациентов.

Цель исследования заключается в изучении наличия и степени выраженности психоневрологических проявлений на момент выписки и через 3 и 6 месяцев после стационарного лечения по поводу COVID-19.

## Методика

Данное исследование представляет собой проспективное наблюдательное когортное исследование взрослых пациентов, проходивших стационарное лечение по поводу верифицированной новой коронавирусной инфекции с поражением легких. Исследование было одобрено Локальным комитетом по этике ГКБ имени С.С. Юдина ДЗ Москвы, протокол №3 от 11.08.2021 г. Пациенты были ознакомлены с протоколом исследования, получено информированное согласие: версия 2.1 от 6 ноября 2020 г.

В исследование были включены пациенты, проходившие стационарное лечение по поводу пневмонии, вызванной верифицированной SARS-CoV-2 инфекцией. Критерии включения следующие: возраст 18 лет и старше, инфильтрация в легких, выявляемая при компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), соответствующая с высокой степенью вероятности вирусной этиологии пневмонии (изменено не менее 25% паренхимы легких), подтвержденная новая коронавирусная инфекция по результатам определения РНК SARS-CoV-2, наличие письменного информированного согласия пациента или его законного представителя на участие в исследовании. Критериями не включения были установленные ранее интерстициальные заболевания легких, тяжелое ожирение (индекс массы тела [ИМТ] > 35 кг/м<sup>2</sup>), ХОБЛ тяжелого течения, перенесенная ранее ТЭЛА, дилатационная кардиомиопатия, пороки сердца, тахикардия,

фибрилляция предсердий, острый инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA. Критериями досрочного выбывания являлись смерть пациента, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения на госпитальном этапе.

Характеристика пациентов, проводимых исследований и процедур на этапе стационарного лечения представлена в статье Комаровой И.С., и соавт., 2024 г. [1]. Этап амбулаторного наблюдения пациентов, перенесших COVID-19, проводился через 3 и 6 месяцев после выписки из стационара. На этом этапе осуществлялся сбор данных анамнеза, демографических характеристик, данных о симптомах заболевания, пульсоксиметрия, регистрация осложнений, повторных госпитализаций, сроков возвращения к профессиональной деятельности (для трудоспособного населения), регистрация исхода лечения, выполнялось УЗИ легких, проводилась оценка психоэмоционального статуса.

Психоэмоциональный статус оценивался с использованием шведской версии многомерного опросника усталости (MFI-20) [19]. MFI-20 представляет собой опросник из 20 пунктов, предназначенный для измерения усталости по пяти субшкалам из четырех пунктов: общая усталость, физическая усталость, снижение активности, снижение мотивации и умственная усталость. MFI-20 имеет равномерное соотношение положительных и отрицательных формулировок, которые оцениваются по 5-балльной шкале Лайкерта. Баллы по субшкале (диапазон 4-20) рассчитываются как сумма оценок предметов, а общий балл усталости (диапазон 20-100) рассчитывается как сумма баллов по субшкале. Более высокие баллы указывают на более высокий уровень усталости. В нашем исследовании рассчитывался общий балл [3, 14]. Для определения тревожности использовалась шкала тревоги Спилбергера-Ханина (State-Trait Anxiety Inventory – STAI). Разработана методика Ч.Д. Спилбергером в 1966-1973 гг., адаптирована Ю.Л. Ханиным в 1978 году. Шкала является информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (реактивная или ситуационная тревожность, как состояние) и личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека). В нашем исследовании определялась ситуативная тревожность. Интерпретация: 20 до 30 баллов - низкая тревога (тревожность), 31-44 балла – умеренная; 45 и более – высокая [2]. Депрессия определялась по опроснику депрессии Бека [5]. Опросник депрессии Бека состоит из 21 пункта, каждый пункт содержит ряд утверждений, который описывает состояние здоровья в течении недели. Каждый пункт состоит из 4-5 утверждений, соответствующих специфическим признакам депрессии. Утверждения распределены с учетом повышения значимости вклада определяемых показателей в общую степень тяжести депрессии. Опросник заполняется пациентом самостоятельно. Каждый пункт категории шкалы оценивается от 0 до 3 баллов, суммарный балл составляет от 0 до 63. Тяжесть депрессии оценивалась по следующим категориям: от 0 до 9 баллов – отсутствие депрессивных симптомов; 10 до 15 – легкая депрессия (субдепрессия); 16 до 19 – умеренная депрессия; 20 до 29 – выраженная депрессия (средней тяжести); 30 до 63 – тяжелая депрессия. Когнитивный статус у пациентов оценивался с помощью краткой шкалы оценки когнитивного статуса MMSE (Mini Mental State Examination) [8]. Общий балл по шкале составляет максимум 30 баллов. 28-30 баллов – это норма, 27-25 баллов – недементные когнитивные расстройства, 24 балла и менее – деменция (ориентировочно 20-24 балла – деменция легкой степени выраженности; 11-19 баллов – деменция умеренной степени выраженности; 0-10 баллов – тяжелая деменция. Оценивалось влияние Д-димера, пройденного расстояния во время теста 6-минутной ходьбы, десатурацию во время теста 6-МТ на психоневрологический статус.

Статистический анализ данных проводился при помощи пакета прикладных программ SPSS-27 для Windows (Статистический пакет для социальных наук, SPSS Inc. Чикаго, Иллинойс, США). Количественные данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены в виде медианы и 25-го и 75-го процентилей Me (Q1-Q3). Описание частот номинальных признаков в исследуемой выборке представлено в виде n (%). Достоверность различий двух несвязанных выборок по количественному и порядковому признаку определяли при помощи U-критерия Манна-Уитни. Сравнение более двух связанных (зависимых) выборок по количественному и порядковому признаку проводили с помощью критерия Фридмана. Анализ связи количественных признаков проводился при помощи метода ранговой корреляции по Spearman. Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Исходно в исследование были включены 59 пациентов, (27 (45,8%) мужчин и 32 (54,2%) женщины, возраст составил  $63,8 \pm 10,4$  (65,0 (60,0-71,0)) года. Через 3 месяца после выписки из стационара был обследован 51 пациент (23 (44,2%) мужчин и 29 (55,8%) женщины). Медиана возраста составила  $64,5$  (60,0-70,0) года. Из исследования выбыли 8 больных: отказались от

дальнейшего исследования 5 пациентов, летальный исход по причине массивной тромбоэмболии ЛА зарегистрирован у 2 пациентов, острой сердечно-легочной недостаточности – 1 пациент. Через 6 месяцев после стационарного лечения были обследованы 48 пациентов (21 (43,7%) мужчин и 27 (56,3%) женщины), медиана возраста составила 64,0 (60,0-70,0) года. К 6 месяцу наблюдения из исследования выбыло еще 3 пациента отказались от дальнейшего исследования.

У большинства больных (66,7%), включенных в исследование, выраженность изменения легочной паренхимы соответствовала КТ-2. Максимальная степень поражения легочной паренхимы (КТ-4) было отмечено у 3 больных (6,25%). Длительность стационарного лечения в среднем составляло  $10,1 \pm 6,32$  койко-дней. У 31 пациента (64,6%) время пребывания в стационаре не превышало 10 дней, а у 16 пациентов (33,3%) было больше 10 дней, 7 пациентов (14,6%) проходили лечение в отделении интенсивной терапии. Психоземotionalный статус оценивался в динамике у 48 пациентов, прошедших все этапы наблюдения.

Депрессия: У 48 пациентов на момент выписки из стационара депрессия была выявлена у 19 (39,6%) пациентов: легкая у 11 (22,9%) больных, умеренная депрессии - у 7 (14,6%), выраженная - у 1 (2,1%) пациента, больные с тяжелой депрессией не регистрировались. У 9 пациентов (18,75%) депрессия была отмечена в период госпитализации и сохранялась через 3 и 6 месяцев после выписки. Медиана депрессии (Me [IQR]) в период госпитализации, через 3 и 6 месяцев составила 17,0 [15,5-18,5], 14,0 [11,50-21,0] и 16,0 [12,5-20,5], соответственно ( $p=0,674$ ). Через 3 месяца после стационарного лечения депрессия наблюдалась у 13 (27,1%) пациентов: легкая у 9 (18,7%) пациентов, умеренной у 2 (4,2%), выраженная у 2 (4,2%), больные с тяжелой депрессией не регистрировались. У 2 пациентов (4,26%) отмечено появление признаков депрессии через 3 месяца после выписки из стационара, которая сохранялась и через 6 месяцев. Через 6 месяцев после стационарного лечения, отмечалась тенденция к увеличению пациентов и выраженности депрессивного расстройства, также были выявлены новые пациенты с депрессией 6 (12,5%) пациентов.

Таким образом, через полгода наблюдения у 16 пациентов (33,6%) были выявлены признаки депрессивного расстройства: легкой степени у 10 (21%) пациентов, умеренной у 2 (4,2%), выраженной у 3 (6,3%), тяжелой у одного пациента (2,1%). Тогда как у 9 (47,4%) из 19 пациентов, которые имели депрессию во время стационарного лечения, отмечен регресс признаков депрессии через 6 месяцев после выписки из стационара. За весь период наблюдения среди пациентов с депрессией преобладали женщины (рис. 1). Однако, при сравнении медианы баллов у пациентов с депрессией, статистически значимых различий в зависимости от пола на всех этапах наблюдения не было выявлено (табл. 1).

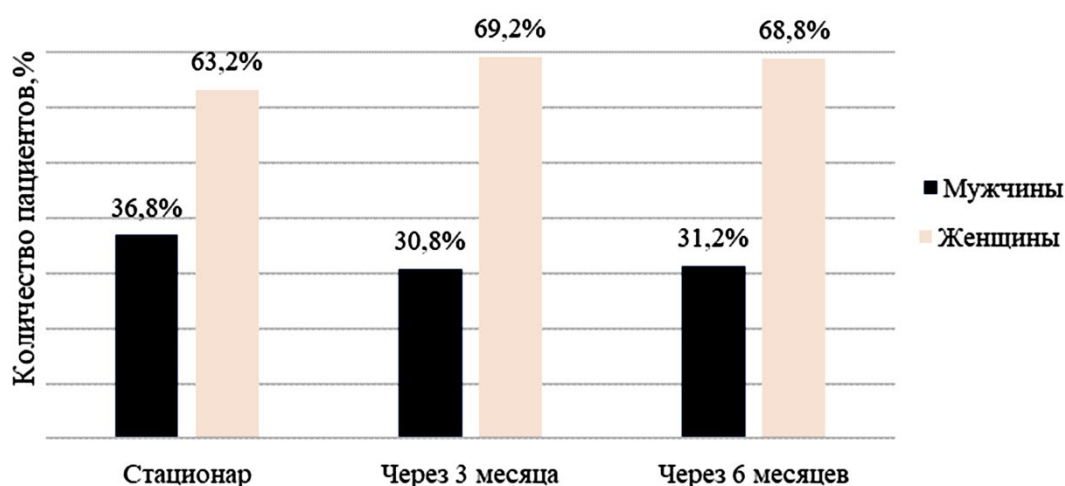


Рис. 1. Количество пациентов с депрессивным расстройством в зависимости от пола

Через 6 месяцев после выписки из стационара корреляционный анализ выявил статистически значимую положительную связь депрессии с возрастом пациентов ( $r=0,525$ ;  $p=0,02$ ) и отрицательную связь с пройденным расстоянием во время 6-МТ и сатурацией ( $r=-0,515$ ;  $p=0,02$ ), ( $r=-0,436$ ;  $p=0,046$ ), соответственно (табл. 2).

Таблица 1. Сравнение выраженности депрессии, оцененной по шкале Бека, в зависимости от пола на разных этапах наблюдения

Периоды исследования	Пол исследуемых				p
	Мужчины		Женщины		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Стационар	10,0	10,0-17,0	13,5	10-16,5	0,84
Через 3 месяца	12,5	11,0-14,5	12,0	11,0-18,0	0,83
Через 6 месяцев	12,0	12,0-13,0	14,0	12,0-20,5	0,32

Примечание: \* – различия при сравнении групп статистически достоверны ( $p < 0,05$ )

Таблица 2. Оценка корреляционной связи между депрессией и клинико-функциональными показателями

Показатели	Стационар	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Возраст, полных лет	$r=-0,086$ ; $p=0,73$	$r=0,407$ ; $p=0,84$	$r=0,525$ ; $p=0,02$
Дистанция 6-МТ, м	$r=0,073$ ; $p=0,71$	$r=-0,397$ ; $p=0,09$	$r=-0,515$ ; $p=0,03$
SpO <sub>2</sub> , %	$r=-0,225$ ; $p=0,35$	$r=-0,325$ ; $p=0,14$	$r=-0,436$ ; $p=0,046$
УЗ-балл	$r=0,077$ ; $p=0,75$	$r=0,168$ ; $p=0,29$	$r=0,34$ ; $p=0,1$
mMRC, балл	$r=-0,136$ ; $p=0,58$	$r=-0,256$ ; $p=0,2$	$r=0,397$ ; $p=0,128$

Примечание: \* – различия при сравнении групп статистически достоверны ( $p < 0,05$ )

Тревожность: В период стационарного лечения у 33 (68,8%) пациентов из 48 была тревожность: низкая у 4 (8,3%) пациентов, умеренная у 20 (41,7%), высокая у 9 (18,8%) пациентов. Через 3 месяца после стационарного лечения тревожность была зарегистрирована у 30 (62,5%) пациентов: низкая у 6 (12,5%), умеренная у 16 (33,3%), высокая у 8 (16,7%). У одного (2,13%) пациента появилась тревожность через 3 месяца и сохранялась на протяжении наблюдения. Через 6 месяцев после выписки у 33 (68,8%) пациентов: низкая у 9 (18,8%), умеренная у 7 (14,6%), высокая у 17 (35,4%) пациентов. Через 6 месяцев после стационарного лечения тревожными стали еще 4 (8,51%) человека. За весь период наблюдения, среди пациентов с тревогой женщин было больше, чем мужчин (рис.2). При проведении сравнительного анализа медианы баллов у пациентов с тревожностью в зависимости от пола, выявлены статистически значимые различия во время стационарного лечения ( $p=0,04$ ), женщины были более тревожны (Me мужчин 38,0, женщин 43,5), однако через 3 и 6 месяцев статистически значимых гендерных различий не выявлено (табл. 3).

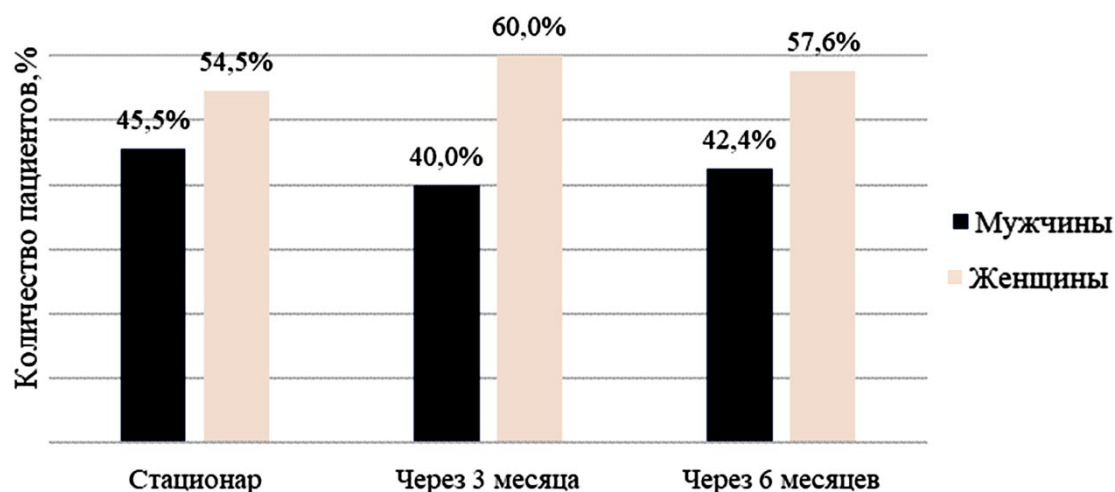


Рис. 2. Количество пациентов с тревожностью в зависимости от пола

Корреляционный анализ выявил статистически значимую отрицательную связь между депрессией и пройденной дистанцией во время 6МТ, сатурацией во время стационарного лечения и через 6 месяцев после выписки (табл. 4).

Таблица 3. Сравнение выраженности тревожности, в зависимости от пола на разных этапах наблюдения

Периоды исследования	Пол исследуемых				p
	Мужчины		Женщины		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Стационар	38,0	33,5-41,0	43,5	40,0-47,0	0,04
Через 3 месяца	35,0	31,0-39,5	39,5	33,0-46,0	0,27
Через 6 месяцев	38,0	29,0-47,0	46,0	30,5-57,0	0,15

Примечание: \* – различия при сравнении групп статистически достоверны (p < 0,05)

Таблица 4. Оценка корреляционной связи между тревожностью и клинико-функциональными показателями

Показатели	Стационар (r, p)	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Возраст, полных лет	r=-0,16; p=0,19	r=0,102; p=0,3	r=-0,14; p=0,22
Дистанция 6МТ, м	r=-0,473; p=0,003	r=-0,18; p=0,17	r=-0,43; p=0,009
SpO <sub>2</sub> , %	r=-0,54; p<0,001	r=-0,21; p=0,13	r=-0,32; p=0,04
УЗ-балл	r=0,152; p=0,2	r=0,12; p=0,27	r=-0,13; p=0,24
mMRC, балл	r=0,14; p=0,22	r=0,08; p=0,33	r=0,17; p=0,17

Примечание: \* – различия при сравнении групп статистически достоверны (p < 0,05)

Астения: У всех пациентов наблюдалась астения во время стационарного лечения, через 3 и 6 месяцев, тем не менее отмечалось статистически значимое снижение баллов по шкале MFI (p < 0,001). За весь период наблюдения число мужчин и женщин с астенией не менялась (21 и 27 репортеров, соответственно), астенией страдали в большей степени женщины (рис. 3). При сравнении медианы баллов астении статистически значимых различий в зависимости от пола не было выявлено во время стационарного лечения, через 3 и 6 месяцев после выписки (табл. 4).

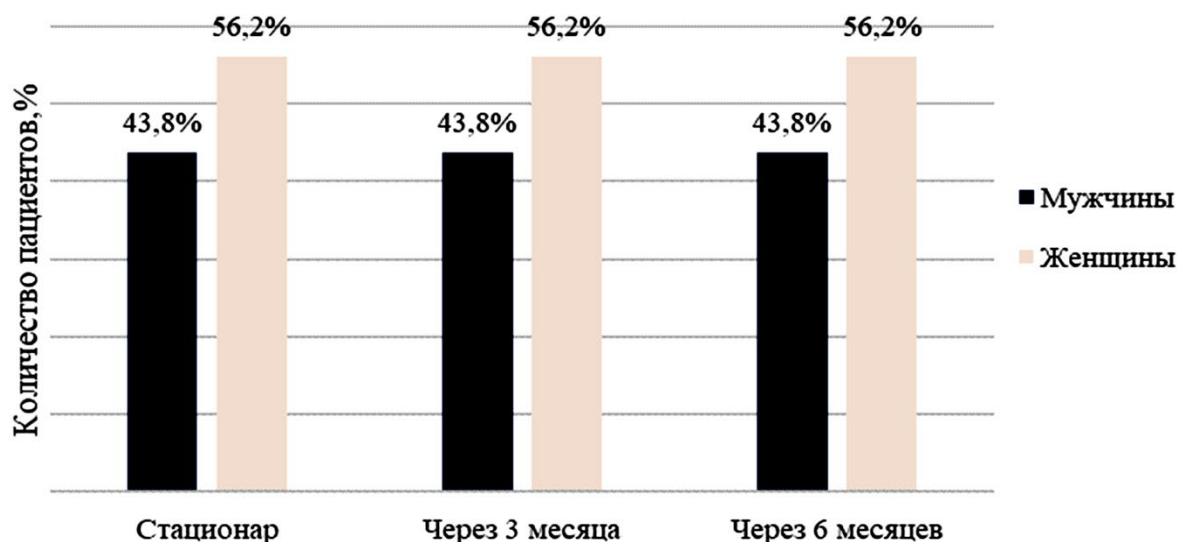


Рис. 3. Количество пациентов с астенией в зависимости от пола

Во время стационарного лечения достоверной корреляционной связи астении с функциональными показателями не выявлено, через 3 и 6 месяцев после стационарного лечения выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная связь между пройденной дистанцией по время 6МТ, сатурацией (табл. 5).

Таблица 4. Сравнение выраженности астении, в зависимости от пола на разных этапах наблюдения

Периоды исследования	Пол исследуемых				p
	Мужчины		Женщины		
	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	Me	Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub>	
Стационар	64,0	63,0-68,0	65,0	62,0-67,5	0,84
Через 3 месяца	53,0	51,0-57,0	54,0	48,5-60,0	0,51
Через 6 месяцев	51,0	44,0-53,0	44,0	40,0-54,0	0,38

Примечание: \* – различия при сравнении групп статистически достоверны (p < 0,05)

Таблица 5. Оценка корреляционной связи между астенией и клинико-функциональными показателями

Показатели	Через 3 месяца (r, p)	Через 6 месяцев (r, p)
Дистанция 6МТ, м	r=-0,2; p=0,09	r=-0,44; p=0,001
SpO <sub>2</sub> , %	r=-0,27; p=0,03	r=-0,39; p=0,003
mMRC, балл	r=0,27; p=0,03	r=0,34; p=0,009

Примечание: \* – различия при сравнении групп статистически достоверны (p < 0,05)

Когнитивный статус: за время наблюдения пациенты с дементными нарушениями не выявлялись. Когнитивные нарушения во время стационарного лечения были зафиксированы у 8 (16,7%) пациентов из 48 пациентов, через 3 месяца после стационарного лечения у 4 (8,3 %) пациентов, через 6 месяцев были выявлены у 2 (4,3%) пациентов.

При оценке динамики депрессии и тревожности оценивались те пациенты, у которых выявленные изменения сохранялись до конца периода наблюдения и статистически значимой разницы в тяжести состояния не выявлено. А выявлено статистически значимое снижение астении через 3 месяца и через 6 месяцев (табл. 6).

Таблица 6. Оценка в динамике психоневрологических показателей во время стационарного лечения, через 3 и 6 месяцев после выписки

Показатель	Этапы наблюдения			p
	Стационар (1)	Через 3 месяца (2)	Через 6 месяцев (3)	
Депрессия (n=9)	17,0 (16-18)	14,0 (12,0-18,0)	16,0 (13,0-20,0)	p =0,674
Тревожность (n=25)	42,0 (38,0-46,0)	38,0 (34,0-45,0)	46,0 (31,0-49,0)	p =0,16
Астения (n=48)	65,0 (62,0-68,0)	54,0 (50,0-58,0)	47,0 (40,0-53,5)	p <0,001 p <sub>1-2</sub> <0,001 p <sub>2-3</sub> =0,043 p <sub>1-6</sub> <0,001

Примечание: \* – различия при сравнении групп статистически достоверны (p < 0,05)

При проведении корреляционного анализа, выявлена значимая корреляционная связь депрессии и тревоги, тревоги и астенией через 3 и 6 месяцев после выписки (табл. 7).

Таблица 7. Оценка корреляционной связи между психоневрологическими показателями

Психосоматические состояния		Стационар	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
Депрессия	Астения	r=-0,03; p=0,9	r=0,14; p=0,6	r=0,36; p=0,17
Депрессия	Тревожность	r=0,42; p=0,08	r=0,72; p=0,005	r=0,53; p=0,03
Тревожность	Астения	r=0,65; p=0,72	r=0,38; p=0,46	r=0,68; p=0,001

Примечание: \* – различия при сравнении групп статистически достоверны (p < 0,05)

## Обсуждение результатов исследования

Несмотря на большое количество работ, посвященных постковидному синдрому, остается неизвестным патогенез психоэмоциональных нарушений, выраженность и длительность их проявлений. Сообщалось об остром поражении центральной нервной системы при инфекции SARS-CoV-2, вызывающем чаще острые цереброваскулярные заболевания, нарушения сознания и делириум. Предложены гипотезы о механизмах прямой вирусной инвазии в нейроны посредством трансинаптического переноса через инфицированные нейроны, рассматривается проникновение через обонятельный нерв, инфицирование эндотелия сосудов или миграция лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер, механизмы гипервоспаления и гиперкоагуляции [4]. Психоэмоциональные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19, связывают не только с действием самого вируса SARS-CoV-2, но также с изоляцией в связи с карантином, реакцией окружающих людей и новостями, которые пациенты получают из электронных и социальных сетей о текущей ситуации с пандемией, что неизбежно вызывало у них стресс [18].

В нашем исследовании во время стационарного лечения астения наблюдалась у всех пациентов, включенных в исследование, депрессия наблюдалась у 39,6 %, ситуационная тревожность у 68,8% пациентов. Jafri MR et al. в своем исследовании выявили, что 45% пациентов в период госпитализации испытывали депрессию, 47% пациентов испытывали тревогу. У большинства пациентов нами была отмечена легкая степень депрессии и тревожности, что согласуется с данными других авторов [7]. Таким образом, можно сказать, что люди, заболевшие COVID-19, имели сильное воздействия события на возникновение астении, депрессии и тревоги.

Через 3 месяца после стационарного лечения у всех пациентов сохранялась астения, но наблюдалось уменьшение количества пациентов с депрессией и тревожностью (27,1% и 62,5%, соответственно). По данным метаанализа Seban F et al. через 12 недель и более после перенесенного COVID-19 функциональные нарушения наблюдались у 21–63% лиц; нарушение активности (включая трудности с выполнением повседневных задач, самообслуживанием и мобильностью) от 1,0% до 68,4%, социальные нарушения у 5–15% и от 16,0% до 28,2% [6]. В нашем исследовании не зарегистрировано ухудшение когнитивного статуса, что согласуется с исследованием проведенном в городе Брешиа (Италия) среди медработников, перенесших COVID-19, в сравнении с не болевшими COVID-19, не наблюдалось когнитивного ухудшения через 4 месяца по шкале MMSE [15].

Нами было выявлено, что через полгода после выписки из стационара сохранялась депрессия, тревога и астения в 33,6%, 68,8% и 100%, соответственно, что согласуется с данными литературы, где говорится, что наиболее распространенными долгосрочными психоневрологическими последствиями коронавирусной инфекции являются депрессивные симптомы, тревога, усталость [16,10]. В нашем исследовании у всех респондентов на протяжении 6 месяцев сохранялась астения, однако отмечалось достоверное статистически значимое снижение выраженности астении по баллам. Через 6 месяцев после стационарного лечения нами была отмечена статистически достоверная отрицательная корреляционная связь тревоги, депрессии и астении с пройденным расстоянием во время 6-МТ ( $r=-0,43$   $p=0,009$ ;  $r=-0,515$ ,  $p=0,03$ ;  $r=-0,44$ ;  $p=0,001$  соответственно). В когортном исследовании, включающем 1733 инфицированных COVID-19 пациентов из больницы в Ухане (Китай), было отмечено, что усталость присутствовала у 63% пациентов и сохранялась в течение шести месяцев. Так же наблюдалось снижение способности к физической нагрузке при проведении 6-МТ (у 23%) [10]. В пандемию COVID-19 люди столкнулись не только с самим вирусом, но и с различными социальными аспектами, в особенности с самоизоляцией. Низкая физическая активность может привести к увеличению депрессии и тревоги [11]. Пациенты с плохим физическим и психическим состоянием имели низкие показатели качества жизни через год после выписки из стационара в связи с инфекцией COVID-19 [17].

На всех этапах наблюдения в нашем исследовании не было выявлено связи психоневрологических показателей с количеством дней пребывания в стационаре несмотря на то, что более 60% пациентов находились в стационаре длительно (более 10 дней). Тогда как в литературе есть данные, что по мере увеличения количества дней пребывания в стационаре показатели тревоги и депрессии снижались. Связывают это с тем, что пациенты привыкли к больничному персоналу или правилам палаты, а также с чувством безопасности [18]. В период стационарного лечения, через 3 и 6 месяцев, женщин с психоневрологическими проявлениями выявлялось больше, чем мужчин, что согласуется с другими исследованиями [6,16]. В мета-анализе Mazza MG et al., сравнивающим соотношение тревожности и депрессии между женщинами и мужчинами, отмечена высокая распространенность депрессивных симптомов у женщин (совокупная распространенность от 46% до 50%) по сравнению с мужчинами (совокупная распространенность от 32% до 39%) [16].



В настоящее время причины, по которым женщин, испытывающих психоневрологические симптомы, больше, чем мужчины, не до конца изучены.

## Заключение

Проведенное нами исследование демонстрирует сохранение нейropsychических симптомов через 3 и 6 месяцев после стационарного лечения по поводу пневмонии COVID-19. Не смотря на уменьшение тяжести, астения сохранялась у всех пациентов на протяжении периода наблюдения. Примерно у трети всех больных имелась депрессия, а тревожность была отмечена более, чем в 2/3 случаев. У женщин тревожность и депрессия наблюдалась чаще, чем у мужчин. Влияние психического статуса на физическую активность пациентов может оказать существенное влияние на качество жизни, в связи с чем пациенты после COVID-19 требуют внимания и динамического наблюдения.

## Литература (references)

1. Комарова И.С., Мухина Н.В., Рачина С.А., Неклюдова Г.В., Мирсагатов Т.А., Дельмаева Х.С., Фан Д.В. Структурно-функциональный статус сердечно-сосудистой, дыхательной систем и психоэмоциональные нарушения у пациентов с COVID-19 на момент выписки из стационара // Профилактическая медицина 2024. – Т.27(5). – С. 60-68. [Komarova I.S., Muhina N.V., Rachina S.A., Neklyudova G.V., Mirsagatov T.A., Del'maeva H.S., Fan D.V. *Profilakticheskaya medicina*. Preventive Medicine – 2024. – V.27(5). – P. 60-68. (in Russian)]
2. Клинические рекомендации "Тревожно-фобические расстройства у взрослых (утв. Минздравом России) (legalacts.ru) (утв. Министерством здравоохранения РФ 24 августа 2021 г.) [Klinicheskie rekomendacii "Trevozhno-fobicheskie rasstrojstva u vzroslyh". Clinical recommendations "Anxiety-phobic disorders in adults" (in Russian)]
3. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» (утверждены на XVI Национальном Конгрессе терапевтов 18.11.2021). Методические Рекомендации.Pdf (Rnmot.Ru) [Metodicheskie rekomendacii «Osobennosti techeniya Long-COVID infekcii. Terapevticheskie i reabilitacionnye meropriyatiya». Methodological recommendations "Features of the course of Long-COVID infection. Therapeutic and rehabilitation measures" (in Russian)]
4. Abdullah M., Ali A., Usman M., Naz A., Qureshi J.A., Bajaber M.A., Zhang X. Post COVID-19 complications and follow up biomarkers // *Nanoscale Advances*. – 2023. – V.5(21). – P. 5705-5716.
5. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression // *Archives of General Psychiatry*. – 1961. – N.4. – P. 561-571.
6. Ceban F., Ling S., Lui LMW. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Brain Behavior and Immunity*. – 2022. – V.101. – P. 93-135
7. Deng J., Zhou F., Hou W., Silver Z., Wong C.Y., Chang O., Huang E., Zuo Q.K. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2021. – V.1486(1). – P. 90-111.
8. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *Journal of psychiatric research*. – 1975. – V.12(3). – P. 189-198.
9. Hadad R., Khoury J., Stanger C., Fisher T., Schneer S., Ben-Hayun R., Possin K., Valcour V., Aharon-Peretz J., Adir Y. Cognitive dysfunction following COVID-19 infection // *Journal of neurovirology*. – 2022. – V.28(3). – P. 430-437.
10. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // *Lancet*. – 2023. – V.401(10393). – P. e21-e33.
11. Jang J., Kim B.J., Lee C.S. et al. Association Between Depressed Mood Changes and Physical Activity Among Adolescents Post COVID-19 Pandemic. Soa--ch'ongsonyon chongsin uihak // *Journal of child & adolescent psychiatry*. – 2023. – V.34(4). – P. 242-249.
12. Katsarou M.S., Iasonidou E., Osarogue A. et al. The Greek Collaborative Long COVID Study: Non-Hospitalized and Hospitalized Patients Share Similar Symptom Patterns // *Journal of personalized medicine*. – 2022. – V. 12(6). – P. 987.
13. Li D., Liao X., Liu Z., Ma Z., Dong J., Zheng G., Zi M., Wang F., He Q., Li G., Zhang Z., Liu L. Healthy outcomes of patients with COVID-19 two years after the infection: a prospective cohort study // *Emerging microbes & infections*. – 2022. – V.11(1). – P. 2680-2688.
14. Lin J.M., Brimmer D.J., Maloney E.M., Nyarko E., Belue R., Reeves W.C. Further validation of the

- Multidimensional Fatigue Inventory in a US adult population sample // Population health metrics. – 2009. – N7. – P. 18.
15. Mattioli F., Stampatori C., Righetti F., Sala E., Tomasi C., De Palma G. Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up // Journal of neurology. – 2021. – V. 268(12). – P. 4422-4428.
16. Mazza M.G., Palladini M., Poletti S., Benedetti F. Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment // CNS Drugs. – 2022. – V.36(7). – P. 681-702.
17. Pérez Catalán I., Roig Martí .C, Fabra Juana S. et al. One-year quality of life among post-hospitalization COVID-19 patients // Frontiers in public health. – 2023. – N11. – P. 1236527.
18. Şahan E., Ünal S.M., Kırpınar İ. Can we predict who will be more anxious and depressed in the COVID-19 ward? // Journal of psychosomatic research. – 2021. – V.140. – P. 110302.
19. Smets E.M., Garssen B., Bonke B., De Haes J.C. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue // Journal of psychosomatic research. – 1995. – V.39(3). – P. 315-325.

### Информация об авторах

*Дельмаева Хедя Сайцелемовна* – врач-терапевт ГКБ им. С.С. Юдина департамента здравоохранения г. Москва. E-mail: delmaev95rus@gmail.com

*Мухина Надежда Владимировна* – доцент кафедры госпитальной терапии №2 «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. E-mail: nadin-andreeva@yandex.ru

*Комарова Ирина Севастьяновна* – доцент кафедры госпитальной терапии №2 «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России. E-mail: plaksuchka@rambler.ru

*Рачина Светлана Александровна* – профессор РАН, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапии №2 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru

*Тарыкина Елена Владимировна* – врач-терапевт, заведующая 2-м терапевтическим отделением «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы». E-mail: tarlena7474@mail.ru.

*Белова Ирина Владимировна* – студент кафедры госпитальной терапии №2, Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: belova.principal@mail.ru.

*Келигова Амина Ахмедовна* – студент кафедры госпитальной терапии №2, Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: aminakeligova@mail.ru

*Яндиева Рулана Абдулазисовна* – студент кафедры госпитальной терапии №2, Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: rulana06@mail.ru

*Сагова Амина Ахмедована* – студент кафедры госпитальной терапии №2, Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: amina\_sagova@mail.ru

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

Поступила 09.09.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 616.2

З.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3. 10 EDN: HMZZYY

**ПЕРВЫЙ ОПЫТ В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА РЕФРАЛОН**© Жельветро К.С.<sup>1</sup>, Царёва В.М.<sup>1</sup>, Коржаков И.И.<sup>2</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Смоленская областная клиническая больница, Россия, 214019, Смоленск, просп. Гагарина, 27*Резюме*

**Цель.** Рассмотреть первые клинические случаи успешного применения препарата рефралон в Смоленской областной клинической больнице для восстановления синусового ритма при персистирующей форме фибрилляции и трепетания предсердий.

**Методика.** Опрос, физикальное, клинико-лабораторное, инструментальное обследование и лечение согласно стандартам оказания медицинской помощи по профилю заболевания.

**Результаты.** Представлены два клинических примера, которые демонстрируют успешное применение препарата рефралон для восстановления синусового ритма у пациентов с персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий. Представленные клинические случаи являются первым опытом применения препарата рефралон в Смоленской областной клинической больнице.

**Заключение.** Рефралон является высокоэффективным и безопасным антиаритмическим препаратом для медикаментозной кардиоверсии у больных с персистирующей формой фибрилляции и трепетания предсердий.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, персистирующая форма, трепетание предсердий, рефралон, медикаментозная кардиоверсия

**FIRST EXPERIENCE IN THE SMOLENSK REGIONAL CLINICAL HOSPITAL OF USING THE DRUG REFRALON**Zhelvetro K.S.<sup>1</sup>, Tsareva V.M.<sup>1</sup>, Korzhakov I.I.<sup>2</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Smolensk Regional Clinical Hospital, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** To consider the first clinical cases of successful use of the drug refralon in the Smolensk Regional Clinical Hospital for the restoration of sinus rhythm in the persistent form of atrial fibrillation and flutter.

**Methods.** Survey, physical, clinical and laboratory, instrumental examination and treatment according to the standards of medical care according to the profile of the disease.

**Results.** Two clinical examples are presented that demonstrate the successful use of the drug refralon to restore sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation and flutter. The presented clinical cases are the first experience of using the drug refralon in the Smolensk Regional Clinical Hospital.

**Conclusions.** Refralon is a highly effective and safe antiarrhythmic drug for drug-induced cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation and flutter.

**Keywords:** atrial fibrillation, persistent form, atrial flutter, refralon, medical cardioversion

**Введение**

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из распространённых нарушений ритма сердца в клинической практике. Оно представляет собой хаотичное некоординированное сокращение предсердий, возникающее на фоне беспорядочной электрической активности сердца. Согласно исследованиям Global Burden of Disease Study на 2019 г., фибрилляцией/трепетанием предсердий

страдали около 60 млн человек во всём мире. ФП является лидирующей причиной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и главной причиной госпитализации, связанной с аритмией, достигая 35% всех случаев [10].

Смертность больных ФП примерно в 2-5 раз выше по сравнению с популяцией сохраняющих синусовый ритм. Ведущей причиной смертности при ФП являются тромбоэмболические осложнения (ТЭО), при этом ФП – наиболее частая причина кардиогенных тромбоэмболий. В частности, ФП является фактором риска острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), ввиду частого развития тромбоэмболий, достигающих 5% в год. Вероятность развития ОНМК у больных ФП увеличивается в 3-5 раз, составляя ежегодно около 3 млн. случаев. Пароксизмальная форма ФП увеличивает риск ОНМК в той же степени, как и персистирующая или постоянная. ФП также является фактором развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая остается одним из самых распространенных и прогностически неблагоприятных ССЗ. Присоединение постоянной формы ФП значительно отягощает течение ХСН [9].

Одной из основных задач лечения пароксизмальной и персистирующей ФП является восстановление синусового ритма. В РФ зарегистрированы следующие препараты для медикаментозной кардиоверсии: прокаинамид, пропафенон, амиодарон – является наиболее распространённым препаратом для медикаментозной кардиоверсии. В 2014 г. в Государственном реестре лекарственных средств для купирования ФП был зарегистрирован новый отечественный антиаритмический препарат III класса – рефралон. В 2020 г. препарат был включён в Национальные клинические рекомендации «Фибрилляция и трепетание предсердий» [1, 8]. Действующее вещество: 4-нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил) этил] бензаимида гидрохлорид. Так же хочется отметить электрофизиологические эффекты рефралона: это блокатор  $K^+$ -каналов, не замедляет существенно скорость проведения импульсов по проводящей системе сердца, в том числе АВ-узла, не влияет на уровень АД, увеличивает QT, подавляет выходящий ток  $K^+$ , что приводит к удлинению фаз реполяризации потенциала действия и рефрактерных периодов преимущественно предсердий. Показанием для препарата является купирование пароксизмальной и персистирующей (в том числе, длительно персистирующей) формы фибрилляции и трепетания предсердий [3]. Введение препарата рефралон должно производиться в условиях палаты интенсивной терапии с последующим наблюдением в течение 24 часов под непрерывным контролем ЭКГ для своевременного выявления возможных нежелательных явлений. До введения препарата и после введения каждой из последовательных доз препарата необходимо проводить регистрацию ЭКГ в 12-ти отведениях для контроля за ЧСС, длительностью интервалов QRS, QT, QTc. Разработанная четырехэтапная (введение 5 мкг на 1 кг массы тела) схема введения рефралона превосходит по эффективности трехэтапную (введение 10 мкг на 1 кг массы тела) схему введения препарата и позволяет восстанавливать СР большему количеству больных с использованием меньших доз препарата. Использование четырехэтапной схемы введения рефралона способствует повышению безопасности медикаментозной кардиоверсии за счёт снижения количества брадиаритмий и желудочкового аритмогенного действия в сравнении с трехэтапной схемой введения [2, 9].

На базе ФГБУ «НМИЦК им. академика Е.И. Чазова» было проведено исследование у 58 больных с пароксизмальной формой ФП/ТП, которым была проведена медикаментозная кардиоверсия амиодароном или рефралоном. Анализ эффективности показал, что группе рефралона в течение 24 ч синусовый ритм был восстановлен у 96,7% (29 из 30) пациентов, а в группе амиодарона – у 57,1% (16 из 28) пациентов. Важным аспектом превосходства рефралона над амиодароном являлась скорость восстановления синусового ритма. Время купирования ФП в группе рефралона составило в среднем 14 мин, а в группе амиодарона – 150 мин [6].

Цель исследования – рассмотреть первые клинические случаи успешного применения препарата рефралон в Смоленской областной клинической больнице для восстановления синусового ритма при персистирующей форме фибрилляции и трепетания предсердий.

## Методика

Опрос, физикальное обследование, медицинская документация двух пациентов: выписка из истории болезни ОГБУЗ СОКБ, данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

## Результаты исследования

Первый клинический случай. Пациент N 1959 г. (63 года) 16.06.2023 г. поступил в кардиологическое отделение ОГБУЗ СОКБ. На момент поступления пациент предъявлял жалобы на перебои в работе сердца, сердцебиение.

Anamnes morbi. Больным себя считает с ноября 2022 г. При прохождении плановой госпитализации в неврологическое отделение Краснинской ЦРБ при регистрации ЭКГ была выявлена фибрилляция предсердий. Следует отметить, что на представленных результатах очередной диспансеризации в мае 2022 года у больного на ЭКГ регистрировался синусовый ритм.

Пациент был консультирован кардиологом. Проводимое лечение по восстановлению синусового ритма амиодароном было неэффективно. Пациент был выписан с диагнозом: Основное: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Фон: Артериальная гипертензия 2 степени, 2 стадии, риск 3. Дислипидемия. Осложнения: ХСН 2А, 2ФК. Персистирующая форма фибрилляции предсердий

Назначена терапия: апиксабан 5 мг 2 р/д, бисопролол 1,25 мг 1 р/д, аторвастатин 20 мг 1 р/д. В апреле 2023г. пациенту было проведено ЭхоКГ исследование. Заключение: уплотнение стенок аорты, створок аортального клапана. Дилатация левого предсердия, правого желудочка. Общая сократимость сохранена, зон асинергии нет. Умеренная концентрическая ГЛЖ. Диастолическая дисфункция не определяется. Небольшая лёгочная гипертензия.

Для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения пациент был направлен в кардиологическое отделение Смоленской областной клинической больницы. На момент поступления объективные данные: состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, влажные, чистые, t 36,5 С, в лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет, тоны сердца аритмичные, приглушены, АД 130/80 мм рт.ст., пульс 88/мин., живот обычной формы, мягкий, безболезненный, стул и мочеиспускание без особенностей, отёков нет.

Результаты лабораторных методов обследования: Общий анализ крови (ОАК) от 19.06.23: лимфоцитоз 46,7% (N19,0-37,0%), СОЭ 7; биохимический анализ крови (БхАК) от 19.06.23: общий билирубин 22,7 мкмоль/л (N 6,8-20,5), прямой билирубин 10,8 мкмоль/л (N 1,7-4,5), холестерин 5,3 ммоль/л (N 3,6-5,2); общий анализ мочи (ОАМ) от 19.06.23: цвет жёлтый, pH 5,5, плотность >1030; коагулограмма от 19.06.23: АЧТВ 32,40 с (N 20,00-30,00).

Результаты диагностических методов исследований: ЭКГ от 19.06.23: Нормоформа фибрилляции предсердий с ЧЖС 80/мин. ЭОС отклонена влево. Гипертрофия левого желудочка с начинающейся перегрузкой.

Рентгенограмма органов грудной клетки от 20.06.23: лёгочный рисунок деформирован за счёт интерстициального компонента. Лёгочные поля без видимых очаговых и инфильтративных теней. Корни склерозированы, малоструктурны. Синусы свободны. Сердце расширено за счёт правых и левых отделов.

УЗИ щитовидной железы от 20.06.23: без видимых структурных изменений.

ЭхоКГ от 20.06.23: ложная хорда ЛЖ. Уплотнение стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов. Дилатация обоих предсердий и полости правого желудочка. Глобальная сократимость миокарда левого желудочка сохранена. Сегментарная сократимость миокарда левого желудочка не нарушена. Небольшая концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка. Умеренная митральная (1-2 ст.), небольшие трикуспидальная (1 ст.), лёгочная (1ст.) и аортальная (1ст.) регургитация.

Поставлен диагноз. Основное: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Фон: Артериальная гипертензия, 2 степени, 2 стадии, контролируемая, риск 3 (высокий). Осложнения: НК 1. Персистирующая форма фибрилляции предсердий.

Учитывая анамнез, объективные данные, результаты дополнительных методов обследования было принято решение о восстановлении синусового ритма с помощью антиаритмического препарата рефралон с использованием четырехэтапной схемы его введения. 21.06.23 в условиях реанимационного отделения пациенту в течение 2 мин. в/в болюсно было введено 400 мкг рефралона, разведённого на 20,0 мл физ. раствора. Через 15 минут после введения первой дозы препарата была выполнена регистрация ЭКГ (рис.1). В связи с отсутствием эффекта пациенту было повторно введено 400 мкг рефралона в течение 2 мин. Через 15 минут вновь зарегистрирована ЭКГ (рис.2). Как видно на представленной ЭКГ у пациента по - прежнему регистрировалась ФП.

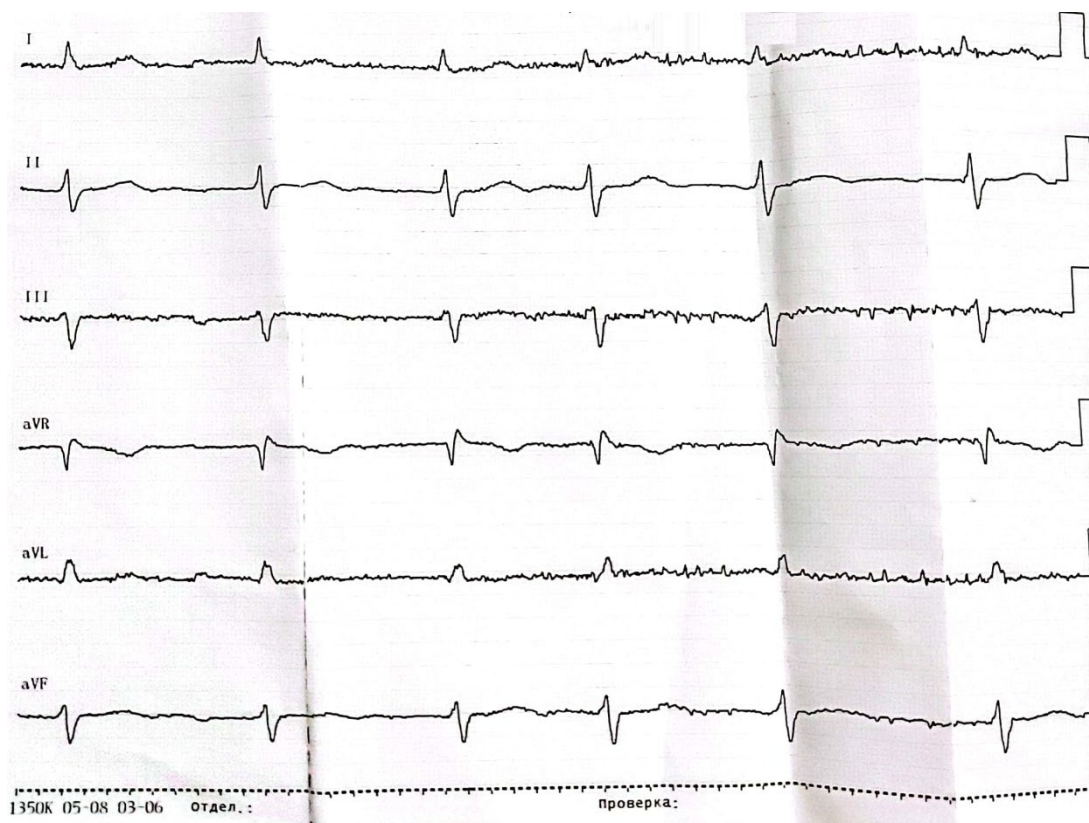


Рис. 1. ЭКГ пациента через 15 минут после введения первой дозы рефралона

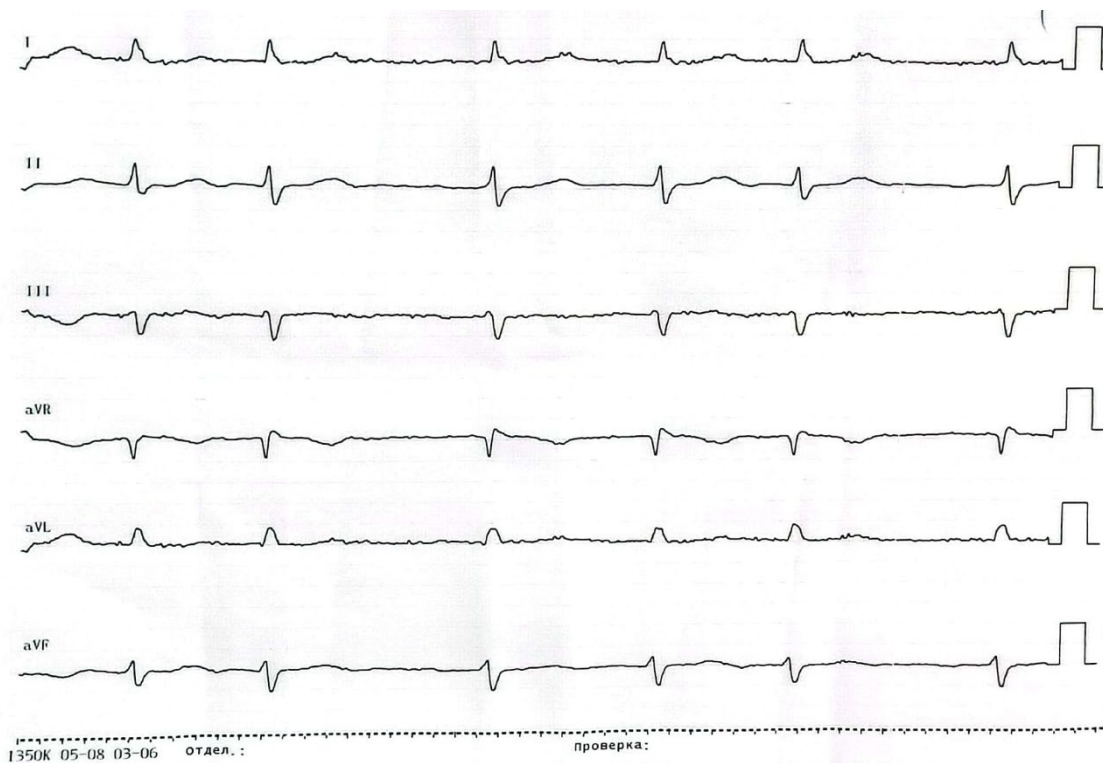


Рис. 2. ЭКГ пациента через 15 минут после введения второй дозы рефралона

Введение препарата необходимо прекратить на любом из этапов в случае: восстановления синусового ритма, урежения ЧСС <50 уд/мин; увеличения длительности интервала QT >500 мс; развития проаритмических эффектов.

Так как у больного отсутствовали критерии для прекращения введения препарата, спустя 15 мин. было введено ещё 800 мкг рефралона. Через 4 мин. после введения третьей дозы препарата у пациента восстановился синусовый ритм с ЧСС 60 уд/мин. Результаты ЭКГ представлены на рис. 3.

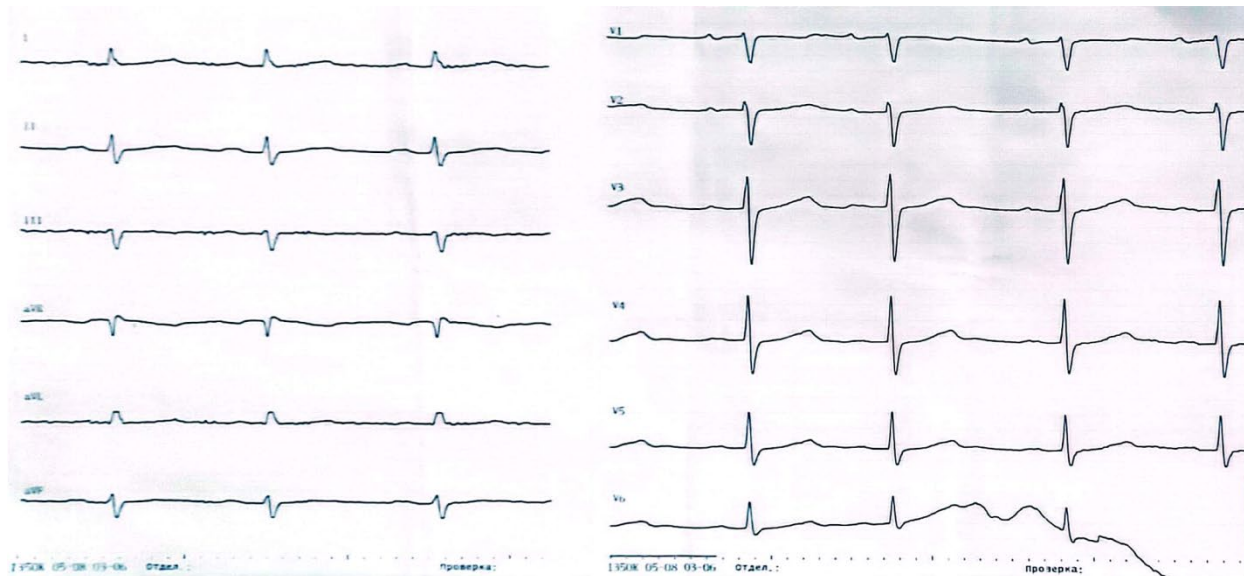


Рис. 3. ЭКГ пациента через 15 минут после введения третьей дозы рефралона

Во время всего введения пациент был стабилен. Жалоб не предъявлял. 21.06.23 после 6-ти часового наблюдения в условиях реанимационного отделения пациент был переведён в отделение общей кардиологии. Дальнейшее динамическое наблюдение за пациентом под контролем ЭКГ в течение суток также не выявило нежелательных явлений антиаритмической терапии рефралоном.

Пациент выписался в удовлетворительном состоянии. Заключительный клинический диагноз: Основное: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Фон: Артериальная гипертензия, 2 степени, 2 стадии, контролируемая, риск 3 (высокий). Гипертрофия миокарда левого желудочка. Дислипидемия. Осложнения: НК 1. Персистирующая форма фибрилляции предсердий, по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 2 балла. Медикаментозное (Рефралон) восстановление синусового ритма 21.06.2023 г. Митральная недостаточность I-II степени. АВ-блокада 1 ст. Для предупреждения рецидивов ФП пациенту была назначена терапия антиаритмическим препаратом I C класса: аллапинин 25 мг по ½ таб. 3 р/д с последующим контролем ЭКГ и коррекцией дозы.

Второй клинический случай. Пациент М. 1959 г. (64 года) 01.04.2024 г. поступил в кардиологическое отделение ОГБУЗ СОКБ. На момент поступления пациент предъявлял жалобы на слабость, головокружение, учащённый пульс до 120 уд/мин, периодическую потливость.

Anamnes morbi. Больным себя считает с марта 2024г, когда после проведения первой процедуры амплипульс-терапии (СМТ) на шейно-грудном отделе позвоночника у пациента появилось сердцебиение. Было выполнено ЭКГ исследование, где была зарегистрировано трепетание предсердий. Пациент был госпитализирован в Рославльскую ЦРБ. Проведённая терапия амиодароном по восстановлению синусового ритма была безуспешна.

Пациент выписался с диагнозом: Основное: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Фон: Артериальная гипертензия 2 степени, 3 стадии, риск 4. Сахарный диабет 2 тип. Осложнения: трепетание предсердий, впервые возникшее, не купирующееся с 15.03.2024. Рекомендована терапия: апиксабан 5 мг 2 р/д, омепразол 20 мг 2 р/д, бисопролол 5 мг 1 р/д, периндоприл 5 мг 1р/д, метформин 1000 мг 2 р/д, дапаглифлозин 10 мг 1 р/д, аторвастатин 20 мг 1 р/д.

Пациент был направлен в кардиологическое отделение Смоленской областной клинической больницы для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения. На момент поступления объективные данные: состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, сухие, чистые, t 36,6 С, в лёгких дыхание везикулярное, хрипов нет, тоны сердца аритмичные,

приглушены, АД 120/75 мм рт.ст., пульс 111/мин., живот обычной формы, мягкий, безболезненный, стул и мочеиспускание без особенностей, отёков нет.

Результаты лабораторных методов обследования: ОАК от 02.04.24: без особенностей; БхАК от 02.04.24: глюкоза - 8,3 ммоль/л (N 3,5-6,4), мочевины - 8,3 ммоль/л (N 2,9-8,3), креатинин - 127 мкмоль/л (N 39-111), натрий - 135,4 ммоль/л (N 136,0-146,0), хлориды - 113,3 (N 96,0-111,0); ОАМ от 02.04.24: цвет жёлтый, рН 5,5, плотность - 1025, глюкоза - 28 ммоль/л, кетоны±моль/л; коагулограмма от 02.04.234: протромбиновое время 11,40 с (N 9,40-11,30).

Результаты диагностических методов исследований: ЭКГ от 02.04.24: Трепетание предсердий, не регулярная форма со средней ЧЖС 100/мин. Нарушение внутрижелудочковой проводимости по правой ножке пучка Гиса. Гипертрофия левого желудочка.

ЭхоКГ сердца от 03.04.24: Уплотнение стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов. Дилатация левого предсердия. Глобальная сократимость миокарда левого желудочка сохранена. Сегментарная сократимость миокарда левого желудочка не нарушена. Умеренная гипертрофия миокарда левого желудочка с нарушением его диастолической функции по I типу (нарушение расслабления). Небольшие митральная (1-2 ст.), трикуспидальная (1 ст.), лёгочная (1ст.) регургитация. ЭФГДС от 04.04.24: хронический гастрит.

УЗИ щитовидной железы от 05.04.24: эхо-признаки узловых образований обеих долей щитовидной железы. УЗИ почек от 05.04.24: уз-признаки увеличения обеих почек, кист правой почки. УЗИ БЦА от 05.04.24: эхо-признаки нестенозирующего атеросклероза и макроангиопатии экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий. Непрямолинейность хода позвоночных артерий в канале поперечных отростков шейных позвонков. Чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца от 08.04.24: дополнительных патологических образований в полостях сердца не выявлено.

Поставлен диагноз. Основное: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Фон: Артериальная гипертензия, 2 степени, 2 стадии, контролируемая, риск 3 (высокий). Сахарный диабет 2 тип. Дислипидемия. Осложнение: НК 2А. Персистирующая форма трепетания предсердий. Сопутствующее: Атеросклероз брахиоцефальных артерий в экстракраниальном отделе.

Учитывая анамнез, объективные данные, результаты дополнительных методов обследования было принято решение о восстановлении синусового ритма с помощью антиаритмического препарата рефралон с использованием четырехэтапной схемы его введения. 10.04.24 в условиях реанимационного отделения пациенту в течение 3 мин. в/в болюсно было введено 480 мкг рефралона, разведённого на 20,0 мл физ. раствора. Через 15 минут после введения первой дозы препарата была выполнена регистрация ЭКГ - сохраняется трепетание предсердий (рис. 4).

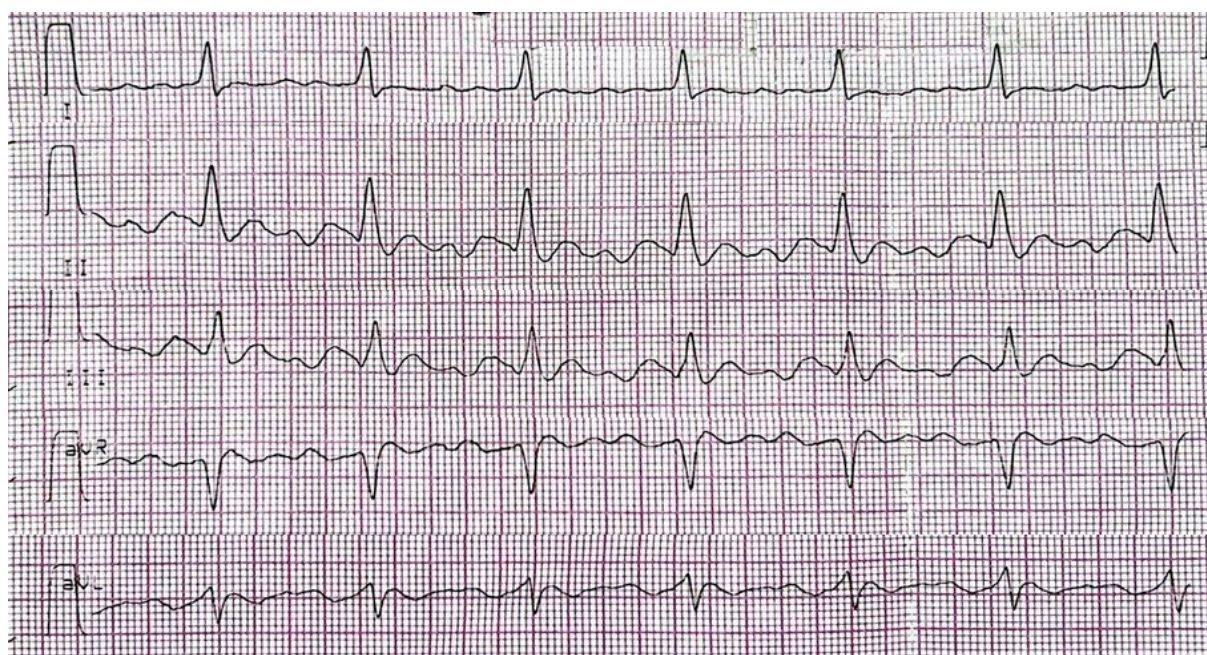


Рис. 4. ЭКГ пациента через 15 минут после введения первой дозы рефралона



В связи с отсутствием эффекта пациенту было повторно введено 480 мкг рефралона в течение 3 мин. Через 15 минут вновь зарегистрирована ЭКГ. По-прежнему синусовый ритм не восстановился (рис. 5).

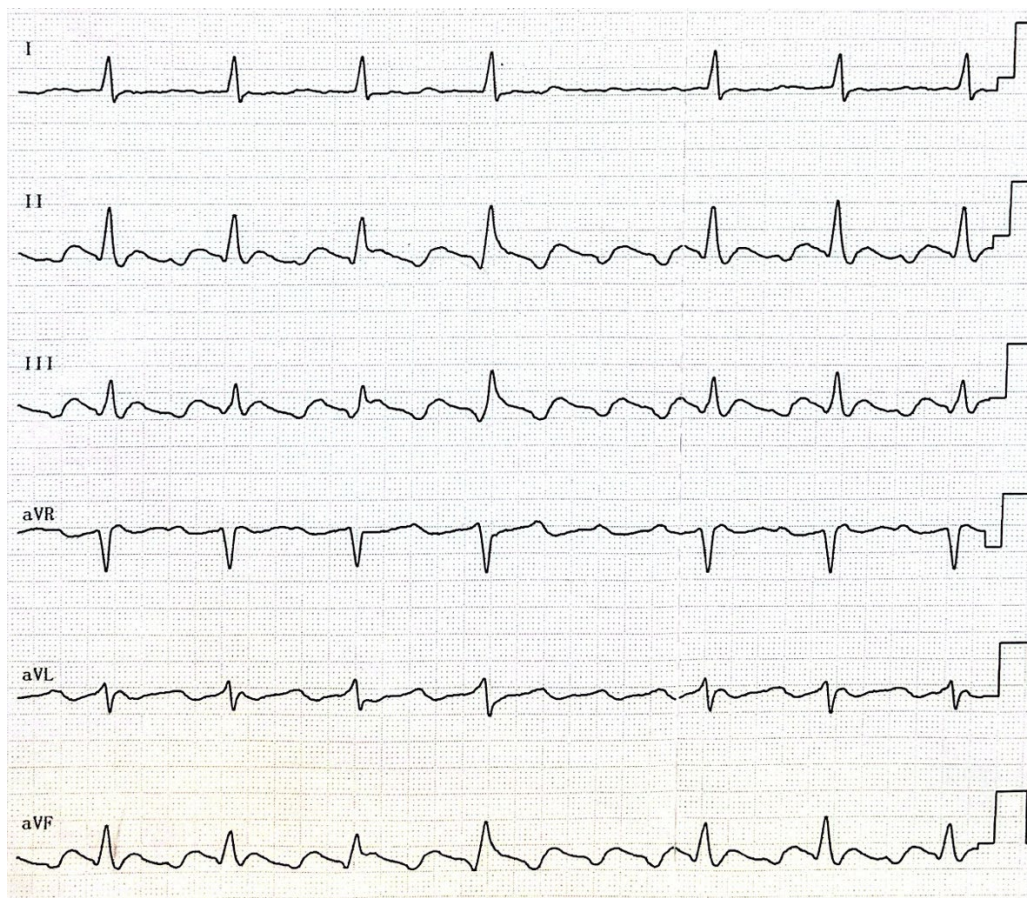


Рис. 5. ЭКГ пациента через 15 минут после введения второй дозы рефралона

После введения третьей дозы препарата – 960 мкг через 15 минут на ЭКГ был зарегистрирован синусовый ритм (рис.6).

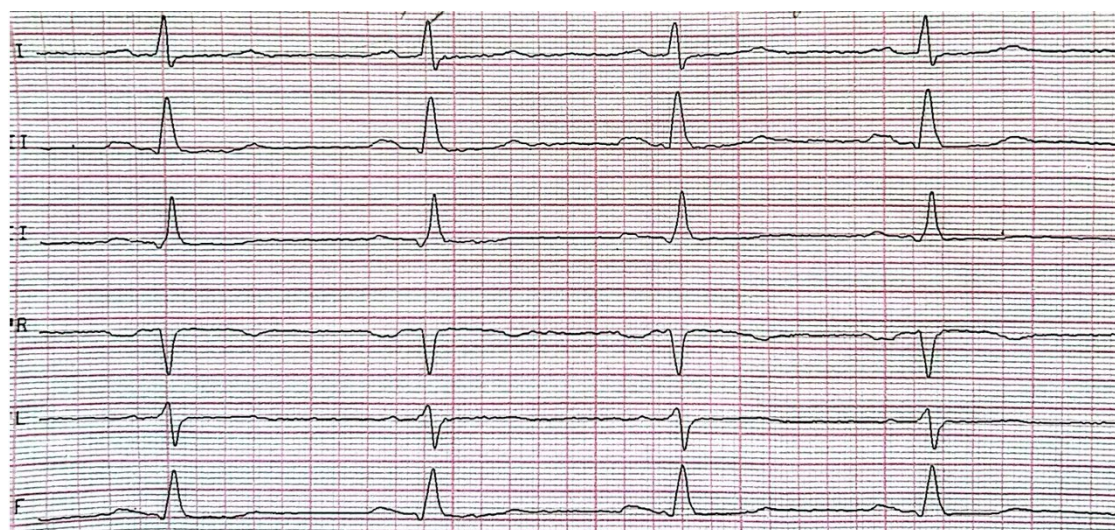


Рис. 6. ЭКГ пациента через 15 минут после введения третьей дозы рефралона

Во время всего введения пациент был гемодинамически стабилен. Жалоб не предъявлял.

11.04.24 после 6-ти часового наблюдения в условиях реанимационного отделения пациент был переведён в отделение общей кардиологии. Дальнейшее динамическое наблюдение за пациентом под контролем ЭКГ в течение суток также не выявило нежелательных явлений антиаритмической терапии рефраломом. Пациент выписался в удовлетворительном состоянии. Заключительный клинический диагноз:

Основное: ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Фон: Артериальная гипертензия, 2 степени, 2 стадии, контролируемая, риск 3 (высокий). Гипертрофия миокарда левого желудочка. Дислипидемия. Осложнения: НК 2А. Персистирующая форма фибрилляции предсердий, по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 4 балла. Медикаментозное (Рефралон) восстановление синусового ритма 10.04.2024 г. Митральная недостаточность I-II степени. Сопутствующее: Атеросклероз брахиоцефальных артерий в экстракраниальном отделе.

### Обсуждение результатов исследования

В современном мире наблюдается увеличение числа больных с ФП и не всегда эффективно восстановление СР всеми известными способами. Для решения этого вопроса был изобретен новый препарат, который уже показал свою высокую эффективность и безопасность. Институтом клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова были представлены два случая применения препарата рефралон с целью восстановления синусового ритма у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий в госпитальном периоде после баллонной криоабляции легочных вен и неэффективных попытках электрической кардиоверсии [3].

По данным Оренбургской областной клинической больницы были проанализированы 16 историй болезней. Восстановление синусового ритма после первого этапа введения рефралона в дозе 10 мкг/кг достигнуто у 8 пациентов, после второго этапа введения (суммарная доза 20 мкг/кг) – у 5 пациентов и после третьего этапа (суммарная доза 30 мкг/кг) – у 2 пациентов. У одного пациента не было достигнуто восстановление синусового ритма после введения третьего болюса. Из 15 больных с восстановленным синусовым ритмом у трёх произошёл рецидив ФП. У одного из больных с успешной кардиоверсией восстановление синусового ритма произошло на следующие сутки. Эффективность кардиоверсии рефраломом составила у больных с ФП 71,4%, а с ТП – 100%. Нежелательных побочных действий рефралона у пациентов выявлено не было [2].

В ОБУЗ «Кардиологический диспансер» г. Иваново в исследование были включены 7 пациентов. У всех пациентов после кардиоверсии «рефраломом» произошло восстановление СР, в том числе у 4 человек (57,1%) после внутривенного введения первой дозы, у 1 (14,3%) – после второй дозы, у 2 (28,6%) – после третьей дозы препарата. У 5 из 7 пациентов никаких осложнений на фоне процедуры не наблюдалось. Введение «рефралона» сопровождалось увеличением интервала QT в среднем на 20% от исходного (с 374,7±33,2 до 448,3±53,7 мс), максимально – до 520 мс (после введения третьей дозы препарата) [5].

Представленные нами клинические примеры объединяет наличие у пациентов персистирующей формы фибрилляции и трепетания предсердий, которые возникли на фоне ИБС и АГ. Оба клинических случая свидетельствуют о неэффективности применения амиодарона при восстановлении ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции-трепетания предсердий. У обоих пациентов применение рефралона было эффективным и безопасным.

### Заключение

Представленные клинические случаи являются первым опытом успешного применения препарата рефралон в г. Смоленске. Рефралон позволил восстановить синусовый ритм у всех пациентов с неэффективной медикаментозной кардиоверсией амиодароном. Они демонстрируют, что рефралон высокоэффективен в восстановлении синусового ритма при персистирующей форме фибрилляции и трепетания предсердий. Восстановление синусового ритма происходит после введения наименьших доз препарата. Фармакологическая кардиоверсия препаратом рефралон (четырёхэтапная схема введения) является хорошей альтернативой электрической кардиоверсии.

**Литература (references)**

1. Буланова Н.А., Ста-жадзе Л.Л., Алексеева Л.А., и др. Распространенность фибрилляции предсердий у больных, наблюдаемых в условиях поликлиники // Кардиология. – 2011. – №51(12). – С. 29-35. [Bulanova N.A., Sta-zhadze L.L., Alekseeva L.A., i dr. *Kardiologija*. Cardiology. – 2011. – N51(12). – P. 29-35. (in Russian)]
2. Голицын С.П., Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2019. – №4. – С. 4-85. [Golicyn S.P., Panchenko E.P., Kropacheva E.S. *Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal*. Eurasian Cardiology Journal. – 2019. – N4. – P. 4-85. (in Russian)]
3. Дзаурова Х.М., Миронов Н.Ю., Юричева Ю.А., Владзяновский В.В., Гаглоева Д.А., Лайович Л.Ю., Малкина Т.А., Зинченко Л.В., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Эффективность и безопасность модифицированного протокола кардиоверсии фибрилляции предсердий с использованием отечественного антиаритмического препарата Рефралон. Первые результаты клинического применения // Кардиологический вестник. – 2021. – №16 (1). – С. 49-55. [Dzaurova H.M., Mironov N.Ju., Juricheva Ju.A., Vlodzjanovskij V.V., Gagloeva D.A., Lajovich L.Ju., Malkina T.A., Zinchenko L.V., Sokolov S.F., Golicyn S.P. *Kardiologicheskij vestnik*. Cardiac Bulletin. – 2021. – N16 (1). – P. 49-55. (in Russian)]
4. Козлова Л.К., Соколова Н.В., Сивкова А.В., Камышанова А.Е., Абрамова О.Ю., Кучма Г.Б., Турмухамбетова Б.Т., Никонова Е.Н. Опыт медикаментозной кардиоверсии рефралоном при персистирующей форме фибрилляции и трепетания предсердий, по данным Оренбургской областной клинической больницы // Вестник аритмологии. – 2021. – №28(3). – С. 13-20. [Kozlova L.K., Sokolova N.V., Sivkova A.V., Kamyschanova A.E., Abramova O.Ju., Kuchma G.B., Turmuhambetova B.T., Nikonova E.N. *Vestnik aritmologii*. Bulletin of arrhythmology. – 2021. – N28(3). – P. 13-20. (in Russian)]
5. Майков Е. Б. Антиаритмические препараты III класса Нибентан и Ниферидил: электрофизиологические эффекты, механизмы антиаритмического действия и антиаритмическая эффективность у больных с наджелудочковыми тахикардиями: Дис. ... док. мед. наук. - Москва, 2014 г. – 203 с. [Majkov E. B. *Antiaritmicheskie preparaty III klassa Nibentan i Niferidil: jelektrofiziologicheskie jeffekty, mehanizmy antiaritmicheskogo dejstvija i antiaritmicheskaja jeffektivnost' u bol'nyh s nadzheludochkovymi tahiaritmijami* (doctoral dis.). Class III antiarrhythmic drugs Nibentan and Niferidil: electrophysiological effects, mechanisms of antiarrhythmic action and antiarrhythmic efficacy in patients with supraventricular tachyarrhythmias (Doctoral Thesis). – Moscow, 2014. – 203 p. (in Russian)]
6. Миронов Н.Ю., Владзяновский В.В., Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П., Розенштраух Л.В., Чазов Е.И. Проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности электрической и медикаментозной кардиоверсии при персистирующей фибрилляции предсердий. Часть 1: Методология исследования и оценка эффективности // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – №14 (5). – С. 664-669. [Mironov N.Ju., Vlodzjanovskij V.V., Juricheva Ju.A., Sokolov S.F., Golicyn S.P., Rozenshtrauh L.V., Chazov E.I. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. Rational pharmacotherapy in cardiology. – 2018. – N14(5). – P. 664-669. (in Russian)]
7. Муромкина А.В., Бобров Ю.В., Рачкова С.А. Опыт применения антиаритмического препарата «рефралон» при персистирующей форме фибрилляции предсердий // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2022. – С. 66-68. [Muromkina A.V., Bobrov Ju.V., Rachkova S.A. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. – 2022. – P. 66-68. (in Russian)]
8. Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Сулимов В.А., Рзаев Ф.Г., Горев М.В., Нардая Ш.Г., Шпектор А.В., Голицын С.П., Попов С.В., Шубик Ю.В., Яшин С.М., Михайлов Е.Н., Покушалов Е.А., Гиляров М.Ю., Лебедев Д.С., Андреев Д.А., Баталов Р.Е., Пиданов О.Ю., Медведев М.М., Новикова Н.А., Обрезан А.Г., Панченко Е.П., Свешников А.В., Шахматова О.О., Явелов И.С. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий // Евразийский кардиологический журнал. – 2019. – №4. – С. 37-40. [Revishvili A.Sh., Shljahto E.V., Sulimov V.A., Rzaev F.G., Gorev M.V., Nardaja Sh.G., Shpektor A.V., Golicyn S.P., Popov S.V., Shubik Ju.V., Jashin S.M., Mihajlov E.N., Pokushalov E.A., Giljarov M.Ju., Lebedev D.S., Andreev D.A., Batalov R.E., Pidanov O.Ju., Medvedev M.M., Novikova N.A., Obrezan A.G., Panchenko E.P., Sveshnikov A.V., Shahmatova O.O., Javelov I.S. *Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal*. Eurasian Cardiology Journal. – 2019. – N4. – P. 37-40. (in Russian)]
9. Сулимов В.А., Голицын С.П., Благова О.В., Недоступ А.В. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА И АССХ // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – №7(4). – С. 84. [Sulimov V.A., Golicyn S.P., Blagova O.V., Nedostup A.V. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. Rational pharmacotherapy in cardiology. – 2011. – N7 (4). – P. 84. (in Russian)]
10. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study // *Circulation*. – 2014. – N129(8). – P. 37-47.

**Информация об авторах**

*Жельветро Кристина Сергеевна* – ординатор кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kzelvetro@gmail.com

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

*Коржаков Иван Игоревич* – кандидат медицинских наук, заведующий кардиологическим отделением ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: vanyakor@mail.ru

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

Поступила	16.06.2024
Принята к печати	20.09.2024

УДК 616.1/8-002.2:615.24:615.281

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.11 EDN: IFACCP

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВАРФАРИНА С ЛЕВОФЛОКСАЦИНОМ У ПАЦИЕНТКИ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

© Сулейманова С.В., Байгишиева А.А., Каримова А.М., Маммаев С.Н.

*Дагестанский государственный медицинский университет, Россия, Махачкала, 1367000, пл. Ленина, 1**Резюме*

**Цель.** Продемонстрировать случай взаимодействия варфарина с левофлоксацином у пациентки с коморбидной патологией.

**Методика.** Пациентка Ч., 70 лет находилась в кардиологическом отделении ГБУ РД «Республиканской клинической больницы имени А.В. Вишневого». Проведены опрос, физикальное обследование и лабораторные и инструментальные исследования.

**Результаты.** Клинический случай взаимодействия варфарина с левофлоксацином у пациентки 70 лет с коморбидной патологией. Клинический диагноз: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения III ФК. Синдром слабости синусового узла. Фибрилляции предсердий, пароксизмальная форма. Гипертоническая болезнь III стадии. Артериальная гипертензия 2 степени. Риск сердечно-сосудистых осложнений IV (очень высокий). Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (65%) I ст, II ФК по NYHA. Состояние после протезирования митрального клапана механическим протезом Мединж №29, ушивание ушка левого предсердия от 20.11.2018 г. Имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора Medtronic Adapta, режим стимуляции DDD = AA1. Видеоторакоскопическая (VATS) атипичная резекция нижней доли правого легкого, биопсия диафрагмы и средостения от 22.08.23 г. Внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония средней степени тяжести. Дыхательная недостаточность II ст. Рак верхней доли правого легкого с ателектазом верхней доли. MTS в правую плевральную полость с опухолевым плевритом 4 степени 2 клинической группы. T3N2M1. Железodefицитная анемия легкой степени. Проведенная терапия: варфарин 3,75 мг 1 р/д, омега-3 20 мг 2 р/д, амиодарон 200 мг 1 р/д, бисопролол 2,5 мг 1 р/д, азилсартан 20 мг 1 р/д, верошпирон 25 мг 1 р/д, фуросемид 20 мг 1 р/д в течение трех дней, затем переведена на торасемид 10 мг 1 р/д, диакарб 250 мг 1 р/д 1 день, АЦЦ Лонг 600 мг 1 р/д, сорбифер дурулес 100 мг 2 р/д, бифидин 1 капсула 1 р/д, свежезамороженная плазма, левофлоксацин 500 мг 2 р/д в/в капельно. На третьи сутки терапии варфарин отменен в связи с появлением геморрагического синдрома и увеличением уровня МНО до 8,4. На четвертые сутки проведена замена левофлоксацина на меропенем 1г 3 р/д в/в капельно с положительной динамикой.

**Заключение.** Данный клинический случай демонстрирует возможность лекарственного взаимодействия антагониста витамина К варфарина и фторхинолона левофлоксацина и необходимость тщательного мониторинга МНО у пациентов с коморбидной патологией.

*Ключевые слова:* варфарин, левофлоксацин, коморбидность, межлекарственные взаимодействия, МНО, клинический случай

**CLINICAL CASE OF INTERACTION OF WARFARIN WITH LEVOFLOXACIN IN A PATIENT WITH COMORBID PATHOLOGY**

© Suleymanova S.V., Baigishieva A.A., Karimova A.M., Mamaev S.N.

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

**Objective.** To demonstrate a case of interaction between warfarin and levofloxacin in a comorbid patient.

**Methods.** Patient Ch., 70 years old, was admitted to the cardiology department of the SBI of the Republic of Dagestan "Republican Clinical Hospital named after A.V. Vishnevsky". A survey, physical examination, and laboratory and instrumental studies were conducted.

**Results.** A clinical case of the interaction of warfarin with levofloxacin in a 70-year-old patient with comorbid pathology is presented. Clinical diagnosis: coronary heart disease; angina pectoris of tension III

FC; sinus node weakness syndrome; paroxysmal form of atrial fibrillation; hypertension of the III stage; arterial hypertension of the 2nd degree; risk of cardiovascular complications IV; chronic heart failure I st, II FC according to NYHA; condition after mitral valve replacement with mechanical prosthesis Medinj No.29; suturing of the auricle of the left atrium from 11/20/2018 Implantation of a two-chamber pacemaker Medtronic Adapta, stimulation mode DDD = AAI; Videothoracoscopic (VATS) atypical resection of the lower lobe of the right lung; biopsy of the diaphragm and mediastinum from 08/22.23; community-acquired right-sided lower lobe pneumonia of moderate severity, respiratory failure 1st.; cancer of the upper lobe of the right lung with atelectasis of the upper lobe; MTS into the right pleural cavity with tumorous pleurisy of the 4th degree of the 2nd clinical group; T3N2M1; mild iron deficiency anemia. Prescriptions: warfarin 3.75 mg p/day, omeprazole 20 mg 2 p/day, amiodarone 200 mg 1 p/day, bisoprolol 2.5 mg 1 p/day, azilsartan 20 mg 1 p/day, veroshpiron 25 mg p/day, furosemide 20 mg for three days, then transferred to torasemide 10 mg p/day, diacarb 250 mg 1 p/day 1 day, ACC long 600 mg 1 p/day, sorbifer 100 mg 2 p/day, bificin 1 capsule 1 p/day, freshly frozen plasma, levofloxacin 500 mg 2 times intravenous drip p/day. On the 2nd day of therapy, it was canceled due to an increase in INR levels to 8.4. From 09/15/2023, levofloxacin was replaced with meropenem 1g 3 r/d intravenously, with positive dynamics.

**Conclusion.** This clinical case demonstrates the possibility of drug interaction between vitamin K antagonist warfarin and fluoroquinolone levofloxacin and the need for careful monitoring of INR in patients with comorbid pathology.

*Keywords:* warfarin, levofloxacin; comorbidity, drug interactions, INR, clinical case

## Введение

Одной из наиболее частых причин развития нежелательных эффектов комбинированной терапии являются межлекарственные взаимодействия [6]. Взаимодействие варфарина с лекарственными препаратами является одной из частых проблем в клинической практике врача. Антагонист витамина К (варфарин) известен своей переменной зависимостью «доза-эффект», узким терапевтическим диапазоном, потенциальным риском кровотечения и возможностью многочисленных лекарственных и пищевых взаимодействий [8, 11].

В основе частых нежелательных взаимодействий препарата лежит его метаболизм, опосредованный изоферментами цитохрома P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C18, CYP1A2 и CYP3A4). Основным катализатором метаболизма для S-энантиомера является фермент CYP2C9, а для R-энантиомера CYP1A2 и CYP3A4 [1].

Левифлоксацин является одним из наиболее часто назначаемых в клинической практике антибиотиков из группы фторхинолонов и эффективен против грамположительных, грамотрицательных и атипичных бактерий [15]. Взаимодействие варфарина со фторхинолонами происходит на фармакокинетическом уровне, а точнее на уровне метаболизма. Фторхинолоны являются ингибиторами цитохрома CYP1A2, что приводит к нарушению метаболизма варфарина и увеличению его концентрации, в следствии чего, повышается риск развития кровотечения, особенно у лиц пожилого возраста [2].

Цель исследования – описать случай повышения МНО в результате межлекарственного взаимодействия варфарина и левифлоксацина.

## Методика

Пациентка Ч., 70 лет поступила в кардиологическое отделение Государственного бюджетного учреждения Республики Дагестан «Республиканскую клиническую больницу» (ГБУ РД РКБ) имени А.В. Вишневого». Были проведены опрос, физикальное обследование, лабораторные и инструментальные исследования: общий и биохимический анализ крови, кровь на качественный тропонин и сывороточное железо, коагулограмма, общий анализ мочи, электрокардиография (ЭКГ), мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки (МСКТ ОГК), эхокардиография (ЭхоКГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) плевральных полостей, рентгенография ОГК и плевральная пункция.

## Описание клинического случая

Пациентка Ч., 70 лет находилась на стационарном лечении в отделении кардиологии ГБУ РД «РКБ имени А.В. Вишневого» с 12.09.2023 г. по 22.09.2023 г. Жалобы при поступлении: на давящие боли в левой половине грудной клетки с иррадиацией в левую руку, возникающие при подъеме по лестнице на 1 этаж, купирующиеся покоем или приемом 1 таблетки нитроглицерина. Одышку при минимальной физической нагрузке, выраженную слабость, кашель с трудноотделяемой мокротой, повышение температуры тела до 38,5°C. Из анамнеза известно, что пациентка длительно страдает артериальной гипертензией (АГ), максимальные цифры артериального давления (АД) 150/100 мм рт.ст. В 2018 г. была впервые выявлена недостаточность митрального клапана (МК) с регургитацией 3 степени и пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП). 20.11.2018г. в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Ставропольского края «Пятигорском краевом специализированном кардиохирургическом центре» проведена операция: протезирование МК механическим протезом Мединж №29 и ушивание ушка ЛП. В феврале 2021 г. была обследована в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) Сердечно-сосудистой хирургии (ССХ) имени А.Н. Бакулева, 01.03.21г проведено электрофизиологическое исследование сердца, в результате которого выявлены синдром слабости синусового узла (СССУ) и пароксизмальная форма ФП. 03.03.21г в НМИЦ ССХ имени А.Н. Бакулева была выполнена операция: имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора (ЭКС) Medtronic Adapta. В последующем неоднократно находилась на стационарном лечении. Регулярно принимала варфарин 3,75 мг под контролем МНО, амиодарон 200 мг и бисопролол 5 мг в сутки.

В августе 2023 г. в связи с нарастающей одышкой и слабостью была направлена на МСКТ ОГК, где обнаружили признаки рака легких, в связи с чем была дообследована и в плановом порядке направлена для оперативного вмешательства в торакальное отделение ГБУ РД «РКБ имени А.В. Вишневого», где был выставлен диагноз: Рак верхней доли правого легкого с ателектазом верхней доли. MTS в правую плевральную полость с туморозным плевритом 4 ст. 2 Клиническая группа. T3N2M1. 22.08.23 г. проведена видеоторакоскопическая (VATS) атипичная резекция нижней доли правого легкого, биопсия диафрагмы и средостения. Ухудшение состояния в начале сентября: стала отмечать нарастание одышки, слабость, появились отеки на стопах. В связи с чем, самостоятельно обратилась в приемно-диагностическое отделение ГБУ РД «РКБ имени А.В. Вишневого», и была госпитализирована в кардиологическое отделение.

Росла и развивалась соответственно возрасту. Туберкулез и вирусный гепатит отрицает. Аллергологический анамнез и наследственность неотягощены. Вредные привычки отрицает. Данные объективного осмотра: состояние больной средней степени тяжести. Сознание ясное. Положение в постели вынужденное, ортопноэ. ИМТ – 29 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски. Лимфатические узлы не увеличены. Отеки стоп. Температура 38°C.

Органы дыхания: грудная клетка цилиндрической формы, аускультативно в легких справа в нижних отделах ослабленное везикулярное дыхание, хрипов нет. Перкуторно-притупление легочного звука справа в нижних отделах. Тахипноэ, число дыхательных движений – 28 в минуту. Сатурация SpO<sub>2</sub> 93%. Органы кровообращения: область сердца – постторакотомический рубец по срединной линии грудной клетки. Верхушечный толчок в 5 межреберье по среднеключичной линии. Перкуторно: границы относительной тупости сердца левая – кнутри от левой срединно-ключичной линии, правая – по правому краю грудины, верхняя в 3 межреберье. Аускультативно: тоны приглушены, ритм правильный, мелодия протеза. Число сердечных сокращений – 75 уд. в мин. АД на правой руке – 110/70 мм рт.ст. АД на левой руке – 110/70 мм рт.ст. Шейные вены не набухшие. Органы пищеварения и мочеполовой системы: без особенностей.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований: в день поступления 12.09.2023 г. в общем анализе крови (табл.1) отмечался нейтрофильный лейкоцитоз (лейкоциты – 9,9×10<sup>9</sup>/л, нейтрофилы – 85%), снижение уровня гемоглобина до 97 г/л, ускорение СОЭ до 63 мм/ч. В общем анализе мочи (табл. 2) отклонений выявлено не было. В биохимическом анализе крови (табл. 4) отмечалось увеличение СРБ до 247 мг/л. В коагулограмме (табл. 5) МНО – 1,7 на фоне продолжающегося приема варфарина. Сывороточное железо от 14.09.23 снижено до 4,2 мкмоль/л (норма 6-28 мкмоль/л). Д-димер от 14.09.23 повышен и составляет 1,4 мг/л (норма до 0,5 мг/л). Тропониновый тест от 12.09.23 отрицательный. Скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕПІ) составила 98 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Таблица 1. Клинический анализ крови

Дата	Нб* г/л (110 - 160)	ЦП* (0,8- 1,2)	Э* 10 <sup>12</sup> /л (3,5- 5,5)	Л* 10 <sup>9</sup> /л (4,0- 9,0)	С* % (50- 70)	П* % (1-5)	Лим.* 10 <sup>9</sup> /л (0,8- 4,0)	Эоз,* 10 <sup>9</sup> /л (0,02- 0,5)	М* % (3,0- 12)	Т* 10 <sup>9</sup> /л (100- 400)	Б* 10 <sup>9</sup> /л (0,00- 0,10)	СОЭ* мм/ч (2-16)
12.09	97	0,9	3,7	9,9	85	-	4,7	0,1	9,4	307	0,1	63
15.09	91	-	3,5	9,4	85	-	4,5	0,7	9,4	-	0,2	58
18.09	97	-	3,6	9,0	83	3	7	1,4	6	-	0,2	67
19.09	90	0,9	3,4	8,5	83	-	8	-	6,7	377	-	65

Примечание\* Нб – гемоглобин, ЦП – цветовой показатель, Э-эритроциты, Л-лейкоциты, С-сегментоядерные, Лим-лимфоциты, Эоз - эозинофилы, М-моноциты, Т-тромбоциты, Б – базофилы, П-палочкоядерные, СОЭ-скорость оседания эритроцитов

Таблица 2. Клинический анализ мочи

Дата	Цвет	Прозр.*	Реак.* (5-6)	Уд. вес* (1003- 1035)	Белок (отр.)	Глюкоза (отр.)	Лейк.* (6-8 в п/з)	Эрит.* (0-2 в п/з)	Эпит.* (0-5 в п/з)	Крист солей (отр.)
13.09	с/ж	полн	кисл	1004	нет	-	2-4-6	0-0-1	2-3	-
21.09	с/ж	полн	кисл	м/м	0,03	-	2-3-4	0-0-2	2-4	-

Примечание\* Прозр. – прозрачность, Реак. – реакция, Уд.вес - удельный вес, Лейк. - лейкоциты, Эрит.- эритроциты, Эпит.- эпителий, Крист. солей - кристаллы солей

Таблица 3. Биохимия крови

Дата	АЛТ* Ед/л (6,0- 40,0)	АСТ* Ед/л (6,0- 40,0)	Креати- нин мкмоль/л (44-115)	Моче- вина ммоль/л (1,7-8,3)	Глюко- за ммоль/л (3,9-6,4)	Общий белок г/л (64-83)	Альбу- мин г/л (35-53)	Общий били- рубин мкмоль/л (3,4 - 17,1)	ТГ* ммоль /л (0,45- 1,7)	ЛПВП* ммоль/л (1,4- 1,55)	Холесте- рин ммоль/ л (3,0- 6,0)
13.09	39	33	58,9	-	5,2	65	38	10	1,2	-	4,2
18.09	-	-	53	3,9	5,5	55	32	-	-	-	-

Примечание\* ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза

Таблица 4. Динамика СРБ

Дата	12.09	13.09	14.09	15.09	17.09	19.09
СРБ, мг/л (0-5)	247	197	193	190	82	76

Примечание\* СРБ – С реактивный белок

Таблица 5. Коагулограмма

Дата	Фибриноген «А», г/л (2-4)	ПТИ* % (95-105)	МНО* (0,9-1,1)	Тр вр,* сек. (11-18)	АЧТВ*сек. (28-40)
12.09	-	-	1,7	-	40
14.09	-	31	8,4	73	43
15.09	-	-	не определяется	-	48
16.09	-	42	4,2	-	-
17.09	-	49	3,0	-	31
18.09	7,9	51	2,3	-	28
19.09	-	55	1,7	-	-
20.09	7,9	56	1,62	-	25,5
21.09	7,1	58	1,72	-	27,1
22.09	-	57	1,6	-	27

Примечание\* ПТИ – протромбиновый индекс, МНО – международное нормализованное отношение, Тр. вр. – тромбиновое время, АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время



Таблица 6. ЭКГ

12.09.23 г.	Ритм синусовый навязанный ЭКС. ЧСС 80 в мин.
13.09.23 г.	Ритм синусовый навязанный ЭКС. ЧСС 75 в мин.

ЭхоКГ от 13.09.23 г. Состояние после протезирования МК механическим протезом (PG max/inn 16/6 мм рт.ст.). Расширение левого и правого предсердий в длину. Митральная регургитация 1-2 степени. Локальная сократимость миокарда левого желудочка не нарушена. Глобальная систолическая функция левого желудочка удовлетворительная (фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по Teichholz – 65%). Уплотнение стенок аорты, створок аортального клапана. В полости правого предсердия визуализируется тень ЭКС.

Таблица 7. УЗИ плевральных полостей

12.09.23 г.	В правой плевральной полости визуализируется выпот в V=140 мл.
18.09.23 г.	В правой плевральной полости визуализируется выпот неоднородной структуры V=160 мл, слева – следы.

МСКТ ОГК от 12.09.23: картина гидроторакса справа с ателектазом верхней и средней доли. Нижнедолевая пневмония справа. Плевральная пункция от 14.09.23: Аспирировано около 60-70 мл серозно-геморрагической жидкости.

Рентгенография ОГК от 21.09.23: Правосторонняя нижнедолевая пневмония. Правосторонний выпотной плеврит.

Был выставлен клинический диагноз: Основной: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения III ФК. НРС: CCCY. Пароксизмальная форма ФП. Риск тромбоза по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – 3 балла, риск кровотечений по шкале HAS BLED – 3 балла. Фон: ГБ III стадии. АГ 2 степени. Риск ССО IV (очень высокий) Осложнения: ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (65%) I ст, II ФК по NYHA.

Операции: Состояние после протезирования МК механическим протезом Мединж №29, ушивание ушка ЛП от 20.11.2018 г. Имплантация двухкамерного ЭКС Medtronic Adapta, режим стимуляции DDD = AAI. Видеоторакоскопия (VATS) атипичная резекция нижней доли правого легкого, биопсия диафрагмы и средостения от 22.08.23 г.

Сопутствующий: Внебольничная правосторонняя нижнедолевая пневмония, средней степени тяжести. ДН II ст. Рак верхней доли правого легкого с ателектазом верхней доли. MTS в правую плевральную полость с опухолевым плевритом 4 стадии, 2 клиническая группа. T3N2M1. Железодефицитная анемия легкой степени.

На основании клинического диагноза с первого дня были назначены: варфарин – 3,75 мг 1 р/д, омепразол – 20 мг 2 р в/д, амиодарон – 200 мг 1р/д, бисопролол – 2,5 мг 1р/д, азилсартан – 20 мг 1 р/д, верошпирон – 25 мг 1 р/д, фуросемид – 20 мг 1 р/д в течение трех дней, затем переведена на торасемид – 10 мг 1 р/д, диакарб – 250 мг 1 р/д 1 день, АЦЦ Лонг – 600 мг 1 р/д, сорбифер дурулес – 1 таблетка 2 р/д, бифидин – 1 капсула 1 р/д.

Согласно стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ) выбор антибактериального препарата определяется типом пациента по стратификации госпитализированных пациентов и риском неблагоприятного прогноза пневмонии по шкале CURB-65 [5, 7]. Пациентка относилась ко II типу (критерии: обращение за медицинской помощью/госпитализация в последние 3 месяца, предшествующая антибактериальная терапия в последние 90 дней), а по прогнозу по шкале CURB-65 (критерии: ЧДД – 30 в/мин и возраст больше 65 лет) соответствовала 2 баллам. Учитывая вышеуказанное, а также принимая во внимание тяжелую сопутствующую патологию (рак легких) и факт приема классических цефалоспоринов 3 поколения во время последней госпитализации, в качестве антибактериальной терапии пневмонии был выбран левофлоксацин в дозе 500 мг 2 раза в/в капельно. На третьи сутки терапии (14.09.23 г.) варфарин был отменен в связи с появлением прожилок крови в мокроте и увеличением уровня МНО до 8,4 (табл.5) до достижения целевых значений МНО. 14.09., 15.09. и 16.09. показатели МНО составили 8,4, не определялся и 4,2 соответственно (таб. 5). 17.09. МНО – 3,0 прием варфарина возобновлен в дозе 2,5 мг. 18.09.23 г. МНО достигло значений 2,3. 19.09.23 г. МНО – 1,7, а 22.09. – 1,6 (табл.5). Было решено сохранить дозу варфарина 2,5 мг, несмотря на недостижение целевых уровней МНО 2,0-3,0, в связи с лабильным МНО и сопутствующим раком легких.

С 15.09.23 г. была проведена замена левофлоксацина на меропенем 1г 3 р/д в/в капельно, в связи с ухудшением состояния пациентки на четвертые сутки (SpO<sub>2</sub> 87-89%, выраженная одышка, отсутствие динамики температуры тела 37,8°C) данную терапию пациентка получала до 22.09.23 г. На фоне проводимой терапии состояние пациентки улучшилось: уменьшилась одышка, температура тела снизилась до 37°C, SpO<sub>2</sub> выросла до 90-92%, острофазовые показатели в динамике снизились (лейкоциты – 8,5\*10<sup>9</sup>/л; СРБ – 76 мг/л).

В связи с уменьшением уровня альбуминов до 32 г/л, общего белка до 55 г/л в сыворотке крови (табл. 3) и нарастанием отеков до нижней трети голеней, 20.09.23 г. пациентке была назначена инфузия свежемороженой плазмы. В динамике 22.09.23 г. уровень альбумина и общего белка составил 64 г/л и 38 г/л соответственно, объективно отеки уменьшились и определялись только на стопах.

### Обсуждение клинического случая

В зарубежных ретроспективных исследованиях можно найти различные результаты изучения вопроса о влиянии одновременного применения левофлоксацина и варфарина на уровень МНО. Результаты этих исследований еще раз напоминают клиницистам, что при назначении пациентам этой комбинации препаратов необходимо тщательно мониторировать МНО [9, 11-13, 15].

В исследованиях, посвященных изучению клинических случаев взаимодействия антагониста витамина К варфарина и фторхинолона левофлоксацина, выделяют предполагаемые механизмы взаимодействия, и это не только ингибирование метаболизма варфарина, но и возможность вытеснения варфарина из связи с белками [10]. У данной пациентки низкий уровень сывороточного альбумина возможно мог привести к увеличению свободной фракции варфарина и, следовательно, повышению риска кровотечений. Также в качестве одного из вариантов взаимодействия рассматривается снижение количества кишечной флоры, продуцирующей витамин К [10], которое в нашем клиническом случае можно связать с приемом антибиотиков вовремя предыдущего нахождения в стационаре по поводу оперативного вмешательства на легких.

Кроме того, коморбидная патология у данной пациентки потребовала назначения большого количества различных препаратов, что могло привести к возможному межлекарственному взаимодействию варфарина не только с левофлоксацином, но и омепразолом и амиодароном, которые пациентка длительно принимала еще до поступления в стационар. Эти препараты также являются ингибиторами изоферментов цитохрома P450, отвечающих за метаболизм варфарина: омепразол ингибитор изофермента CYP2C19 [3], а амиодарон – CYP2C19, CYP1A2 и CYP3A4 [4]. Увеличение МНО только после добавления к терапии левофлоксацина, возможно, было связано с суммацией фармакокинетического взаимодействия между препаратами.

### Заключение

Клинический случай подтверждает сложность ведения коморбидных пациентов, высокий риск развития нежелательных реакций, связанных с межлекарственным взаимодействием и необходимость мониторинга возможных побочных реакций.

### Литература (references)

1. ГРЛС официальная инструкция к варфарину [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=f9279c4a-fba0-4d45-8f12-7cb7ca4e1688](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f9279c4a-fba0-4d45-8f12-7cb7ca4e1688)
2. ГРЛС официальная инструкция к левофлоксацину [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=35944e87-0718-4a20-b364-2c5687fb74bd](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=35944e87-0718-4a20-b364-2c5687fb74bd)
3. ГРЛС официальная инструкция к омепразолу [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=2ab1d929-548f-4b08-8b7f-35ed6da84edf](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2ab1d929-548f-4b08-8b7f-35ed6da84edf)
4. ГРЛС официальная инструкция к амиодарону [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=a13a3b57-bbd3-4ee6-b38f-7b35a87bbc4c](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a13a3b57-bbd3-4ee6-b38f-7b35a87bbc4c)

5. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых. 2021 год. [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/654_1)
6. Отделенов В.А., Новакова А.И., Карасев А.В. и др. Оценка частоты потенциально значимых межлекарственных взаимодействий больных с полипрагмазией в многопрофильном стационаре // Клиническая Фармакология и Терапия. – 2012. – Т.21, №5. – С.81-85. [Otdelenov V.A., Novakova A.I., Karasev A.V. et al. *Klinicheskaja Farmakologija i Terapija*. Clinical Pharmacology and Therapy. – 2012. – V.21, N5. – P. 81-85. (in Russian)]
7. СКАТ клинические рекомендации. Стр.129, 133. <https://antimicrob.net/wpcontent/uploads/skat.pdf?ysclid=ls1zn2i9ip218376576>
8. Gasse C., Hollowell J., Meier C.R., et.al. Drug interactions and risk of acute bleeding leading to hospitalisation or death in patients with chronic atrial fibrillation treated with warfarin // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2005. – V.94, N.3. – P. 537-543.
9. Ghaswalla P.K., Harpe S.E., Tassone D., et.al. Warfarin-antibiotic interactions in older adults of an outpatient anticoagulation clinic // The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy. – 2012. – V.10, N.6. – P. 352-360.
10. Jones C.B., Fugate S.E. Levofloxacin and warfarin interaction // Annals of Pharmacotherapy. – 2002. – V.36, N10. – P. 1554-1557.
11. Lane M.A., Zeringue A., McDonald J.R. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans // The American Journal of Medicine. – 2014. – V.127, N.7. – P. 657-663.
12. Liaqat A., Khan A., Asad M., et al. Effect of quinolones versus cefixime on international normalized ratio levels after valve replacement surgery with warfarin therapy // Medicina (Kaunas). – 2019. – V.55, N.10. – P. 644.
13. McCall K.L., Scott J.C., Anderson H.G. Retrospective evaluation possible interaction between warfarin and levofloxacin // Pharmacotherapy. 2005. – V.25, N1. – P. 67-73.
14. Orfila G.M., García B.G., Badosa E.L., et al. Retrospective assessment of potential interaction between levofloxacin and warfarin // Pharmacy World and Science. – 2009. – V.31, N2. – P. 224-229.
15. Vadlamudi R.S., Smalligan R.D., Ismail H.M. Interaction between warfarin and levofloxacin: case series // The Southern Medical Journal. – 2007. – V.100, N7. – P. 720-724.

### Информация об авторах

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

*Байгишиева Аймисей Арсеновна* – ассистент кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [aikabagi@mail.ru](mailto:aikabagi@mail.ru)

*Каримова Аминат Магомедовна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии №1, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [k\\_amina@list.ru](mailto:k_amina@list.ru)

*Маммаев Сулейман Нуралинович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [hepar-sul-dag@mail.ru](mailto:hepar-sul-dag@mail.ru)

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

Поступила 09.09.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК [616.98:576.858]-053.2(470.332)

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.12 EDN: JRSTPX

**ВЛИЯНИЕ SARS-COV-2 НА ТЕЧЕНИЕ СТРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ. ДЕМОНСТРАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ**

© Соколовская В.В., Литвинова А.А., Жилина Е.А., Крикова А.В., Козлов Р.С.

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

**Цель.** Анализ динамики заболеваемости стрептококковой инфекцией детей Смоленской области в до – и пандемический период, демонстрация клинического случая тяжелого течения скарлатины у ребенка.

**Методика.** Проведен анализ динамики заболеваемости стрептококковой инфекцией детей Смоленской области за период с 2018 по 2022 гг. При рассмотрении клинического случая был выполнен анализ медицинской документации ОГБУЗ «Клиническая больница № 1».

**Результаты.** В период пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, наблюдалось значительное снижение заболеваемости стрептококковой инфекцией у детей всех возрастных групп в сравнении с допандемическим периодом. Приведен клинический случай тяжелого течения скарлатины у ребенка, перенесшего COVID-19, с развитием осложнений и сопутствующих патологий. Представлены рассуждения о грамотности выбора стартовой эмпирической антибактериальной терапии.

**Заключение.** Пандемия новой коронавирусной инфекции привела к вытеснению всех известных возбудителей инфекционных заболеваний и созданию «генетически узкого места», которое, в свою очередь, способствовало росту бактериальных инфекций с высокой вероятностью негладкого течения и осложненных форм. Скарлатина традиционно считается доброкачественным инфекционным заболеванием, однако, внесенные пандемией COVID-19 коррективы в законы эпидемиологического процесса, привели к определенным кластерам вспышек и инвазивным формам данной инфекции.

*Ключевые слова:* стрептококковая инфекция, COVID-19, дети

**EFFECT OF SARS-COV-2 ON THE COURSE OF STREPTOCOCCAL INFECTION IN CHILDREN OF THE SMOLENSK REGION. DEMONSTRATION OF A CLINICAL CASE**

Sokolovskaya V.V., Litvinova A.A., Zhilina E.A., Krikova A.V., Kozlov R.S.

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

**Objective.** Analysis of the dynamics of the incidence of streptococcal infection in children of the Smolensk region in the pre– and pandemic period, demonstration of a clinical case of severe scarlet fever in a child.

**Methods.** The analysis of the dynamics of the incidence of streptococcal infection in children of the Smolensk region for the period from 2018 to 2022 was carried out. When considering the clinical case, an analysis of the medical documentation of the OGBUZ "Clinical Hospital No. 1" was performed.

**Results.** During the pandemic of the new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2, there was a significant decrease in the incidence of streptococcal infection in children of all age groups compared with the pre-pandemic period. A clinical case of severe scarlet fever in a child who suffered from COVID-19 with the development of complications and concomitant pathologies is presented. The arguments about the literacy of choosing the starting empirical antibacterial therapy are presented.

**Conclusions.** The pandemic of the new coronavirus infection led to the displacement of all known pathogens of infectious diseases and the creation of a "genetically bottleneck", which, in turn, contributed to the growth of bacterial infections with a high probability of non-smooth course and complicated forms. Scarlet fever is traditionally considered a benign infectious disease, however, adjustments made by the

COVID-19 pandemic to the laws of the epidemiological process have led to certain clusters of outbreaks and invasive forms of this infection.

*Keywords:* streptococcal infection, COVID-19, children

## Введение

Известно, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 оказала существенное влияние на течение многих инфекционных заболеваний, придав им новые, ранее не характерные, особенности и уменьшив количество «классических» форм. Так, благодаря наличию Общенациональной сети эпиднадзора за детскими амбулаторными инфекционными заболеваниями, созданной в 2017 г., зарубежные коллеги получили возможность отслеживать влияние пандемии COVID-19 на частоту встречаемости различных инфекционных нозологий [4]. Математическое моделирование эпидемиологических ситуаций позволило прогнозировать «рикошет» инфекционных болезней среди детей. Были сделаны следующие выводы: в 2022-2025 гг. ожидаются крупные вспышки (с пиком в 2022-2023 гг.) с изменением сезона заболеваемости, высокой вероятностью распространения новых генетических вариантов возбудителей и увеличением встречаемости патогенов с гипервирулентными свойствами; вероятен высокий уровень госпитализации из-за большого количества тяжелых форм [3, 10]. И, действительно, как показывает наша клиническая практика, широкое распространение карантинных мероприятий (нефармацевтические вмешательства), направленных на снижение заболеваемости COVID-19, сыграло чудовищно драматичную роль в воздействии на другие известные человечеству вирусные и бактериальные патогены. Если до пандемии COVID-19 наблюдалась предсказуемая сезонность многих инфекций, то, начиная с 2021 г., отмечается значительный сдвиг сезонности, более длительная продолжительность вспышек и прочие нарушения типичных закономерностей течения заболеваний. Уменьшение генетического разнообразия некоторых респираторных вирусов, вызванное сокращением случаев заболеваний во время пандемии COVID-19, создало «генетически узкое место», которое, в свою очередь, привело к росту бактериальных инфекций с высокой вероятностью тяжелого течения и осложненных форм, которые мы должны ожидать у каждого конкретного пациента. В данной связи не следует забывать о хорошо известной клиницистам стрептококковой инфекции, приобретшей в постпандемический период новые черты и являющейся причиной многих тяжелых состояний у педиатрических пациентов.

*Streptococcus pyogenes* (бета-гемолитический стрептококк группы А, GAS) представляет собой грамположительную неподвижную бактерию, входящую в состав микрофлоры кожи, носоглотки и аногенитального тракта человека. Уровень бактерионосительства, как правило, является максимальным среди детей до- и школьного возраста (5-15 лет), варьируя от 8,4-12,9% в странах с высоким уровнем дохода до 15-20% в развивающихся странах [9]. Несмотря на высокую частоту бессимптомных форм, *Streptococcus pyogenes* считается наиболее вирулентным из всех стрептококков и является пятым самым смертоносным патогеном в мире [9]. Заболевания, вызываемые данным возбудителем, классически подразделяются на неинвазивные (фарингит, импетиго, скарлатина) и инвазивные - iGAS (менингит, некротизирующий фасциит, остеомиелит, пневмония, сепсис). Крайне тревожны сообщения о значительном росте инвазивных форм. Так, в 2022 г. в Нидерландах было зафиксировано семикратное увеличение (по сравнению с допандемическими показателями) iGAS среди детей в возрасте от 0 до 5 лет [5]. Смертность при iGAS-инфекциях остается высокой: 8-23% пациентов умирают в течение недели после заражения [5]. По словам профессора Shinaree Srisakandana (Центр глобального анализа инфекционных заболеваний MRC при Имперском колледже Лондона), в последние несколько лет отмечается распространение и доминирование более приспособленных штаммов, чем у ранее существовавших версий [8].

Скарлатина, являющаяся неинвазивной формой стрептококковой инфекции, традиционно считается доброкачественным инфекционным заболеванием, однако, и для неё характерны определённые кластеры вспышек, сопровождающиеся осложнениями [1, 2]. Согласно мировым данным, с начала декабря 2022 года в Соединенном Королевстве (UK) и других европейских странах, таких как Ирландия, Франция, Нидерланды, Испания и Швеция, было зарегистрировано необычно высокое число случаев заболевания и смертей среди детей, связанное с быстрым распространением стрептококковых инфекций группы А [11, 12]. Так, по состоянию на 7 декабря 2022 г. только в Англии зарегистрировано более 6600 случаев скарлатины всего за 12 недель (в среднем около 550 новых случаев в неделю), а за год суммарно было зафиксировано 2711 случаев [6, 7]. Характерно и значительное увеличение доли лиц с сопутствующей респираторной вирусной инфекцией. Согласно данным Guy R et al (2022), у 25,8% детей младше 15 лет была

лабораторно подтверждена респираторная инфекция, при этом наиболее частыми патогенами были респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус и риновирус [6]. Причиной возникновения вспышки инфекций, вызванных *S. pyogenes* в Европе, стала растущая доля восприимчивых лиц и снижение коллективного иммунитета в результате карантинных мероприятий, связанных с «эффектом отдачи». Таким образом, COVID-19 (как манифестный, так и протекающий в бессимптомной форме), мог привести к нарушению иммунной регуляции у детей тем самым делая их восприимчивыми к последующим инфекциям.

Цель исследования – анализ и обобщение актуальных данных о влиянии SARS-CoV-2 на течение стрептококковой инфекции у детей, анализ динамики заболеваемости стрептококковой инфекцией детей Смоленской области в до – и пандемический период (по материалам к государственному докладу «о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ по Смоленской области» за период 2018-2022 гг.), демонстрация клинического случая тяжелого течения скарлатины у ребенка.

## Методика

Проведен анализ динамики заболеваемости стрептококковой инфекцией детей Смоленской области за период с 2018 по 2022 гг. При рассмотрении клинического случая был выполнен анализ медицинской документации ОГБУЗ «Клиническая больница №1».

## Результаты исследования и их обсуждение

В период пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, наблюдалось значительное снижение заболеваемости стрептококковой инфекцией у детей всех возрастных групп в сравнении с показателями 2018-2019 гг. В течение всего анализируемого периода стрептококковая инфекция в подавляющем большинстве случаев регистрировалась у детей в возрасте от 2 до 6 лет. Основная динамика заболеваемости представлена на рис.1 и 2.

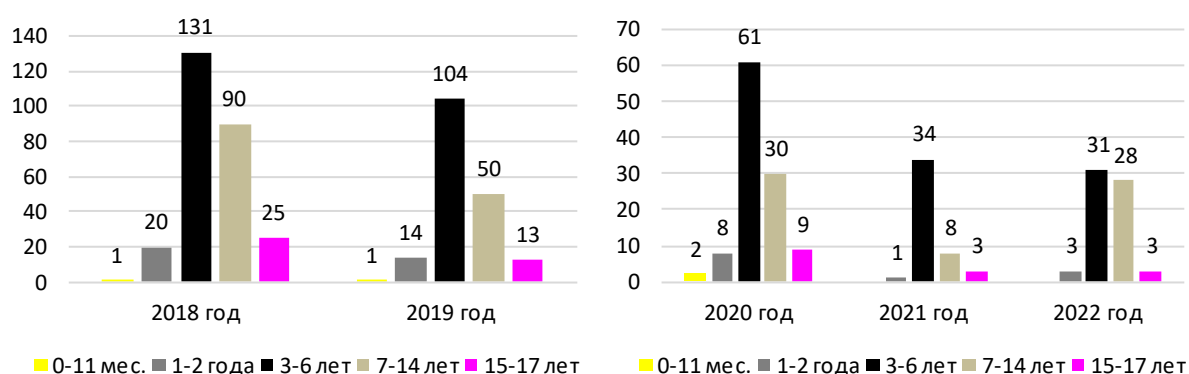


Рис. 1 и 2. Заболеваемость стрептококковой инфекцией у детей Смоленской области в разных возрастных группах за 2018-2019 гг. (диаграмма 1) и в сезоне COVID – 19 (диаграмма 2)

Еще раз акцентируя внимание на развитие выраженной иммуносупрессии организма после перенесенной НКВИ, демонстрируем клинический случай тяжелого течения скарлатины у ранее здорового ребенка.

Мальчик А. 16 лет, ученик 9 класса средней школы, был госпитализирован в инфекционное отделение ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска по направлению дерматолога с диагнозом: «Инфекционная экзантема» 20.02.2023 г. На момент госпитализации, предъявлял жалобы на повышение температуры тела, снижение эмоционального тонуса, аппетита, боль в горле, сыпь на теле. Анамнез жизни: без особенностей. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ, ветряная оспа, в декабре 2022 г. перенес лабораторно подтвержденную НКВИ. Лечился

амбулаторно. Привит по возрасту, согласно Национального календаря. Аллергоанамнез: лекарственная аллергия на аминопенициллины.

Эпидемиологический анамнез: в контакте с инфекционными больными не был, в семье все здоровы. За пределы области не выезжал в последние 21 день.

Анамнез заболевания: Начало острое, внезапное 16.02.2023 г. с повышения температуры до  $39,5^{\circ}\text{C}$ , озноба, резко выраженной боли в горле. В последующие сутки продолжал лихорадить на фебрильных цифрах, сохранялись признаки интоксикационного синдрома: вялость, снижение аппетита. Через два дня (18.02.2023 г.) на цианотичном фоне кожи нижних конечностей появилась не зудящая сыпь, продолжал лихорадить. За медицинской помощью не обращались. С жаропонижающей целью получал «Нурофен». 19.02.2023 г. (4 день заболевания): состояние ребенка с отрицательной динамикой за счет нарастания экзантемного синдрома в виде распространения сыпи на лицо, туловище, верхние конечности. Сохранялась боль в горле, фебрильная лихорадка. Ребенок оставался в домашних условиях и, лишь 20.02.2023 г. (5 день болезни), обратились за консультативной помощью к дерматологу СОДКБ г. Смоленска. Был направлен в инфекционный стационар.

На момент госпитализации в ОГБУЗ «Клиническая больница №1» 20.02.2023 г. (5-е сутки болезни) состояние расценено как средней степени тяжести за счет интоксикационно-лихорадочного синдрома, экзантемного, геморрагического синдромов, местных воспалительных изменений в ротоглотке. По данным объективного осмотра: температура тела  $38,4^{\circ}\text{C}$ , вял, адинамичен, снижен эмоциональный тонус, аппетит отсутствует. Экзантемный синдром представлен обильной мелкоточечного характера сыпью на гиперемизированном фоне кожи лица, туловища, верхних конечностей и на цианотичном фоне – в области голеней и стоп. Сыпь местами (в области голеней, стоп) имела геморрагический характер (обилие сгруппированных петехиальных элементов). На сгибательных поверхностях рук, боковых поверхностях туловища, задней и внутренней поверхностях бедер, а также местах естественных складок (подмышечных, паховых, подколенных), имело место сгущение элементов сыпи. Локально отмечался отек кистей, мягких тканей нижней трети голеней, стоп симметрично с двух сторон. Кожа на латеральных и тыльных поверхностях была цианотично – геморрагическая (рис. 1, 3). Со стороны слизистой ротоглотки: яркая гиперемия, гиперплазия небных миндалин, в четко контурированных лакунах – налет желтого цвета, снимающийся. Язык «малиновый», с гиперплазированными сосочками (фото 2). Лимфатический аппарат: регионарный лимфаденит представлен увеличением подчелюстной, переднешейной групп лимфатических узлов, размером до 1,5 см в диаметре, имеющих плотноэластичную консистенцию. Катаральный синдром со стороны верхних дыхательных путей отсутствовал. Данные физикального осмотра: ЧДД – 20 в минуту. Перкуторно над легкими – ясный звук, аускультативно: дыхание везикулярное, симметрично проводилось с двух сторон, экссудация отсутствовала. Со стороны ССС: ЧСС – 104 в минуту, тоны сердца удовлетворительной звучности, ритм правильный. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный, перистальтика выслушивалась. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Отмечалось снижение диуреза. Стул без патологии. Менингеальные знаки и очаговая неврологическая симптоматика отсутствовали. Проведен комплекс обследований.



Рис. 1-3 (1,3 – синдром экзантемы, 2 – «малиновый язык»)

В общем анализе крови от 20.02.23 – Eг 4,54; Hб 124 г/л, Hт 38,5%; L 19,56; NE 91,6%; СОЭ – 35 мм/час Tr 127. ДК по Дукке: 1 мин 15 сек; ВС по Сухареву: начало – 7 мин, конец – 8 мин. 10 сек. В биохимическом анализе крови от 20.02.2023 повышение маркеров воспаления (СРБ – 398,8 мг/л) и маркеров повреждения почек (креатинин 131 ммол/л; мочевины 16,1 ммол/л). Методом ИФА (20.02.23) обнаружены антитела IgG к SARS-CoV-2 IgG 437 BAU; Мазок из носоглотки м-дом ПЦР на SARS-COV – 2 – отрицательно.

По результатам визуализационных методов исследования, проведенных на 7-е сутки болезни (22.02.23): МСКТ ОГК: признаков патологии ОГК не выявлено. УЗИ сердца: полости сердца не дилатированы. Систолическая и диастолическая функция сохранена. Гемодинамических нарушений, признаков легочной гипертензии и патологической жидкости в полости перикарда нет. УЗИ ОБП: диффузные изменения паренхимы печени, увеличение размеров селезенки.

Продолжал лихорадить на фебрильных цифрах, выраженные проявления интоксикации. Присоединилась отечность век, гиперемия конъюнктив, гнойное отделяемое из глаз. Экзантемный, геморрагический синдромы оставались на прежнем уровне, сохранялась отечность нижней трети голени, стоп, менее выраженная – кистей. Со стороны слизистой ротоглотки – местные воспалительные изменения в виде признаков острого тонзиллита. Налеты на миндалинах отсутствовали. Повышение маркеров воспаления (СРБ – 164,6 мг/л) и маркеров повреждения почек (мочевина – 10,1 ммол/л, уровень креатинина нормализовался); ПКТ – 2 нг/л. Посев отделяемого из ротоглотки: *S. ruogenes* III степени обсеменения (чувствительность возбудителя к антибактериальным препаратам представлена в табл. 1)

Таблица 1. Чувствительность *S. ruogenes* к антибактериальным препаратам

А/б препарат	Чувствительность
Эритромицин	R
Линезолид	S
Ампициллин	S
Ко-амоксиклав	S
Цефотаксим	S
Цефтриаксон	S
Цефепим	S
Меропенем	S
Левифлоксацин	I
Амикацин	I
Моксифлоксацин	I

В этот же день присоединились локальные изменения в левой ягодичной области: зона гиперемии, размером 1,5×1,5 см, свищ с гнойным отделяемым. Консультирован детским хирургом: фурункул левой ягодичной области без признаков абсцедирования. Посев отделяемого из раны ягодичной области (22.02.): *S. aureus* IV ст. обсеменения. Общий анализ мочи (21.02.): протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия. АСЛ-О крови (21.02.): 59 МЕ/мл (6 сутки болезни). Посев отделяемого из глаз (22.02.): *S. aureus* I ст. обсеменения.

На основании клинико-anamnestических данных, результатов дополнительных методов обследования был выставлен диагноз: Основной: Скарлатина, токсическая форма, негладкое течение, тяжелой степени тяжести. Осложнение: Нефрит. Сопутствующий: Двусторонний гнойный конъюнктивит (вызванный *S. aureus*). Фурункул левой ягодичной области (вызванный *S. aureus*). Маркеры перенесенной НКВИ (высокий титр а/т Ig G).

За время пребывания в условиях стационара проведено следующее лечение: азитромицин в/в по 500 мг 1 раз в день с 20.02.23 по 22.02.23; меропенем в/в по 500 мг 3 раза в день с 22.02.23 по 03.03.23; дезинтоксикационная инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами в объеме физиологической потребности с учетом текущих патологических потерь; симптоматическая терапия.

На фоне проводимого лечения отмечена постепенная положительная динамика: уже через сутки после смены антибактериальной терапии температура снизилась до субфебрильных показателей и в последующие дни (24.02-26.02) отмечались лишь эпизодические ее подъемы в пределах 37,2-37,4°C, но экзантемный, геморрагический и отечный синдромы сохранялись, имея тенденцию к угасанию. На момент выписки (04.02.23, 14-е сутки госпитализации) состояние ребенка удовлетворительное: отсутствуют признаки интоксикации, экзантемного, отечного,



геморрагического синдромов, купированы признаки гнойного конъюнктивита. В ягодичной области – поствоспалительные изменения, рана зажила вторичным натяжением. Отсутствовали маркеры повреждения почек, отмечалось значимое снижение уровня СРБ (маркера воспаления) до 4,5 мг/л, нормализация показателей периферической крови (03.02.2023). ПКТ < 0,5 нг/л.

Согласно литературным данным последних лет, отмечается рост резистентных штаммов пиогенного стрептококка к антибактериальным препаратам макролидной группы. Учитывая узконаправленное действие при неуточненной этиологии заболевания, они не могут являться стартовыми препаратами для эмпирической терапии, поэтому назначение азитромицина с момента госпитализации ребенка, на наш взгляд, было некорректным. Очевидно, что предпочтение должно было быть отдано препаратом с широким спектром действия. Вероятно, данный выбор был сделан из-за наличия в анамнезе лекарственной аллергии на аминопенициллины и высокого риска развития перекрестной аллергической реакции на цефалоспорины. По получению результатов бактериологического обследования и чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам, терапии была продолжена меропенемом. Безусловно, трудности в выборе стартовой терапии стрептококковой инфекции отчасти продиктованы отсутствием возможности проведения ее экспресс-диагностики (Стрептатест) в дебюте заболевания. Это поднимает еще одну, очень важную проблему: необходимость оснащения данными лабораторными тестами лечебно-профилактические учреждения города Смоленска и области. Это приведет к минимизации лечебно-диагностических ошибок, риска развития грозных осложнений, а, следовательно, рационального использования антибактериальной терапии. Тяжелое течение скарлатины у исходно здорового ребенка (отсутствие какой-либо коморбидной патологии в анамнезе), на наш взгляд, обусловлено перенесенной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и вызванной ей вторичным иммунодефицитным состоянием. К сожалению, на сегодняшний день по-прежнему отсутствуют четкие протоколы амбулаторного ведения педиатрических пациентов, перенесших НКВИ, которых, по нашему глубокому убеждению, необходимо рассматривать как группу высокого риска по реализации тяжелых, осложненных форм инфекционных заболеваний. Именно данная когорта педиатрических пациентов нуждается в надлежащем объеме обследований и проведении мониторинга функционального состояния систем организма, направленные выявления патологии.

## Заключение

Цель демонстрации клинического случая скарлатины у ребенка, перенесшего COVID-19: показать иммунодепрессивное влияние возбудителя SARS-CoV-2, ставшего триггерным фактором в реализации тяжелого, осложненного течения заболевания. Таким образом, не вызывает сомнения, что пандемия новой коронавирусной инфекции привела к вытеснению всех известных возбудителей инфекционных заболеваний и созданию «генетически узкого места», которое, в свою очередь, способствовало росту бактериальных инфекций с высокой вероятностью негладкого течения и осложненных форм. Скарлатина традиционно считается доброкачественным инфекционным заболеванием, однако, внесенные пандемией COVID-19 коррективы в законы эпидемиологического процесса, привели к определенным кластерам вспышек и инвазивным формам данной инфекции.

## Литература (references)

1. Захарова И.Н. и др. Острый тонзиллофарингит стрептококковой этиологии у детей: важность быстрой диагностики // РМЖ. – 2023. – №2. – С. 67-71. [Zaharova I.N. *RMZh*. *RMZh*. – 2023. – N2. – P. 67-71. (in Russian)]
2. Яцышина С.Б. и др. Инвазивная стрептококковая инфекция группы А с молниеносным течением у детей // Инфекция и иммунитет. – 2023. – Т.13. – №6. – С. 1009-1017. [Jacyshina S. B. *Invazivnaja streptokokkovaja infekcija gruppy A s molnienosnym techeniem u detej*. *Invasive streptococcal infection of group A with a lightning course in children* // *Infekcija i immunitet*. – 2023. – V.13. – N6. – P. 1009-1017. (in Russian)]
3. Baker R.E. et al. The impact of COVID-19 nonpharmaceutical interventions on the future dynamics of endemic infections // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2020. – V.117. – N48. – P. 30547-30553.
4. Cohen R. et al. Pediatric Infectious Disease Group (GPIP) position paper on the immune debt of the COVID-19 pandemic in childhood, how can we fill the immunity gap? // *Infectious diseases now*. – 2021. – V.51. – N5. – P. 418-423.
5. de Gier B. et al. Increase in invasive group A streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022 // *Eurosurveillance*. – 2023. – V.28. – N1. – P. 2200941.

6. Guy R. et. al. Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022 // *Eurosurveillance*. – 2023. – V.28. – N1. – P. 2200942.
7. Jain N., Lansiaux E., Reinis A. Group A streptococcal (GAS) infections amongst children in Europe: taming the rising tide // *New microbes and new infections*. – 2023. – V.51. – P. 1-8.
8. Ledford H. Why is strep A surging-and how worried are scientists? // *Nature*. – 2022. – V.612. – N7941. – P. 603.
9. Othman A.M. et al. Asymptomatic carriage of *Streptococcus pyogenes* among school children in Sana'a city, Yemen // *BMC research notes*. – 2019. – V.12. – P. 1-5.
10. Zheng Z. et.al.. Estimation of the timing and intensity of reemergence of respiratory syncytial virus following the COVID-19 pandemic in the US // *JAMA network open*. – 2021. – V.4. – N12. – P. e2141779-e2141779.
11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Increase in Invasive Group A streptococcal infections among children in Europe, including fatalities. ECDC. 2022. [Cited 2023 December 28] [Internet]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/increase-invasive-group-streptococcal-infections-among-children-europe-including>
12. World Health Organization Europe Increase in invasive Group A streptococcal infections among children in Europe, including fatalities. WHO Europe. 2022. [Cited 2024 February 28] [Internet]. Available from: <https://www.who.int/europe/news/item/12-12-2022-increase-in-invasive-group-a-streptococcal-infectionsamong-children-in-europe-including-fatalities>

### Информация об авторах

*Соколовская Влада Вячеславовна* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [vlada-vs@inbox.ru](mailto:vlada-vs@inbox.ru)

*Литвинова Александра Алексеевна* – клинический ординатор кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [Alexa5582@yandex.ru](mailto:Alexa5582@yandex.ru)

*Жилина Евгения Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [zhilina.evgenya@yandex.ru](mailto:zhilina.evgenya@yandex.ru)

*Крикова Анна Вячеславовна* – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [anna.krikova@mail.ru](mailto:anna.krikova@mail.ru)

*Козлов Роман Сергеевич* – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [roman.kozlov@antibiotic.ru](mailto:roman.kozlov@antibiotic.ru)

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

Поступила 19.04.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 617.7-06-07:616-056.52-06

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.13 EDN: KJCZCM

**ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ ЗРЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ: ПРОБЛЕМА ИЛИ СИМПТОМ?**© **Отто Н.Ю., Безрукова Д.А., Джумагазиев А.А., Безруков Т.Д.***Астраханский государственный медицинский университет, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121**Резюме*

**Цель.** Изучить структуру патологии органов зрения у детей с конституционально-экзогенным ожирением в сравнении с контрольной группой по данным анамнеза жизни и по результатам осмотра врача офтальмолога стационара.

**Методика.** Проведен ретроспективный анализ методом случайной выборки (выписки из истории развития, карты стационарного больного) документации 372 детей: 186 детей – с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО) и 186 детей из группы контроля. Все дети находились под амбулаторным наблюдением, а также проходили обследование в Областной детской клинической больнице г. Астрахани в период с 1994 г. по 2020 годы, где были также осмотрены врачом-офтальмологом. Медиана возраста детей с ожирением - 13 лет [min 3,9; max 17,0], контрольной группы – 14 лет [1,5; 17,0]. Медиана SDS индекса массы тела составила у детей с ожирением +2,6 [min +1,1; max +4,5], в группе контроля, соответственно, –0,5 [min –3,0; max +1,0]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** У детей с конституционально-экзогенным ожирением достоверно преобладает патология органов зрения (39,8%) по сравнению с группой детей без ожирения (6,9%),  $\chi^2=6,04$ ,  $p=0,0134$ . Первое место среди заболеваний органов зрения в группе детей с ожирением занимает миопия (7,0%), второе место – ангиопатия сетчатки (5,4%), третье – спазм аккомодации (3,3%), на четвертом – гиперметропия (2,1%). Ангиопатия сетчатки регистрируется практически в 5 раз чаще в группе детей с ожирением (5,4%) по сравнению с группой контроля (1,1%),  $\chi^2=4,22$ ,  $p=0,040$ .

**Заключение.** У детей с ожирением чаще встречается патология органов зрения ( $p=0,0134$ ) и ангиопатия сетчатки ( $p=0,040$ ) в сравнении с условно здоровыми детьми. Детям с ожирением диагноз ангиопатии сетчатки выставлялся почти в 5 раз чаще (5,4%), чем детям из группы сравнения (1,1%). Обнаружение изменений на глазном дне свидетельствует не только о регионарном неблагополучии, но и возможно, отражает системный характер повреждения сосудов микроциркуляторного русла, подобный тому, что происходит при сахарном диабете.

*Ключевые слова:* дети, избыточная масса тела, ожирение, органы зрения, ангиопатия сетчатки

## PATHOLOGY OF VISION IN CHILDREN WITH OBESITY: PROBLEM OR SYMPTOM?

Otto N.Yu., Bezrukova D.A., Dzhumagaziev A.A., Bezrukov T.D.

*Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., 414000, Astrakhan, Russia**Abstract*

**Objective.** To study the structure of the pathology of the visual organs in children with constitutional exogenous obesity in comparison with the control group according to the life history and the results of an examination by a hospital ophthalmologist.

**Methods.** A retrospective analysis was carried out using a random sampling method (extracts from the developmental history, hospital records) of the documentation of 372 children: 186 children with constitutional exogenous obesity (CEC) and 186 children from the control group. All children were examined at the Regional Children's Clinical Hospital in Astrakhan from 1994 to 2020. The median age of obese children is 13 years [min 3.9; max 17.0], control group – 14 years [1.5; 17.0]. The median SDS body mass index in obese children was +2.6 [min +1.1; max +4.5], in the control group, respectively, –0.5 [min –3.0; max +1.0]. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 10 software package. Differences were considered significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** In children with constitutional exogenous obesity, pathology of the visual organs significantly prevails (39.8%) compared to the group of children without obesity (6.9%),  $\chi^2 = 6.04$ ,  $p = 0.0134$ . The

first place among diseases of the visual organs in the group of obese children is occupied by myopia (7.0%), the second place is retinal angiopathy (5.4%), the third is accommodation spasm (3.3%), the fourth is hypermetropia (2.1%). Retinal angiopathy is registered 5 times more often in the group of obese children (5.4%) compared to the control group (1.1%),  $\chi^2=4.22$ ,  $p=0.040$ .

**Conclusion.** In obese children, pathology of the visual organs ( $p = 0.0134$ ) and retinal angiopathy ( $p = 0.040$ ) are more common in comparison with conventionally healthy children. Obese children were diagnosed with retinal angiopathy almost 5 times more often (5,4%) than in children from the comparison group (1,1%). The detection of changes in the fundus indicates not only regional ill-being, but also possibly reflects the systemic nature of damage to the microvasculature, similar to what occurs in diabetes mellitus.

*Keywords:* children, overweight, obesity, organ of vision, retinal angiopathy

## Введение

Ожирение считается одной из самых серьезных проблем общественного здравоохранения из-за его распространенности и последствий для здоровья, в особенности, в сочетании с коморбидными состояниями [1]. Детское ожирение в значительной степени зависит от пищевых предпочтений в семье и формируется с раннего детского возраста [2, 3]. В патогенезе взаимосвязи триады ожирения, диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии лежит эндотелиальная дисфункция [5, 7]. Несмотря на всю очевидность и глобальность ожирения до сих пор отсутствует общепринятая стандартизация и консенсус в отношении того, когда проводить скрининг и какие типы лабораторных скрининговых тестов проводить у детей с ожирением [9]. Публикации относительно патологии органов зрения у взрослых пациентов с ожирением, в особенности, в сочетании с сахарным диабетом, намного больше, чем проведенных исследований у детей. По данным масштабного изучения базы данных Федерального регистра сахарного диабета, включившего 81 регион Российской Федерации за 2013-2016гг, наметилась тенденция к более раннему выявлению патологии зрения при сахарном диабете у взрослых, а также снижение слепоты вследствие диабетической ретинопатии [4]. Китайские ученые проанализировали 2581 случай развития сахарного диабета за средний период наблюдения в 10 лет. После корректировки с учетом демографических факторов, образа жизни и клинических факторов было установлено, что калибр венул сетчатки был достоверно связан с развитием сахарного диабета. В подгрупповых анализах связь была сильнее у мужчин, чем у женщин, но была одинаковой в подгруппах по категориям расы / этнической принадлежности, статуса курения, артериальной гипертензии и индекса массы тела. В то же время, калибр артериол сетчатки не был связан с диабетом. Таким образом, был сделан вывод о том, что более широкие венулы сетчатки, но не более узкие артериолы сетчатки, были связаны со умеренно повышенным риском развития диабета [10]. Авторы сходятся во мнении, что длительность гипергликемии увеличивает риск ангиопатии сетчатки [6].

Литературные данные по развитию патологии органов зрения у детей с ожирением, в частности, ангиопатии сетчатки или ретинопатии разрозненны и противоречивы. На формирование ретинопатии у детей с сахарным диабетом может влиять этническая принадлежность. Выявлено, что ожирение, гипертония и чернокожая этническая принадлежность увеличивали вероятность сужения артериол, что, возможно, будет увеличивать риск ретинопатии [8]. Таким образом, данная тема недостаточно освещена в литературных источниках и требует углубленного изучения.

Цель исследования – изучить структуру патологии органов зрения у детей с конституционально-экзогенным ожирением в сравнении с контрольной группой по данным анамнеза жизни и по результатам осмотра врача офтальмолога стационара.

## Методика

Проведен ретроспективный анализ методом случайной выборки (выписки из истории развития, карты стационарного больного) документации 372 детей: 186 детей – с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО) и 186 детей из группы контроля. Все дети находились под амбулаторным наблюдением, а также проходили обследование в Областной детской клинической больнице г. Астрахани в период с 1994 г. по 2020 годы, где были также осмотрены врачом-офтальмологом. Медиана возраста детей с КЭО - 13 [min 3,9; max 17,0] лет, контрольной группы –

14 [1,5; 17,0] лет. Медиана SDS ИМТ составила: КЭО +2,6 [min +1,1; max +4,5], контроль- -0,5 [min -3,0; max +1,0].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Анализ анамнеза жизни детей с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО) демонстрирует достоверное преобладание в этой группе патологии органов зрения (39,8%) по сравнению с группой детей без ожирения (6,9%,  $\chi^2=6,04$ ,  $p=0,0134$ ). По результатам выписок из учетной формы 112 первое место среди заболеваний органов зрения в группе ожирения занимает миопия (7,0%), второе место – ангиопатия сетчатки (5,4%), третье – спазм аккомодации (3,3%), на четвертом – гиперметропия (2,1%), что отражено в табл. 1.

Таблица 1. Структура патологии органов зрения у детей с ожирением и группы контроля (абс., %)

Наименование	Группа детей с ожирением, n=186	Группа детей с ожирением, %	Группа контроля, n=186	Группа контроля, %	$\chi^2$	$p$
Всего патологии органов зрения	29	15,6	13	6,9	6,04	0,013
Сочетание двух и более патологий органов зрения	5	2,7	2	1,1	0,58	0,446
Миопия	13	7,0	8	4,3	0,81	0,368
Ангиопатия сетчатки	10	5,4	2	1,1	4,22	0,040
Спазм аккомодации	6	3,3	1	0,54	2,33	0,127
Гиперметропия	4	2,1	2	1,1	0,17	0,680
Расходящееся косоглазие альтернирующее	1	0,54	1	0,54	-	-
Птоз верхнего века	1	0,54	0	0	-	-
Амблиопия	0	0	1	16,7	-	-
Астигматизм смешанный	-	-	2	1,1	-	-

Следует отметить, что ангиопатия сетчатки регистрировалась в 5 раз чаще в группе детей с ожирением (5,4%) по сравнению с группой контроля (1,1%,  $\chi^2=4,22$ ,  $p=0,040$ ), рис. 1.



Рис. 1. Структура патологии органов зрения у детей с ожирением и в группе контроля

Несмотря на имеющиеся тенденции в частоте патологии органов зрения у детей с ожирением, статистически значимым оказалось лишь преобладание ангиопатии сетчатки в основной группе по сравнению с контролем. Изменения на глазном дне у детей с КЭО были описаны офтальмологом как «расширение венозной сети, сужение артерий, артериол и капилляров», что соответствует функциональной гипертензивной ангиопатии сетчатки и встречается у пациентов с гипоталамическим синдромом и при повышенном артериальном давлении. Причиной изменения сосудов на глазном дне может быть вторичный гипоталамический синдром, который диагностирован неврологом почти у половины детей из группы ожирения (45,8%), а также артериальная гипертензия, которая как по данным жалоб (35,48%), так и по данным осмотра (23,6%) занимала второе место среди симптомов детей с КЭО. Повышение артериального давления выше 130/80 мм.рт.ст. по данным жалоб детей достоверно чаще регистрировалось в группе детей с ожирением ( $\chi^2=67,64$ ,  $p < 0,001$ ). Вероятно, наиболее негативный эффект оказывает ожирение на формирование ретинопатии у детей с сопутствующей артериальной гипертензией.

В пользу развития ретинопатии вследствие эндотелиальной дисфункции может свидетельствовать сопутствующее обнаружение в моче детей с ожирением микроальбумина, ассоциируемого с дисфункцией эндотелия сосудов микроциркуляторного русла. В нашем исследовании микроальбумин в диапазоне 20-50 мг/л обнаружен в моче у 60% обследуемых детей с ожирением.

Остается неясным причина тенденции к более частой регистрации гиперметропии у детей с КЭО (2,1%) по сравнению с контрольной группой (1,1%), тем не менее статически не значимая. Физиологическая гиперметропия встречается у детей до 4-5 лет, но медиана возраста группы обследуемых детей с ожирением составляет 13 лет, группы контроля – 14 лет. Считается, что этиологическими факторами развития гиперметропии у детей являются генетические причины, пороки развития зрительной системы, неправильная закладка структур глаза, нарушение внутриутробного роста плода, травматическое повреждение глаз химическими соединениями или физическими факторами, состояния после инфекционных процессов, операции на зрительном органе, повышенное перенапряжение, утомляемость глаз, неправильно подобранные очки или контактные линзы. Таким образом, данные факторы делятся на врожденные и приобретенные. Существует два механизма развития гиперметропии, один из которых связан с укорочением переднезадней оси глаза, другой обусловлен уменьшением преломляющей способности оптического аппарата. Справедливо предположить, что более частая регистрация гиперметропии у детей с ожирением может быть связана с обоими механизмами, ведь причины ожирения носят системный характер. Они могут быть связаны с генетическими нарушениями, качеством потребляемой пищи, гормональным дисбалансом, что не может не сказываться на процессах развития органа зрения. Рост глазного яблока в среднем продолжается до 7 лет жизни ребенка. Вполне вероятно, что общие метаболические нарушения могут повлиять на этот процесс и вызвать недостаточный рост глазного яблока в длину, вызывающий гиперметропию. То же самое можно предположить в отношении развития и стабилизации преломляющих сред глаза.

## Заключение

Проблема патологии органа зрения и, особенно, ангиопатии сетчатки у детей с ожирением нуждается в дальнейшем изучении. Обнаружение изменений на глазном дне свидетельствует не только о регионарном неблагополучии, но и возможно, отражает системный характер повреждения сосудов микроциркуляторного русла, подобный тому, что происходит при сахарном диабете.

## Литература (references)

1. Алимova И.Л., Ячейкина Н.А., Плескачевская Т.А. Новикова О.Б. Особенности контроля бронхиальной астмы при коморбидности с простым ожирением у детей школьного возраста // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 22, №3. – С. 52-58. [Alimova I.L., Yacheikina N.A., Pleskachevskaya T.A. Novikova O.B. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2023. – V.22, N3. – P. 52-58. (in Russian)]
2. Джумагазиев А.А., Конь И.Я., Безрукова Д.А., Богданьянц М.В., Акмаева Л.М., Усаева О.В. Ожирение у детей: распространенность, возможные причины и следствия // Вопросы детской диетологии. – 2018. – Т.16, N3. – С. 49-56. [Dzhumagaziev A.A., Kon' I.Ya., Bezrukova D.A., Bogdan'yants M.V., Akmaeva L.M., Usaeva O.V. *Voprosy detskoj dietologii*. Pediatric Nutrition. – 2018. – V.16, N3. – P. 49-56. (in Russian)]

3. Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А., Богданьянц М.В., Орлов Ф.В., Акмаева Л.М., Усаева О.В. Пищевые предпочтения у детей с избыточной массой тела и ожирением // Вопросы питания. – 2016. – Т.85, N2. – С. 47-48. [Dzhumagaziev A.A., Bezrukova D.A., Bogdan'yants M.V., Orlov F.V., Akmaeva L.M., Usaeva O.V. *Voprosy pitaniya*. Problems of nutrition. – 2016. – V.85, N2. – P. 47-48. (in Russian)]
4. Липатов Д.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Бессмертная Е.Г., Толкачева А.А., Чистяков Т.А., Шестакова М.В., Дедов И.И. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (2013–2016) // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, N4. – С. 230-240. [Lipatov D.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Bessmertnaya E.G., Tolkacheva A.A., Chistyakov T.A., Shestakova M.V., Dedov I.I. *Sakharnyi diabet*. Diabetes Mellitus. – 2018. – V.21, N4. – P. 230-240. (in Russian)]
5. Северина А.С., Шестакова М.В. Состояние системы ангиогенеза как отражение эндотелиальной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: взаимосвязь с ожирением // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, N10. – С. 23-28. [Severina A.S., Shestakova M.V. *Terapevticheskiy arkhiv*. Therapeutic Archive. – V.21, N4. – P. 23-28. (in Russian)]
6. Скандрани М., Рамазанова Л.Ш., Алуи Х., Шамратов Р.З., Плосконос М.В. Распространенность диабетической ретинопатии в популяции больных сахарным диабетом жителей Астрахани // Астраханский медицинский журнал. – 2023. – Т.18, N1. – С. 81-87. [Skandrani M., Ramazanova L.Sh., Alui Kh., Shamratov R.Z., Ploskonos M.V. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. Astrakhan medical journal. – 2023. – V.18, N1. – P. 81-87. (in Russian)]
7. Церцевадзе Л.К., Авдеева М.В., Щеглова Л.В., Василенко В.С. Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов юношеского и молодого возраста с гипоталамическим синдромом // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т.17, N3. – С. – 257-268. [Tsertsevadze L.K., Avdeeva M.V., Shcheglova L.V., Vasilenko V.S. *Ozhirenie i metabolizm*. Obesity and metabolism. – 2020. – V.17, N3. – P. 257-268. (in Russian)]
8. Köchli S., Smith W., Lona G., Goikoetxea-Sotelo G., Breet Y., Botha-Le Roux S., Mokwatsi G.G., Kruger R., Hanssen H. Obesity, blood pressure and retinal microvascular phenotype in a bi-ethnic cohort of young children // *Atherosclerosis*. – 2022. – V.350, N3. – P. 51-57.
9. Kumar S., Kelly A.S. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment // *Mayo Clinic Proceedings*. – 2017. – V.92, N2. – P. 251-265.
10. Sabanayagam C., Lye W., Klein R. et al. Retinal microvascular caliber and risk of diabetes mellitus: a systematic review and participant-level meta-analysis // *Diabetologia*. – 2015. – V.58, N11. – P. 2476-2485.

### Информация об авторах

*Отто Наталья Юрьевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: natalia.otto@yandex.ru

*Безрукова Дина Анваровна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dina-bezrukova@mail.ru

*Джумагазиев Анвар Абдрашитович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anver\_d@mail.ru

*Безруков Тимур Дамирович* – клинический ординатор по специальности «Офтальмология» ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: poskeymon@mail.ru

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

Поступила 03.08.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 616.833-006

3.1.24 Нервные болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.14 EDN: LTDADF

**МЕТАСТАЗ РАКА ЛЁГКОГО В СЕДАЛИЩНЫЙ НЕРВ**© Куршин А.А.<sup>1</sup>, Торпанов Б.Р.<sup>2</sup>, Ситников А.Р.<sup>1</sup><sup>1</sup>Ялтинский Многопрофильный Медицинский Центр, Россия, 298655, Респ. Крым, г. Ялта, пгт. Ливадия, Севастопольское ш., 2<sup>2</sup>Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Россия, 141534, Московская область, г.о. Солнечногорск, д. Лыткино, 777*Резюме***Цель.** Представление клинического случая интраневрального поражения седалищного нерва метастазом рака лёгкого**Методика.** Описание клинического случая, оперативного лечения, разработка тактики ведения таких пациентов.**Результаты.** Представленный клинический случай демонстрирует возможность интраневрального метастатического поражения периферической нервной системы и подчёркивает необходимость настороженности специалистов в отношении данной патологии у группы пациентов с нейропатической болью, нарушением функции периферических нервов и онкологическим анамнезом.**Заключение.** Главными клиническими признаками метастатического поражения периферических нервов могут являться болезненные объёмные образования в проекции нервных стволов с наличием сопутствующих неврологических нарушений (слабости в иннервируемых данным нервом мышц, нарушения чувствительности, нейропатической боли). Для разработки оптимальной тактики ведения таких пациентов требуется проведение клинических исследований, что затруднено в связи с редкостью данной патологии.**Ключевые слова:** периферические нервы, метастаз, нейропатическая боль, интраневральные метастазы

## LUNG CANCER METASTASIS TO THE SCIATIC NERVE

Kurshin A.A.<sup>1</sup>, Torpanov B.R.<sup>2</sup>, Sitnikov A.R.<sup>1</sup><sup>1</sup>Yalta Multidisciplinary Medical Center, 2, Sevastopolskoye Highway, 298655, Yalta, Livadiya, Republic of Crimea, Russia<sup>2</sup>Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, 777, Lytkino, 141534, Solnechnogorsk, Moscow Region, Russia*Abstract***Objective.** Presentation of a clinical case of intraneural sciatic nerve lesion by lung cancer metastasis.**Methods.** Description of the clinical case, surgical treatment, development of tactics for managing such patients.**Results.** The presented clinical case demonstrates the possibility of intraneural metastatic lesion of the peripheral nervous system and emphasizes the need for specialists to be alert to this pathology in a group of patients with neuropathic pain, peripheral nerve dysfunction and a history of cancer.**Conclusion.** The main clinical signs of metastatic lesion of the peripheral nerves may be painful space-occupying lesions in the projection of the nerve trunks with the presence of concomitant neurological disorders (weakness in the muscles innervated by this nerve, sensory disturbances, neuropathic pain). To develop optimal tactics for managing such patients, clinical studies are required, which is difficult due to the rarity of this pathology.**Keywords:** peripheral nerves, metastasis, neuropathic pain, intraneural metastases



## Введение

Неврологические осложнения у онкологических больных встречаются в 20-25% случаев. В основном эти осложнения представлены метастатическим поражением центральной нервной системы, в то время как поражения периферических нервов в основном связаны с токсическим действием химиотерапевтических препаратов [15]. Солидные опухоли, лейкемии и лимфомы обычно воздействуют на периферическое звено нервной системы инфильтрируя непосредственно сами нервные стволы или окружающие ткани нервных волокон, вызывая компрессию нервов [16]. Метастатическое поражение периферических нервов у пациентов с солидными опухолями встречается крайне редко [16].

Цель исследования – представление клинического случая интраневрального поражения седалищного нерва метастазом рака лёгкого

## Описание клинического случая

Пациентка 58 лет госпитализирована в наш центр с жалобами на слабость в правой стопе, онемение по боковой поверхности правой голени и стопы и интенсивную простреливающую боль, распространяющуюся по задней поверхности правой ноги с уровня ягодицы до стопы.

Неврологическая симптоматика до операции была представлена парезом правой стопы (отсутствие тыльного и подошвенного сгибания с некоторым сохранением опорной функции), снижением чувствительности правой стопы и латеральной поверхности правой голени, болевым синдромом при пальпации объёмного образования задней поверхности правого бедра ниже ягодичной складки.

Анамнестически пациентка за год до появления вышеуказанных симптомов проходила курс комбинированной терапии по поводу центрального рака нижней доли левого легкого Т3N1M0 на фоне ВИЧ инфекции (анамнез заболевания – 7 лет) и антиретровирусной терапии. Неврологические симптомы появились постепенно примерно за 8 месяцев до госпитализации вскоре после 6-го курса химиотерапии.

При объективном осмотре симптомы натяжения были отрицательны, на задней поверхности правого бедра пальпировалось безболезненное, смещаемое объёмное образование. При МРТ правого бедра (рис. 1) выявлено объёмное образование правого седалищного нерва.



Рис. 1. Пораженный седалищный нерв. МРТ в режиме T1 с контрастным усилением. Визуализируется утолщённый правый седалищный нерв с полостью, содержащей жидкость

При ЭНМГ (рис. 2) определялся грубый моторный невралный уровень поражения аксонального характера малоберцового и большеберцового нервов правой нижней конечности, а также признаки аксонопатии сенсорных волокон. Было принято решение выполнить открытую биопсию и частичную резекцию образования.

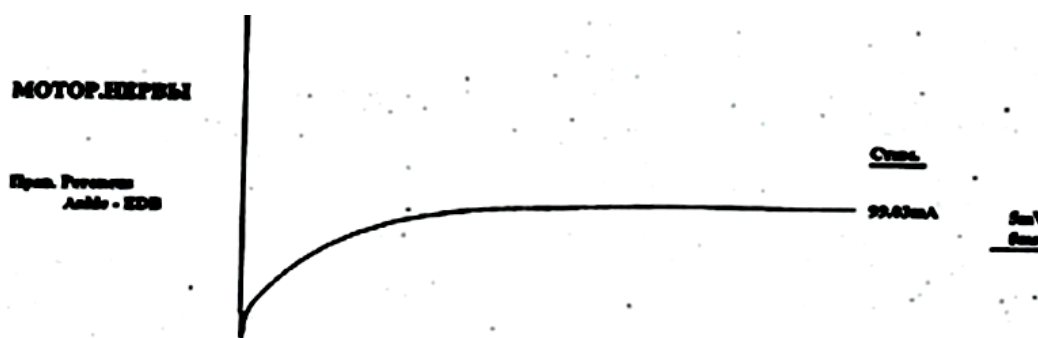


Рис. 2. Электронеромиограмма с признаками грубого моторного уровня поражения малоберцового и большеберцового нервов

Выполнен классический задний доступ к седалищному нерву. Визуализирован правый седалищный нерв, утолщенный, плотный и спаянный с окружающими тканями. После выделения нерва выполнена невротомия в наиболее утолщенной части после чего внутри нервного ствола обнаружена полость, заполненная густой жидкостью (рис. 3, рис. 4). Содержимое полости было эвакуировано, направлено на бактериологическое исследование, которое не выявило роста бактерий.



Рис. 3, 4. Полость, заполненная густой жидкостью внутри седалищного нерва

Стенки образовавшейся внутринеуральной полости (на рис. 5 пинцет в полости нерва) были частично иссечены и направлены на гистологическое исследование, по результатам которого было диагностировано интраневральное метастатическое поражение седалищного нерва раком лёгкого (рис. 6).

В неврологическом статусе после оперативного лечения обнаружен полный регресс болевого синдрома, однако парез стопы и нарушения чувствительности правой стопы и латеральной поверхности правой голени сохранились.

Пациентке было рекомендовано обратиться к онкологу для определения дальнейшей тактики лечения и прохождения химиотерапевтического лечения.

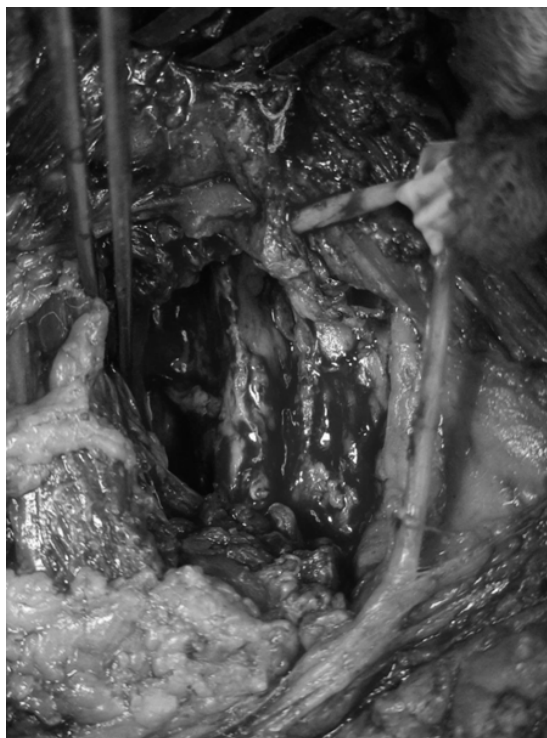


Рис. 5. Пинцет в полости седалищного нерва

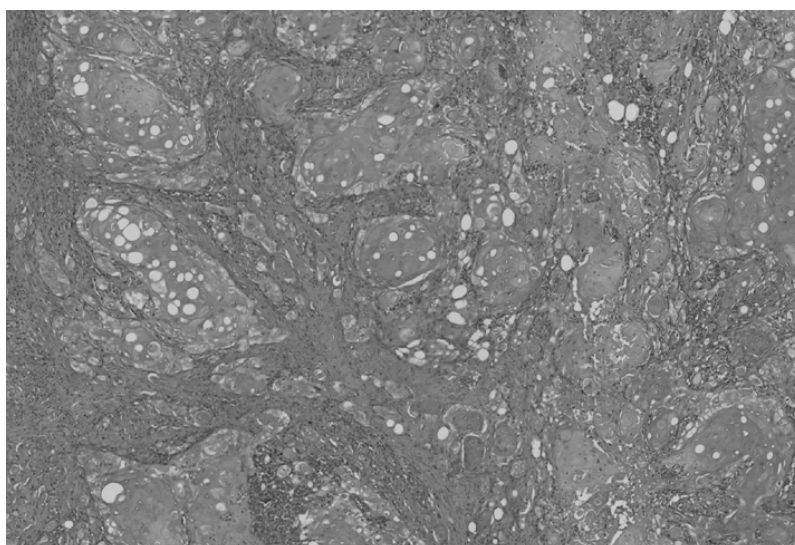


Рис. 6. Интраневральное метастатическое поражение седалищного нерва раком лёгкого

### Обсуждение клинического случая

Метастатическое поражение периферических нервов в мировой литературе в основном представлено в виде клинических случаев и наблюдений. Так, интраневральные метастазы карциноидной опухоли с множественными мононейропатиями описывает в своей работе Grisold [3], он описывает клинический случай пациентки, оперированной по поводу медиастинальной карциноидной опухоли, у которой впоследствии появилась слабость левого бицепса и нейропатическая боль в области иннервации левого С6 корешка. Хирургически был обнаружен интраневральный метастаз карциноидной опухоли в мышечно-кожный нерв и была выполнена тотальная резекция без пластики нерва. Через 3 месяца у этой же пациентки возникло нарушение

чувствительности в области левой кисти и слабость мышц кисти, а также объёмное образование в области локтевого нерва на плече. Было выполнено оперативное вмешательство с резекцией образования и всех вовлечённых фасцикул нерва, интактные фасцикулы оставлены и функция нерва частично сохранилась.

Есть описание случаев метастазирования почечно-клеточной карциномы в локтевой и седалищный нерв [8, 17]. Humphries LS. и соавт. представляют клинический случай пациента, с анамнезом нефрэктомии и нескольких оперативных вмешательств по поводу метастазов почечно-клеточной карциномы, с жалобами на болезненное объёмное образование в области ладонной поверхности запястья под сухожилием мышцы локтевого сгибателя запястья. Боль с проксимальным распространением, без нейропатического компонента и без неврологического дефицита. Пациенту была выполнена открытая биопсия с последующей химиолучевой терапией и полным регрессом симптоматики с появлением некоторого снижения чувствительности в области гипотенара. Varin S. и соавторы описывают пациента, обратившегося в связи с люмбоишалгией с анамнезом почечно-клеточной карциномы, хирургически удалённой около 4 лет назад, без признаков нейропатии и слабости в стопе. При дальнейшем исследовании обнаружено объёмное образование седалищного нерва, выполнена биопсия, которая подтвердила метастатический характер поражения. В дальнейшем хирургическая резекция образования привела к значительному снижению болевого синдрома у пациента.

Kasík J. с соавторами [11] описывают клинический случай инфильтративного поражения седалищного нерва интрамышечным метастазом низкодифференцированной уретральной карциномы в ягодичную мышцу. У пациентки также была нейропатическая боль в области иннервации седалищного нерва и слабость стопы. В этом случае, после неэффективной консервативной терапии, была выполнена частичная резекция образования. Послеоперационный неврологический статус в статье не освещён.

Также интраневральные метастазы лучевого нерва и локтевого нерва описаны в клинике рака молочной железы и плоскоклеточного рака кожи [12]. Однако представляемый клинический случай поражения седалищного нерва метастазом рака лёгкого является уникальным и подобные случаи, насколько осведомлены авторы, не освещены в мировой литературе.

## Заключение

Метастатическое поражение периферических нервов крайне редко встречается в клинической практике, однако врачи должны иметь настороженность в отношении такого рода патологий у пациентов с признаками поражения периферических нервов и нейропатической болью особенно при наличии онкологического анамнеза. Главными клиническими признаками таких поражений периферических нервов могут являться болезненные объёмные образования в проекции нервных стволов с наличием сопутствующих неврологических нарушений (слабости в иннервируемых данным нервом мышц, нарушения чувствительности, нейропатической боли) или без таковых.

До сих пор нет ни одного крупного исследования по тактике лечения пациентов с данной патологией. Авторы считают, что наиболее оптимальной тактикой в случае интраневральных метастазов является декомпрессия нервных структур с экономной резекцией новообразования под нейрофизиологическим контролем для максимального сохранения функции нерва с дальнейшим наблюдением и химиолучевой терапией. Для определения наиболее подходящей тактики по вопросу интраневральных метастатических поражений на данный момент требуются рандомизированные клинические исследования, однако проведение таких исследований затруднено в связи с редкостью данной патологии.

## Литература (references)

1. Dalmau J., Graus F., Marco M. "Hot and dry foot" as initial manifestation of neoplastic lumbosacral plexopathy // *Neurology*. – 1989. – V.39 – P. 871-872.
2. Elliott K., Foley K.M. Neurologic pain syndromes in patients with cancer // *Clinical Neurology*. – 1989. – V.6, N2. – P. 393-420.
3. Grisold W., Piza-Katzer H., Jahn R. Intraneural nerve metastasis with multiple mononeuropathies // *Journal of the Peripheral Nervous System*. – 2000. – V.5, N3. – P. 163-167.

4. Grisold W., Briani C., Vass A. Malignant cell infiltration in the peripheral nervous system // Handbook of Clinical Neurology. – 2013. – V.115 – P. 685-712.
5. Grisold W., Grisold A., Leoscher W.N. Neuromuscular complications in cancer // Journal of the Neurological Sciences. – 2016. – V.15, N367. – P. 184-202.
6. Gwathmey K.G. Plexus and peripheral nerve metastasis // Handbook of Clinical Neurology. – 2018. – V.149 – P. 257-279.
7. Hruban R.H., Shiu M.H., Senie R.T., et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the buttock and lower extremity. A study of 43 cases // Cancer. – 1990. – V.66, N6. – P. 1253-1265.
8. Humphries L.S., Baluch D.A., Nystrom L.M. et al. Interfascicular renal cell carcinoma metastasis to the ulnar nerve: a case report // Hand. – 2016. – V.11, N2. – P. 1-4.
9. Kahraman S., Sabuncuoglu H., Gunhan O. et al. A rare reason of foot drop caused by primary diffuse large b-cell lymphoma of the sciatic nerve: case report // Acta Neurochirurgica (Wien). – 2010. – V.152, N1. – P. 125-128.
10. Kanamori M., Matsui H, Yudoh K. Solitary T-cell lymphoma of the sciatic nerve: case report // Neurosurgery. – 1995. – V.36, N6. – P. 1203-1205.
11. Kasik J., Jaroš P., Kalvach P., et al. Ischiadic Nerve Lesion Due to Metastasis of a Non-Differentiated Urethra Carcinoma: Case Report and Review of the Literature // Clinical Oncology and Research. – 2021. – V.4, N3. – P. 1-5.
12. Kim D.H., Murovic J.A., Tiel R.L. et al. A series of 146 peripheral non-neural sheath nerve tumors: 30-year experience at Louisiana State University Health Sciences Center // Journal of Neurosurgery. – 2005. – V.102, N2. – P. 256-266.
13. Krarup C., Crone C. Neurophysiological studies in malignant disease with particular reference to involvement of peripheral nerves // Journal of Neurology. – 2002. – V.249, N6. – P. 651-661.
14. Liu H-C, Hung G-Y, Yen H-J et al. Acute sciatica: an unusual presentation of extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukemia // International Journal of Hematology. – 2007. – V.86, N2. – P. 163-165.
15. Posner J.B. Neurologic Complications of Cancer – Philadelphia: F.A. Davis, 1995. – 482 p.
16. Ramchandren S., Dalmau J. Metastases to the peripheral nervous system // Journal of Neuro-Oncology. – 2005. – V.75, N1. – P. 101-110.
17. Varin S., Faure A., Bouc P. et al. Endoneural metastasis of the sciatic nerve disclosing the relapse of a renal carcinoma, four years after its surgical treatment // Joint Bone Spine. – 2006. – V.73, N6. – P. 760-762.

### Информация об авторах

*Куришин Алексей Алексеевич* – врач-нейрохирург Ялтинского Многопрофильного Медицинского Центра Федерального Медико-Биологического Агенства Российской Федерации. E-mail: fazoev@gmail.com

*Торпанов Бронислав Русланович* – врач-нейрохирург Федерального Научно-Клинического Центра Реаниматологии и Реабилитологии Федерального Медико-Биологического Агенства Российской Федерации. E-mail: bronislauder@gmail.com

*Ситников Андрей Ростиславович* – кандидат медицинских наук, заведующий нейрохирургическим отделением, врач-нейрохирург Ялтинского Многопрофильного Медицинского Центра Федерального Медико-Биологического Агенства Российской Федерации. E-mail: neuro77@gmail.com

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

Поступила 25.06.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 616.831-005:[615.849.5+613.648:614.876]

З.1.24 Нервные болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.15 EDN: MAXINP

**ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ РАДИАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРИ ВНЕШНЕМ ЛОКАЛЬНОМ И ТОТАЛЬНОМ ОБЛУЧЕНИИ**© Мешков Н.А.<sup>1</sup>, Куликова Т.А.<sup>1</sup>, Солодкий В.А.<sup>1</sup>, Вальцева Е.А.<sup>2</sup><sup>1</sup>Российский научный центр рентгенодиагностики, Россия, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86<sup>2</sup>«Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Россия, 141014, Мытищи, ул. Семашко, 2*Резюме*

**Цель.** Оценка частоты цереброваскулярной патологии при внешнем локальном и тотальном облучении в отдаленном периоде после радиационного воздействия.

**Методика.** Информация из публикаций о пациентах и данные из архива ФГБУ «РНЦ рентгенодиагностики» Минздрава России. Объект исследования: пациенты с раком головы и шеи, проходившие лучевую терапию (локальное облучение), и ликвидаторы последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС (тотальное облучение).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Microsoft Excel 2016. Нормально распределенные количественные данные приведены в виде M(SD). Вероятность цереброваскулярной болезни (ЦВБ) оценивали с использованием относительного риска и 95% доверительных интервалов, значимость различий – критерия  $\chi^2$ . Определение взаимосвязи между переменными проводилось с применением корреляционно-регрессионного анализа. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Частота ЦВБ у ЛПА и пациентов составила 41,0 (8,8)% и 17,9 (12,9)%. Доза облучения ЛПА и пациентов – соответственно 0,13 (0,09;0,17) и 53,55 (47,45;59,64) Гр. Средняя частота ЦВБ у ЛПА на ЧАЭС – 41,0 (8,8)% в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ) выше, чем у пациентов – 17,9 (12,9)%. Выявлена связь частоты ЦВБ у пациентов ( $R = 0,693$ ;  $R^2 = 0,480$ ) и у ЛПА ( $R = 0,639$ ;  $R^2 = 0,408$ ) с дозой облучения.

**Заключение.** Важную роль в развитии отдаленных последствий радиационного воздействия играет характер и временные условия облучения: при локальном кратковременном облучении в высоких дозах уровень цереброваскулярной патологии в 2,3 раза меньше уровня при общем длительном непрерывном облучении в низких дозах.

**Ключевые слова:** цереброваскулярная патология, локальное облучение, тотальное облучение, доза облучения

**CEREBROVASCULAR CONSEQUENCES OF EXPOSURE TO EXTERNAL RADIATION AS A RESULT OF LOCAL AND TOTAL BODY IRRADIATION**Meshkov N.A.<sup>1</sup>, Kulikova T.A.<sup>1</sup>, Solodkiy V.A.<sup>1</sup>, Valtseva E.A.<sup>2</sup><sup>1</sup>Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, 86, Profsoyuznaya St., 117997, Moscow, Russia<sup>2</sup>F.F. Erisman Federal Scientific Center of Hygiene of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2, Semashko St., 141014, Mytishchi, Moscow region, Russia*Abstract*

**Objective.** The purpose was to assess the incidence of cerebrovascular disorders occurring as a result of local and total body irradiation long after the exposure.

**Methods.** Publications about patients and data from the archives of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology. Human subjects: patients with head and neck cancers who received radiotherapy (local irradiation) and “liquidators” consequences of the Chernobyl accident (total body irradiation).

The study used Microsoft Excel 2016 for statistical processing and quantitative data that follows a normal distribution with mean score (M) and standard deviation (SD). The probability of cerebrovascular diseases (CVD) was measured using relative risk and 95% confidence intervals; the significance of

difference was assessed using the  $\chi^2$  criterion. We looked for correlations between variables using the correlation and regression analysis. The difference was considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results.** The incidence of CVD in the liquidators and patients was 41.0% (8.8) and 17.9% (12.9). The radiation dose received by the liquidators and patients was 0.13 Gy (0.09; 0.17) and 53.55 Gy (47.45; 59.64), respectively. The average incidence of CVD in liquidators was 41.0% (8.8), which is two times ( $p < 0.001$ ) higher than in the patients (17.9% (12.9)). We have found a correlation between the incidence of CVD and radiation dose both for the patients ( $R = 0.693$ ;  $R^2 = 0.480$ ) and the liquidators of the Chernobyl accident ( $R = 0.639$ ;  $R^2 = 0.408$ ).

**Conclusion.** The long-term consequences of exposure to radiation largely depend on the type and duration of exposure: short-term local irradiation at high doses results in 2.3 times lower incidence of CVD than long-term continuous total body irradiation at low doses.

*Keywords:* cerebrovascular disease, local irradiation, total body irradiation, radiation dose

## Введение

Последствия радиационного воздействия на организм человека зависят от дозы и характера облучения. Различают локальное и тотальное облучение. Локальное облучение, как правило, имеет место при лучевой терапии онкологических пациентов, общее – при радиационных авариях и инцидентах. В последние годы наблюдается прирост заболеваемости и смертности онкологических пациентов от инсультов [20, 26, 28, 29, 35]. Ведущим патогенетическим механизмом в развитии цереброваскулярных осложнений может быть прямой эффект лучевой терапии на эндотелий сосудов, в результате которого у онкологических больных происходит ускорение развития атеросклеротических процессов [4, 10, 30, 38]. Выявлена тесная связь между развитием сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, выживших после рака, и радиационным воздействием [33].

У ликвидаторов последствий аварии (ЛПА) на Чернобыльской АЭС отмечено нарушение церебральной гемодинамики с последующим развитием хронической ишемии мозга (дисциркуляторной энцефалопатии) [3, 5, 6]. Механизмы формирования церебральной патологии у ЛПА связаны с воздействием радиации на церебральные сосуды микроциркуляторного русла [6]. Нарушения микроциркуляторных процессов обусловлены состоянием эндотелиальных сосудов, эндотелиальной дисфункцией, дегенерацией и очаговой пролиферацией эндотелиальных клеток [1, 8, 9]. Важно отметить, что изучение последствий радиационного воздействия на организм человека весьма актуально в современной военно-политической обстановке, когда высока вероятность разрушения АЭС и других радиационно опасных объектов с выходом активности в окружающую среду.

Цель исследования: – оценка частоты цереброваскулярной патологии при локальном и общем облучении в отдаленном периоде после радиационного воздействия.

## Методика

Объектами исследования являлись пациенты с онкологической патологией, проходившие лучевую терапию (локальное облучение), и ЛПА на ЧАЭС, принимавшие участие в аварийно-восстановительных работах (АВР) в 30-км зоне (тотальное облучение).

Материалами исследования послужила информация из публикаций о цереброваскулярных осложнениях у онкологических пациентов, прошедших лучевую терапию на область головы и шеи, и данные из архива о пациентах и ЛПА, проходивших обследование и лечение в отделении терапии ФГБУ «РНЦ рентгенодиагностики» Минздрава России (РНЦ РР).

Критерии включения в исследование: 1) публикации, в которых изучалась вероятность развития цереброваскулярной патологии у получавших и не получавших лучевую терапию, доза облучения, наличие данных для расчета средних групповых значений ( $M$ ) со стандартным отклонением ( $SD$ ), стандартной ошибкой среднего ( $SE$ ), значений относительного риска ( $OR$ ); 2) ЛПА, у которых имелись сведения о периоде участия, дозе облучения и диагнозе «цереброваскулярная болезнь» или «дисциркуляторная энцефалопатия».

Поиск научных публикаций за 1990-2023 гг. проведен по ключевым словам: «рак», «цереброваскулярные заболевания, рак головы и шеи, лучевая терапия и доза облучения» в PubMed / MEDLINE, CrossRef, eLIBRARY / РИНЦ.

В исследование включена 21 публикация, соответствовавшая критериям включения, в которых последствия лучевой терапии изучены у 1293 пациентов. Возраст пациентов указан только в 12 публикациях, его среднее значение составило 44,5 (21,1) года (от 18 до 80 лет). Выборка из архива РНЦ РР включала 694 ЛПА, средний возраст которых составил 51,6 (7,1) года (от 35 до 78 лет). Различия между группами статистически значимы ( $p = 0,001$ ).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программ MICROSOFT EXCEL 2016 и STATISTICA 10.0. Проверка распределения выполнена по критерию Шапиро-Уилка. Для описания нормально распределенных количественных данных использованы среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Вероятность развития цереброваскулярной болезни (ЦВБ) у пациентов после лучевой терапии и частоты дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) среди ЛПА оценивали с использованием относительного риска (ОР) и 95% доверительных интервалов (ДИ), значимость различий – критерия  $\chi^2$ . Выявление взаимосвязи между переменными проводилось с применением корреляционно-регрессионного анализа. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Показатели с уровнем значимости  $> 0,05$  до  $< 0,10$  рассматривались в качестве тенденций.

## Результаты исследования

В табл. 1 представлены данные о частоте ЦВБ у пациентов, проходивших и не проходивших ЛТ, приведенные в публикациях, соответствовавших критериям включения в исследование.

Таблица 1. Данные из публикаций, включенных в исследование

№ п/п	Источники	Частота ЦВБ среди пациентов		Доза, Гр
		после ЛТ, % (95%ДИ)	без ЛТ, % (95%ДИ)	
1	Moritz M.W., 1990 [36]	30,2 (21,2;39,2)	5,3 (0,9;9,6)	50,0
2	Cheng S.W., 2000 [18]	36,5 (27,0;45,9)	8,3 (2,9;13,8)	68,0
3	Lam H.&N., 2001 [32]	30,0 (21,0;39,0)	Н/д	56,6
4	Chang Y.J., 2009 [16]	19,8 (12,0;27,6)	Н/д	60,0
5	Dubec J.J., 1998 [22]	37,8 (28,3;47,3)	3,7 (0,02;7,5)	59,5
6	Cheng S.W., 2004 [17]	33,1 (23,9;42,3)	23,2 (14,9;31,4)	60,0
7	Martin J.D., 2005 [34]	15,0 (8,0%;22,0)	2,5 (-0,6;5,6)	35,0
8	Brown P.D., 2005 [12]	18,2 (10,6;25,7)	6,8 (1,9;11,8)	45,0
9	Tai S.M.-L., 2013 [40]	17,0 (9,7;24,4)	2,1 (-0,7;5,0)	66,0
10	Zhou L., 2015 [42]	22,9 (14,7;31,2)	2,0 (-0,7;4,7)	66,0
11	Griewing B., 1995 [24]	25,0 (16,5;33,5)	Н/д	56,2
12	Steele SR., 2004 [39]	40,0 (30,4;49,6)	Н/д	64,2
13	Carpenter DJ., 2018 [15]	15,8 (8,7;23,0)	Н/д	48,0
14	Haynes JC., 2002 [25]	6,4 (1,6;11,2)	6,9 (1,9;11,8)	64,1
15	Campen C.J., 2012 [14]	4,7 (0,6;8,9)	0,6 (-0,9;2,1)	54,0
16	Mueller S., 2013 [37]	2,0 (-0,7;4,8)	0,4 (-0,8;1,7)	50,0
17	van Dijk I.W., 2016 [41]	4,0 (0,2;7,8)	0,7 (-0,9;2,4)	39,2
18	El-Fayech C., 2017 [23]	3,1 (-0,3;6,5)	0,4 (-0,8;1,7)	22,0
19	Arthurs E., 2016 [11]	3,3 (-0,2;6,9)	0,06 (-0,4;0,6)	Н/д
20	Huang Y.S., 2011 [27]	5,9 (1,3;10,5)	1,1 (-0,9;3,2)	Н/д
21	Chu C.N., 2013 [19]	4,2 (0,3;8,1)	4,6 (0,5;8,8)	Н/д

Примечание: Н/д – нет данных

Результаты оценки риска возникновения ЦВБ у пациентов после краниальной лучевой терапии. Как видно из табл. 2, статистически значимый риск возникновения ЦВБ после облучения головы (шеи) обнаружен в 10 публикациях (62,5%). Наиболее высокие значения ОР рассчитаны по данным, приведенным в исследованиях Zhou L. (2015) [42], Dubec J.J. (1998) [22] и Campen C.J. (2012) [14].



Таблица 2. Относительные риски ЦВБ у пациентов после лучевой терапии

№ п/п	Источники	ОР (95% ДИ)	$\chi^2$	p
1	Moritz M.W., 1990 [36]	5,74 (1,40;23,49)	8,67	0,003
2	Cheng S.W., 2000 [18]	4,38 (2,14;8,93)	21,85	< 0,001
3	Dubec J.J., 1998 [22]	10,11 (5,37;19,41)	65,49	< 0,001
4	Cheng S.W., 2004 [17]	1,43 (0,92;2,21)	2,63	0,105
5	Martin J.D., 2005 [34]	6,00 (0,76;47,60)	3,91	0,048
6	Brown P.D., 2005 [12]	2,67 (0,76;9,39)	2,6	0,107
7	Tai S.M.-L., 2013 [40]	8,00 (1,04;61,48)	6,02	0,014
8	Zhou L., 2015 [42]	11,46 (2,81;46,67)	21,01	< 0,001
9	Haynes J.C., 2002 [25]	0,93 (0,41-2,1)	0,033	0,835
10	Campen C.J., 2012 [14]	8,68 (1,13-67,01)	6,166	0,014
11	Mueller S., 2013 [37]	4,95 (3,03-8,08)	50,18	<0,001
12	van Dijk I.W., 2016 [41]	5,94 (2,28-15,47)	16,99	<0,001
13	El-Fayech C., 2017 [23]	7,93 (2,89-21,78)	22,63	<0,001
14	Arthurs E., 2016 [11]	0,89 (0,74-1,08)	1,4	0,239
15	Huang Y.S., 2011 [27]	1,01 (0,8-1,27)	0,000	0,954
16	Chu C.N., 2013 [19]	0,84 (0,5-1,39)	0,48	0,490

Для выявления причинно-следственных связей между частотой ЦВБ у пациентов с облучением головы (шеи) в анализ были включены исследования, в которых имелись данные о дозе облучения (табл. 1). Результаты корреляционно-регрессионного анализа представлены на рис. 1.

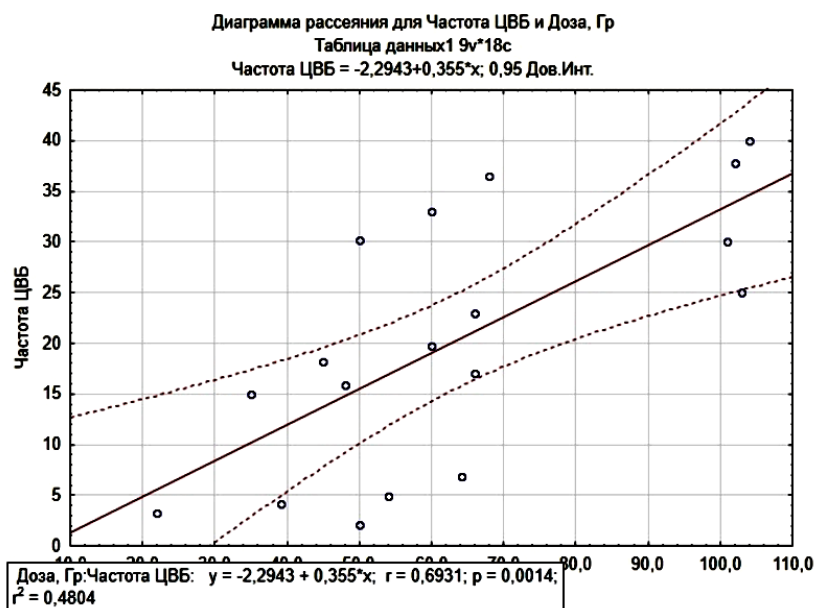


Рис. 1. Причинно-следственные связи между частотой ЦВБ и дозой облучения при проведении лучевой терапии пациентам с раком головы (шеи)

На рис. 1 приведена диаграмма рассеяния частоты ЦВБ в зависимости от дозы облучения при проведении лучевой терапии и уравнение регрессии – Частота ЦВБ =  $-2,2943 + 0,355 \cdot x$ , а также параметры регрессии, позволяющие оценить качество построенной модели:  $R = 0,693$ ;  $R^2 = 0,480$  и статистическую значимость модели регрессии в целом –  $p = 0,001$ .

Частоту дисциркуляторной энцефалопатии среди ЛПА рассчитывали для всего периода участия в АВР (1986-1988 гг.), отдельно для каждого года и по стадиям ДЭП. Результаты представлены на рис. 2.

На рис. 2 видно, что существенных различий между частотой ДЭП не выявлено, за исключением показателей в 1986 и 1988 гг., различие между которыми близко к статистически значимому –  $ОР=1,29$  (0,97-1,72;  $p = 0,061$ ). Обнаружено, что риск развития ДЭП I в 1987 г. значительно выше,

чем в 1988 г. –  $OR = 2,32 (0,72-7,49; p < 0,001)$ . Риск развития ДЭП II значительно выше, чем ДЭП I и ДЭП III – соответственно  $OR = 6,15 (4,76-7,95; p < 0,001)$  и  $OR = 8,58 (6,31-11,67; p < 0,001)$ .

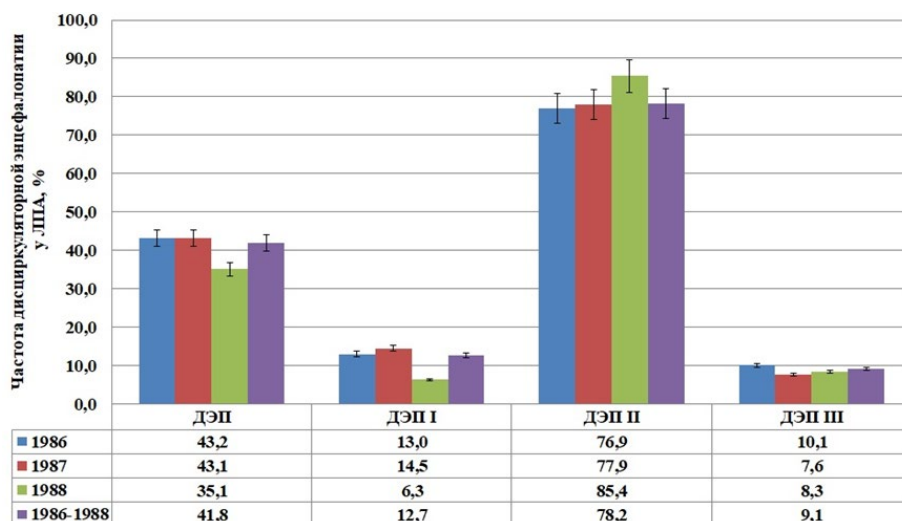


Рис. 2. Частота ДЭП среди ЛПА, участников АВР в 1986, 1987, 1988 гг. и в целом за весь период %.

Результаты оценки причинно-следственных связей между частотой ЦВБ у ЛПА и дозой облучения представлены на рис. 3.

На рис. 3 показано уравнение регрессии – частота ЦВБ =  $33,248 + 83,547 \cdot x$  и параметры регрессии, характеризующие качество построенной модели:  $R = 0,639$ ;  $R^2 = 0,408$ , и статистическую значимость модели регрессии в целом –  $p = 0,008$ .

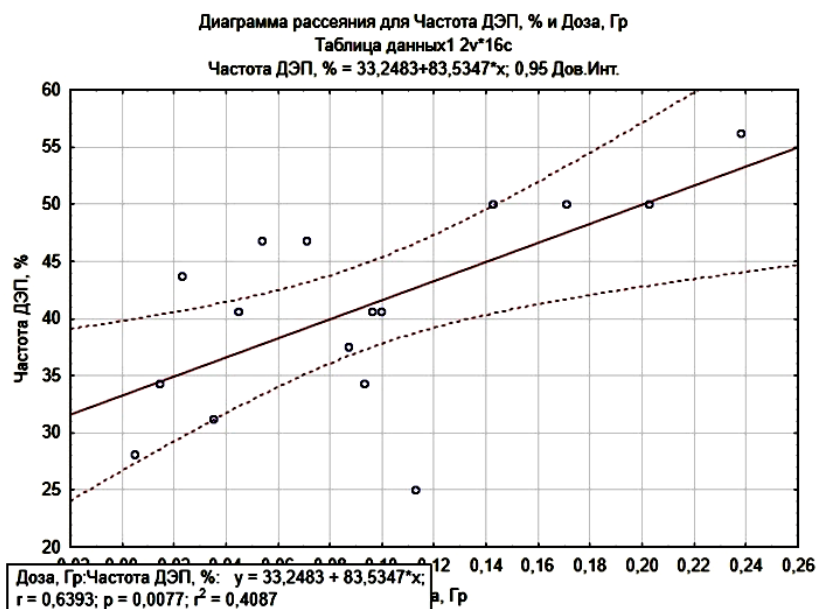


Рис. 3. Причинно-следственная связь между частотой ДЭП у ЛПА и дозой облучения, полученной в период участия в АВР на Чернобыльской АЭС

### Обсуждение результатов исследования

Средняя частота цереброваскулярной патологии у ЛПА на ЧАЭС – 41,0 (8,8)% в 2,3 раза ( $p < 0,001$ ) превышает аналогичный показатель у пациентов после краниальной ЛТ – 17,9 (12,9)%.

Частота ДЭП у ЛПА, участвовавших в АВР в 1986 г. (43,2%), сопоставима с частотой ДЭП у ЛПА 1987 г. (43,1%) –  $p = 0,475$ , хотя доза облучения у первых (0,18 Гр) в 1,8 раза ( $p < 0,001$ ) выше дозы у вторых г. (0,10 Гр). Близкое к статистически значимому уровню различие между частотой ДЭП выявлено у ЛПА 1986 и 1988 гг. (35,1%) –  $p = 0,065$ .

Средняя доза облучения при проведении ЛТ составляет 53,55 (47,45;59,64) Гр, доза, полученная ЛПА в период участия в АВР, – 0,13 (0,09;0,17) Гр. Выраженность зависимости частоты ЦВБ у пациентов с раком головы и шеи ( $R = 0,693$ ) и частоты ДЭП у ЛПА ( $R = 0,639$ ) от дозы облучения характеризуется по шкале Чеддока как заметная. Доля объясненной этим фактором дисперсии составляет в 1-м случае 48,0%, во-втором – 40,8%, то есть преобладающее влияние на возникновение цереброваскулярной патологии как у пациентов, так и у ЛПА оказывают другие факторы, доля которых составляет соответственно 52,0 и 59,2%.

Воздействие высоких доз ионизирующего излучения на центральную нервную систему повышает риск развития нейродегенеративных заболеваний в отдаленном периоде. Аналогичные последствия вызывают и низкие дозы радиации. Последствия облучения могут проявиться как в пожилом, так и в молодом возрасте [2]. Наиболее высокий риск ЦВБ после лучевой терапии выявлен у пациентов с раком головы моложе 40 лет [19]. Средний период развития цереброваскулярных осложнений после лучевой терапии составляет 10,9 года (от 1,3 до 21,0 лет) [21].

Важную роль в развитии цереброваскулярной недостаточности играет возраст, подвергшихся воздействию радиации, а также характер и время облучения: при локальном кратковременном облучении в высоких дозах уровень цереброваскулярной патологии в 2,3 раза меньше уровня этой патологии при общем длительном непрерывном облучении в низких дозах. Дисциркуляторная энцефалопатия у ЛПА развивалась в возрасте 30 лет спустя 5-6 лет после аварии [7]. Риск заболеваемости ДЭП наиболее высок у ЛПА 1986 года, облученных в дозе  $> 0,15$  Гр менее чем за 6 недель, коэффициент избыточного относительного риска у них составляет  $ERR/Гр = 0,64$  (0,38-0,93;  $p < 0,001$ ) [29].

Статистически значимые риски хронических цереброваскулярных заболеваний выявлены у ЛПА на Чернобыльской АЭС при дозах 0,5 Гр и выше [31]. Значительный рост уровня заболеваемости этой патологией отмечен и у населения в возрасте 18-60 лет, эвакуированного из 30-км зоны ЧАЭС, через 7 лет после аварии с пиком роста в период с 12 лет по 21 год [13].

Важно отметить, что на момент начала облучения средний возраст ЛПА, включенных в исследование составлял за период 1986-1988 гг.  $33,3 \pm 0,3$  года, а ЛПА в 1986 г. –  $32,8 \pm 0,4$  года, то есть возраст пациентов с раком головы ( $39,5 \pm 8,3$  г.) в 1,2 раза превышал возраст ЛПА – соответственно  $p = 0,019$  и  $p = 0,032$ . В связи с этим можно предполагать, что возраст на момент облучения является значимым фактором, влияющим на уровень цереброваскулярной патологии в отдаленном периоде.

## Выводы

1. Частота цереброваскулярных заболеваний среди ЛПА на Чернобыльской АЭС (41,0%) значительно выше ( $p < 0,001$ ), чем среди пациентов с онкологической патологией (рак головы, шеи) после лучевой терапии (17,9%), при этом доза облучения последних (53,55 Гр) в 406 раз ( $p < 0,001$ ) превышает дозу облучения ЛПА (0,13 Гр).
2. Выявлена достоверная причинно-следственная связь между частотой цереброваскулярной патологии у пациентов после краниальной лучевой терапии ( $p = 0,001$ ) и ЛПА на Чернобыльской АЭС с дозой облучения. Доля дисперсии, объясненной этим фактором, составила соответственно 48,0 и 40,8%, то есть преобладает влияние других факторов, на долю которых приходится 52,0 и 59,2%.
3. Результаты исследования показывают, что уровень цереброваскулярной патологии при общем длительном непрерывном облучении в низких дозах в 2,3 раза выше, чем при локальном кратковременном облучении в высоких дозах.

## Литература (references)

1. Алексанин С.С. Результаты многолетних исследований особенностей соматической патологии в отдаленном периоде после радиационных аварий // Радиационная гигиена. – 2009. – Т.2, №1. – С. 5-7. [Alexanin S.S. *Radiatsionnaya Gygiena. Radiation Hygiene.* – 2009. – V.2, N1. – P. 5-7. (in Russian)]

2. Атаманюк Н.И. Влияние средних и малых доз ионизирующего излучения на высшую нервную деятельность человека и животных // Медицина экстремальных ситуаций. – 2023. – Т.25, №3. – С. 5-13. [Atamanyuk N.I. *Medicina jekstremal'nyh situacij*. Medicine of Extreme Situations. – 2023. – V.25, N3. – P. 5-13. (in Russian)]
3. Красиленко Е.П. Возрастная динамика церебрального кровотока у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС // Врачебное дело. – 2002. – №3-4. – С. 27-32 [*Vrachebnoe delo*. Likars'ka sprava / Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukraïny. – 2002. – N3-4. – P. 27-32. (in Russian)]
4. Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016 // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №3. – С. 105-139. [2016 ESC Position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the esc committee for practice guidelines. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. Russian journal of cardiology. – 2017. – N3. – P. 105-139. (in Russian)]
5. Мироненко Т.В., Пеннер В.А., Пицул Н.Л., Лавренко О.В., Казарцева М.Н. Дисциркуляторная энцефалопатия и ее сочетание с другими заболеваниями нервной системы у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС (диагностические и терапевтические подходы) // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 30-40. [Mironenko T.V., Penner V.A., Pitsul N.L., Lavrenko O.V., Kazartseva M.N. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. International neurology journal. – 2010. – N4. – P. 30-40. (in Russian)]
6. Подсонная И.В., Головин В.А. Особенности течения и исходы инсультов при артериальной гипертензии у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – № 3. – С. 16-22. [Podsonnaya I.V., Golovin V.A. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2008. – N3. – P. 16-22. (in Russian)]
7. Подсонная И.В., Шумахер Г.И., Головин В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС (результаты двадцатилетнего наблюдения) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т.109, №2. – С. 10-13. [Podsonnaia I.V., Shumakher G.I., Golovin V.A. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2009. – V.109, N2. – P. 10-13. (in Russian)]
8. Соловьева Э.Ю., Амелина И.П. Церебральная микроангиопатия в развитии хронической ишемии мозга: подходы к лечению // Медицинский Совет. – 2020. – №2. – С. 16-24. [Soloveva E.Yu., Amelina I.P. *Medicinskij Sovet*. Medical Council. – 2020. – N2. – P. 16-24. (in Russian)]
9. Тетенев Ф.Ф., Поровский ЯВ, Матковская Т.В., Агеева Т.С., Бодрова Т.Н., Черногорюк ГЭ, Карзилов А.И., Месько П.Е., Невдах А.Е. 30 лет после аварии на Чернобыльской станции: результаты клинического наблюдения за ликвидаторами последствий аварии // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – №1. – С. 25-33. [Tetenev F.F., Porovskiy Ya.V., Matkovskaya T.V., Ageeva T.S., Bodrova T.N., Chernogoruk G.E., Karzilov A.I., Mesko P.E., Nevdakh A.E. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. Siberian Medical Review. – 2019. – N1. – P. 25-33. (in Russian)]
10. Albano D., Benenati M., Bruno A. et al. Young SIRM Working Group. Imaging side effects and complications of chemotherapy and radiation therapy: a pictorial review from head to toe // *Insights into Imaging*. – 2021. – V.12, N1. – P. 76.
11. Arthurs E., Hanna T.P., Zaza K. et al. Stroke After Radiation Therapy for Head and Neck Cancer: What Is the Risk? // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2016. – V.96, N3. – P. 589-96.
12. Brown P.D., Foote R.L., McLaughlin M.P. et al. A historical prospective cohort study of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck malignancies // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2005. – V.63, N5. – P. 1361-7.
13. Buzunov V.O., Kapustynska O.A. Epidemiological studies of cerebrovascular disease of the population evacuated from the 306km zone of the CHNPP at the age of 18-60 years. Analysis of the influence of internal ionizing radiation on the thyroid gland <sup>131</sup>I // *Problems of radiation medicine and radiobiology*. – 2018. – N23. – P. 96-106.
14. Campen C.J., Kranick S.M., Kasner S.E. et al. Cranial irradiation increases risk of stroke in pediatric brain tumor survivors // *Stroke*. – 2012. – V.43, N11. – P. 3035-3040.
15. Carpenter D.J., Mowery Y.M., Broadwater G. et al. The risk of carotid stenosis in head and neck cancer patients after radiation therapy // *Oral oncology*. – 2018. – N80. – P. 9-15.
16. Chang Y.J., Chang T.C., Lee T.H., Ryu S.J. Predictors of carotid artery stenosis after radiotherapy for head and neck cancers // *Journal of vascular surgery*. – 2009. – V.50, N2. – P. 280-285.
17. Cheng S.W., Ting A.C., Ho P., Wu L.L. Accelerated progression of carotid stenosis in patients with previous external neck irradiation // *Journal of vascular surgery*. – 2004. – V.39, N2. – P. 409-415.
18. Cheng S.W., Ting A.C., Lam L.K., Wei W.I. Carotid stenosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma // *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. – 2000. – V.126, N4. – P. 517-521.

19. Chu C.N., Chen P.C., Bai L.Y. et al. Young nasopharyngeal cancer patients with radiotherapy and chemotherapy are most prone to ischaemic risk of stroke: a national database, controlled cohort study // *Clinical otolaryngology and allied sciences*. – 2013. – V.38, N1. – P. 39-47.
20. Dauer L., Yorke E., Williamson M. et al. Radiotherapeutic implications of the updated ICRP thresholds for tissue reactions related to cataracts and circulatory diseases // *Annals of the ICRP*. – 2018. – V.47, N3-4. – P. 196-213.
21. Dorresteijn L.D., Kappelle A.C., Boogerd W. et al. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2002. – V.20, N1. – P. 282-288.
22. Dubec J.J., Munk P.L., Tsang V. et al. Carotid artery stenosis in patients who have undergone radiation therapy for head and neck malignancy // *The British journal of radiology*. – 1998. – V.71, N848. – P. 872-875.
23. El-Fayech C., Haddy N., Allodji R.S. et al. Cerebrovascular Diseases in Childhood Cancer Survivors: Role of the Radiation Dose to Willis Circle Arteries // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2017. – V.97, N2. – P. 278-286.
24. Griewing B., Guo Y., Doherty C. et al. Radiation-induced injury to the carotid artery: a longitudinal study // *European journal of neurology*. – 1995. – V.2, N4. – P. 379-383.
25. Haynes J.C., Machtay M., Weber R.S. et al. Relative risk of stroke in head and neck carcinoma patients treated with external cervical irradiation // *The Laryngoscope*. – 2002. – V.112, N10. – P. 1883-1887.
26. Huang R., Zhou Y., Hu S. et al. Radiotherapy Exposure in Cancer Patients and Subsequent Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Frontiers in neurology*. – 2019. – N10. – P. 233.
27. Huang Y.S., Lee C.C., Chang T.S. et al. Increased risk of stroke in young head and neck cancer patients treated with radiotherapy or chemotherapy // *Oral oncology*. – 2011. – V.47, N11. – P. 1092-1097.
28. Hung S.K., Lee M.S., Chiou W.Y. et al. High incidence of ischemic stroke occurrence in irradiated lung cancer patients: a population-based surgical cohort study // *Public Library of Science one*. – 2014. – V.9, N4. – P. e94377.
29. Kashcheev V.V., Chekin S.Y., Maksioutov M.A. et al. Radiation-epidemiological Study of Cerebrovascular Diseases in the Cohort of Russian Recovery Operation Workers of the Chernobyl Accident // *Health physics*. – 2016. – V.111, N2. – P. 192-197.
30. Koutroumpakis E., Deswal A., Yusuf S.W. et al. Radiation-Induced Cardiovascular Disease: Mechanisms, Prevention, and Treatment // *Current oncology reports*. – 2022. – V.24, N5. – P. 543-553.
31. Krasnikova L.I., Buzunov V.O., Solonovitch S.I. Radiation and non-radiation factors impact on development of cerebrovascular diseases in the Chornobyl clean-up workers. The epidemiological study results // *Problems of radiation medicine and radiobiology*. – 2013. – N18. – P. 89-101.
32. Lam W.W., Yuen H.Y., Wong K.S., Leung S.F., Liu K.H., Metreweli C. Clinically underdetected asymptomatic and symptomatic carotid stenosis as a late complication of radiotherapy in Chinese nasopharyngeal carcinoma patients // *Head & neck*. – 2001. – V.23, N9. – P. 780-784.
33. Liu X.C., Zhou P.K. Tissue Reactions and Mechanism in Cardiovascular Diseases Induced by Radiation // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – V.23, N23. – P. 14786.
34. Martin J.D., Buckley A.R., Graeb D. et al. Carotid artery stenosis in asymptomatic patients who have received unilateral head-and-neck irradiation // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2005. – V.63, N4. – P. 1197-1205.
35. Miller K.D., Nogueira L., Mariotto A.B. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2019. – V.69, N5. – P. 363-385.
36. Moritz M.W., Higgins R.F., Jacobs J.R. Duplex imaging and incidence of carotid radiation injury after high-dose radiotherapy for tumors of the head and neck // *Archives of surgery*. – 1990. – V.125, N9. – P. 1181-1183.
37. Mueller S., Fullerton H.J., Stratton K. et al. Radiation, atherosclerotic risk factors, and stroke risk in survivors of pediatric cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. – 2013. – V.86, N4. – P. 649-655.
38. Nag T., Taub C., Hasan M., Wilbert A. Подходы к лечению сердечно-сосудистой патологии и с тромбоцитопенией // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. – 2018. – Т.6, №19. – С. 4-16. [Nag T., Taub C., Hasan M., Wilbert A. *Mezhdunarodnyj zhurnal serdca i sosudistyh zaboolevanij*. International Heart and Vascular Disease Journal. – 2018. – V.6, N19. – P. 4-16. (in Russian)]
39. Steele S.R., Martin M.J., Mullenix P.S. et al. Focused high-risk population screening for carotid arterial stenosis after radiation therapy for head and neck cancer // *American journal of surgery*. – 2004. – V.187, N5. – P. 594-598.
40. Tai S.M.-L., Niyaz M., Ng C.-G., Govindasamy G.K., Tan C.-T. Extracranial Carotid Stenosis After Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma, a Malaysian Study // *Neurology Asia*. – 2013. – V.18, N2. – P. 143-151.

41. van Dijk I.W., van der Pal H.J., van Os R.M. et al. Risk of Symptomatic Stroke After Radiation Therapy for Childhood Cancer: A Long-Term Follow-Up Cohort Analysis // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2016. – V.96, N3. – P. 597-605.
42. Zhou L., Xing P., Chen Y. et al. Carotid and vertebral artery stenosis evaluated by contrast-enhanced MR angiography in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy: a prospective cohort study // The British journal of radiology. – 2015. – V.88, N1050. – P. 20150175.

### **Информация об авторах**

*Мешков Николай Алексеевич* – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАЕН, член Российской научной комиссии по радиологической защите при РАН, Заслуженный врач Российской Федерации, главный научный сотрудник ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. E-mail: professor12@yandex.ru

*Куликова Татьяна Анатольевна* – кандидат медицинских наук, заведующая отделением ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. E-mail: tkulikova61@gmail.com

*Солодкий Владимир Алексеевич* – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России. E-mail: mailbox@mcrr.rssi.ru

*Вальцева Елена Алексеевна* – кандидат биологических наук, главный специалист, ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Московская область, г. Мытищи, Россия. E-mail: altay21c@mai.ru

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

Поступила 06.06.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 616-005.4:616.13-089:612.135:616-073.53:616-073.96

3.1.15 Сердечно-сосудистая хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.16 EDN: MBBKNV

**КОНТРОЛЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПРИ КОРОНАРНОМ ШУНТИРОВАНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА МЕТОДОМ ПРЯМОЙ ОЦЕНКИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ МИОКАРДА**© Мамадалиев Д.М.<sup>1</sup>, Сидоров В.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Россия, 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70<sup>2</sup>Научно-производственное предприятие «ЛАЗМА», Россия, 123458, Москва, ул. Твардовского, 8*Резюме*

**Цель.** Улучшить результаты коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца путем усовершенствования контроля эффективности реваскуляризации методом прямой оценки перфузии крови миокарда.

**Методика.** Для оценки динамики показателей перфузии крови миокарда до и после коронарного шунтирования применялась лазерная доплеровская флоуметрия с помощью портативного анализатора «ЛАЗМА ПФ». В ходе пилотного проспективного исследования в относительных единицах оценивались основные диагностические показатели, такие как: средняя перфузия крови в системе микроциркуляции, среднее значение нутритивного кровотока или доля кровотока по капиллярам, часть кровотока по артерио-веноулярным анастомозам. Дефинитивный контроль эффективности реваскуляризации проводился посредством ультразвуковой доплеровской флоуметрии кровотока в сформированных кондуитах с помощью аппарата MiraQ Cardiac. Для оценки кровотока оценивались средняя объемная скорость, индекс пульсации и процент диастолического объемного наполнения.

**Результаты.** Положительный прирост перфузии после коронарного шунтирования, подтверждаемый удовлетворительными значениями ультразвуковой доплеровской флоуметрии, регистрировался в 70% наблюдений. В большинстве случаев его величина в среднем составила 21%. При предварительном корреляционном анализе методик по основным параметрам было отмечено, что положительный прирост средней перфузии крови в системе микроциркуляции наблюдался при значениях средней объемной скорости кровотока по шунтам  $\geq 25$  мл/мин. Полученные данные согласуются с критериями руководства по реваскуляризации миокарда ESC/EACTS.

**Заключение.** Реализация метода лазерной доплеровской флоуметрии в виде портативного анализатора «ЛАЗМА ПФ» лишена большинства недостатков и может стать ведущим способом оперативного интраоперационного анализа качества реваскуляризации миокарда.

*Ключевые слова:* ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, реваскуляризация, перфузия, кровоток, микроциркуляция, лазерная доплеровская флоуметрия

**VERIFICATION OF THE SURGICAL REVASCULARIZATION QUALITY DURING CORONARY BYPASS SURGERY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE BY DIRECT ASSESSMENT OF MYOCARDIAL BLOOD MICROCIRCULATION**Mamadaliyev D.M.<sup>1</sup>, Sidorov V.V.<sup>2</sup><sup>1</sup>National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., 105203, Moscow, Russia<sup>2</sup>Scientific and production enterprises "LAZMA" Ltd, 8, Tvardovskogo St., 123458, Moscow, Russia*Abstract*

**Objective.** To improve the results of coronary bypass surgery in patients with coronary heart disease by upgrade in verification of surgical revascularization quality via direct assessment of myocardial blood perfusion.

**Methods.** The wearable analyzer "LASMA PF" with laser Doppler flowmetry was used to assess dynamics of myocardial perfusion indicators before and after coronary bypass surgery. In the pilot

prospective study main diagnostic parameters were evaluated in relative units, such as average blood perfusion in microcirculation system, average value of nutritive blood flow or fraction of blood flow through capillaries and part of blood flow through arteriovenular anastomoses. Definitive verification of revascularization quality was performed by ultrasound Doppler flowmetry of blood flow in created conduits using the MiraQ Cardiac device. To assess blood flow were evaluated average volume velocity, pulsation index and percentage of diastolic volume filling.

**Results.** Beneficial increase of perfusion after coronary bypass surgery confirmed by acceptable values after ultrasound Doppler flowmetry was recorded in 70% of observations. In most cases its average value was 21%. After preliminary correlation analysis of methods for main parameters it was noted that beneficial increase of the average blood perfusion in microcirculation system was observed if values of the mean graft flow were  $\geq 25$  ml/min. The data obtained are consistent with criteria of the guidelines for myocardial revascularization ESC/EACTS.

**Conclusions.** Implementation of the laser Doppler flowmetry method in wearable form of "LASMA PF" analyzer is devoid of most disadvantages and can become the leading method of rapid intraoperative analysis of myocardial revascularization quality.

*Keywords:* coronary heart disease, coronary bypass surgery, revascularization, perfusion, blood flow, microcirculation, laser doppler flowmetry

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), будучи основной причиной утраты трудоспособности и смертности взрослого населения, по-прежнему остается наиболее значимой медико-социальной и экономической проблемой во всем мире [3, 6, 17]. Общая заболеваемость по данной нозологии в России в 2020 г. составила 7489 на 100 тыс. человек [12].

Однако прогрессивное развитие методов консервативного и хирургического лечения коронарного атеросклероза в последние десятилетия позволило значительно улучшить качество жизни и снизить смертность пациентов с ИБС [15]. Число случаев/дней временной нетрудоспособности уменьшилось с 258689/6283460 в 2019 году до 199355/5242027 в 2020 г. Хотя количество больных, скончавшихся от осложнений ИБС, в том числе инфаркта миокарда (ИМ), увеличилось с 301,4 на 100 тыс. человек в 2019 г. до 347,3 в 2020 г., сохраняется общая положительная динамика с 2005 г. (435,9) [12].

Несмотря на совершенствование медикаментозной поддержки, существенную роль в лечении атеросклеротического поражения венечных артерий занимает и хирургический метод. Широкое распространение операций коронарного шунтирования (КШ) стало основной причиной снижения смертности от ИБС, произошедшего в США в последние десятилетия [20]. В России количество пациентов, оперированных по поводу ИБС, ежегодно увеличивается на 14-17%, из них с применением КШ – на 7-10% [2, 6, 17].

Тем не менее, адекватность и эффективность КШ по-прежнему зависят от индивидуальных качеств хирурга. Периоперационный инфаркт миокарда (ПИМ) определяется в 2-19% случаев в зависимости от хирургической школы, принятых в различных клиниках диагностических алгоритмов и критериев [5, 7, 11, 14, 16, 18, 21, 24]. Госпитальная летальность при этом осложнении по разным данным достигает 9-36% [1, 25-26]. Стремление предотвратить ПИМ и улучшить результаты лечения пациентов с ИБС побудили коронарных хирургов искать надежный способ оценки кровотока по шунтам.

Цель исследования – улучшить результаты КШ у пациентов с ИБС путем усовершенствования контроля эффективности реваскуляризации методом прямой оценки перфузии крови миокарда.

## Методика

Для оценки динамики показателей перфузии крови миокарда после КШ использовался портативный анализатор «ЛАЗМА ПФ» (ООО НПП «ЛАЗМА», Москва, Россия, регистрационное удостоверение Росздравнадзора от 26.11.2018 №РЗН 2018/7853). В анализаторе «ЛАЗМА ПФ» в качестве метода диагностики состояния микроциркуляции крови реализована лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [8, 28]. В ходе исследования в относительных единицах оценивались основные диагностические показатели, такие как М (средняя перфузия крови в



системе микроциркуляции),  $M_{\text{нутр}}$  (среднее значение нутритивного кровотока или доля кровотока по капиллярам) и  $M_{\text{шунт}}$  (часть кровотока по артерио-венулярным анастомозам).

Стерилизация датчиков проводилась методом сухого низкотемпературного воздействия газовой плазмы перекиси водорода на установке STERRAD 100S (Johnson & Johnson, New Brunswick, USA). После настройки программного обеспечения и проверки производительности оборудования начата реализация экспериментальной части исследования (рис. 1).



Рис. 1. Анализатор «ЛАЗМА ПФ» в стерильной упаковке после обработки на аппарате STERRAD 100S

Исследование выполнено с информированного добровольного согласия пациентов. По принятой в Клинике грудной и сердечно-сосудистой хирургии Пироговского Центра методике под общей многокомпонентной анестезией пациентам выполнялась срединная стернотомия. После выделения внутренних грудных артерий (ВГА), рассечения перикарда и наложения кистетов проводилась канюляция аорты. До канюляции правого предсердия и начала искусственного кровообращения (ИК) с помощью анализатора «ЛАЗМА ПФ» выполнялось исследование параметров перфузии крови миокарда в бассейнах артерий, где планировалось формирование коронарных анастомозов в ходе прямой реваскуляризации (рис. 2).

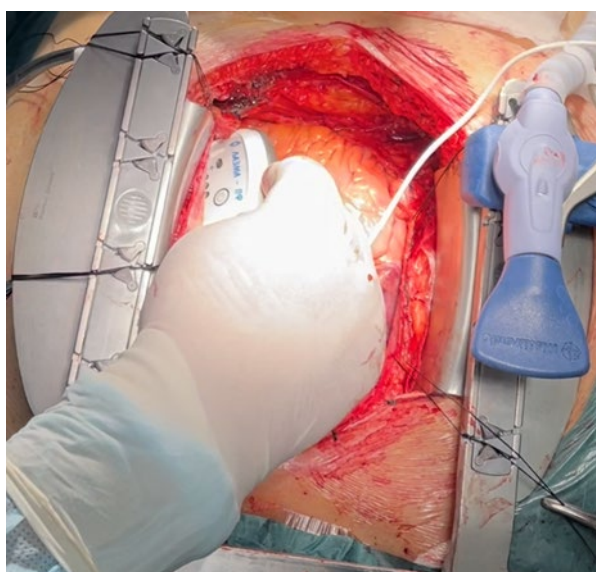


Рис. 2. Процесс установки анализатора «ЛАЗМА ПФ»

Изучение кровоснабжения миокарда в бассейне передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии выполнялось в области передне-боковой стенки левого желудочка ближе к верхушке сердца, в бассейне огибающей ветви (ОВ) – в области задней стенки левого желудочка, в бассейне правой коронарной артерии (ПКА) – в области нижней стенки под острым краем (рис. 3).

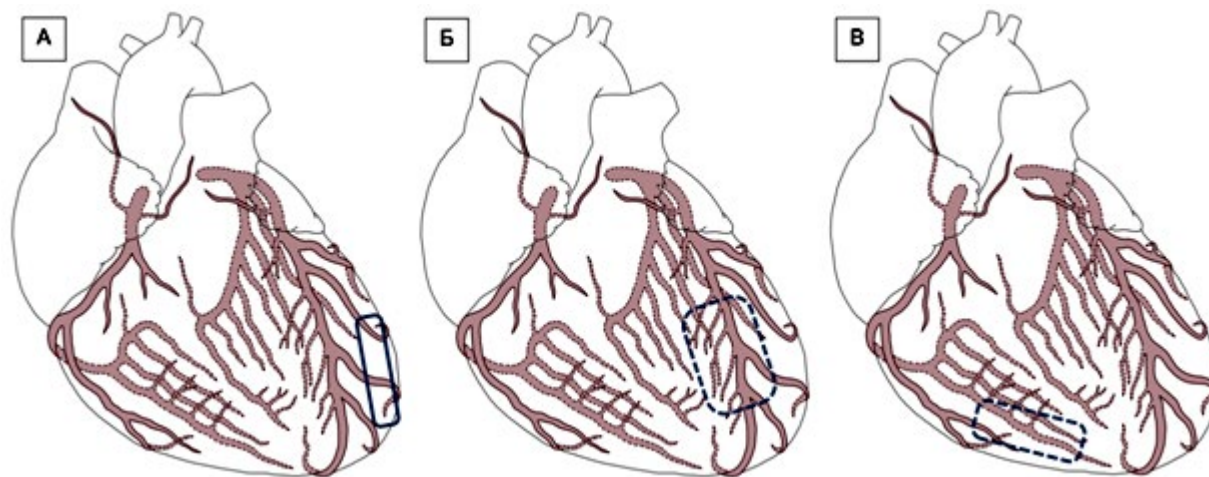


Рис. 3. Области измерения показателей перфузии крови миокарда: А – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии, Б – огибающая ветвь левой коронарной артерии, В – правая коронарная артерия

Скрининговое исследование проводилось в течение 2-3 минут, затем выполнялось КШ (рис. 4).

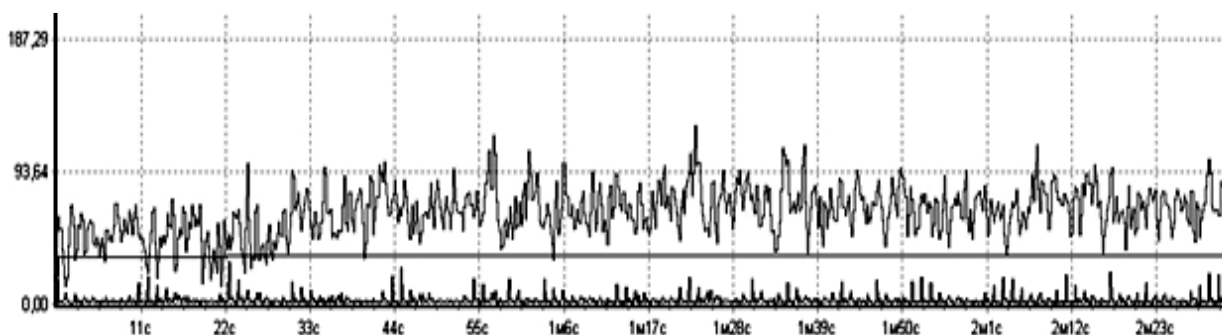


Рис. 4. Графическое отображение результатов, зарегистрированных анализатором «ЛАЗМА ПФ» у пациента №3 в области передней межжелудочковой ветви до коронарного шунтирования: лазерная доплеровская флоуметрия (красный цвет линии) –  $M=69,6$  перфузионных единиц; температура области исследования (синий цвет) –  $34,2^{\circ}\text{C}$ ; механические движение ткани миокарда (черный цвет)

После остановки ИК и деканюляции предсердия проводилось повторное исследование показателей перфузии крови в интересующих зонах (рис. 5).

Дефинитивный контроль эффективности КШ проводился посредством ультразвуковой доплеровской флоуметрии (УДФ) кровотока в сформированных кондуктах с помощью аппарата MiraQ Cardiac (Medistim ASA, Oslo, Norway). Для оценки кровотока определялись средняя объемная скорость ( $Q_{\text{mean}}$  или MGF, ml/min), индекс пульсации (PI) и процент диастолического объемного наполнения (DF, %).

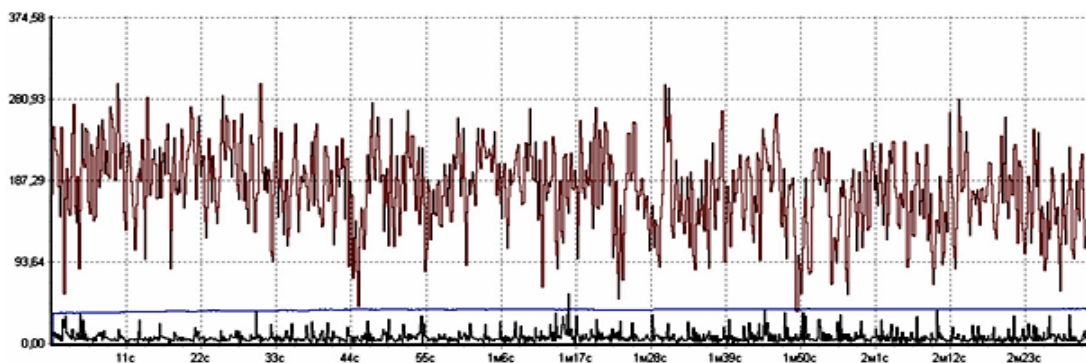


Рис. 5. Графическое отображение результатов, зарегистрированных анализатором «ЛАЗМА ПФ» у пациента № 3 в области передней межжелудочковой ветви после коронарного шунтирования: лазерная доплеровская флоуметрия (красный цвет линии) –  $M=178$ ; температура области исследования (синий цвет) –  $38,7^{\circ}\text{C}$ ; механические движение ткани миокарда (черный цвет). Прирост по величине показателя микроциркуляции крови составил 156%, температура увеличилась на  $4,5^{\circ}\text{C}$

Согласно руководству по реваскуляризации миокарда Европейского Общества Кардиологов (ESC) и Европейской Ассоциации Кардио-Торакальной Хирургии (EACTS) оптимальными значениями MGF считались  $\geq 20$  мл/мин [27]. Показатели PI считались приемлемыми в пределах от 1 до 3 [19], а DF  $\geq 50\%$  [23]. УДФ так же выполнялась после остановки ИК (рис. 6 и 7).

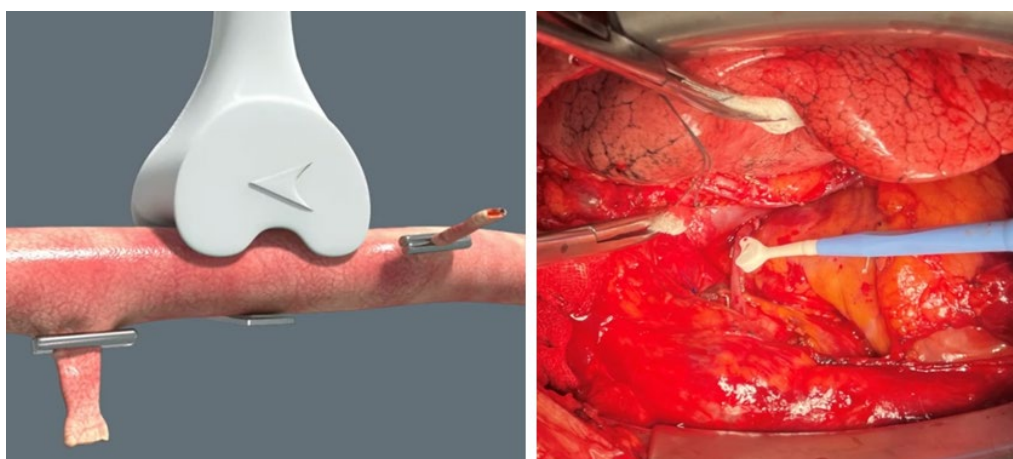


Рис. 6. Методика проведения ультразвуковой доплеровской флоуметрии (венозный графт)

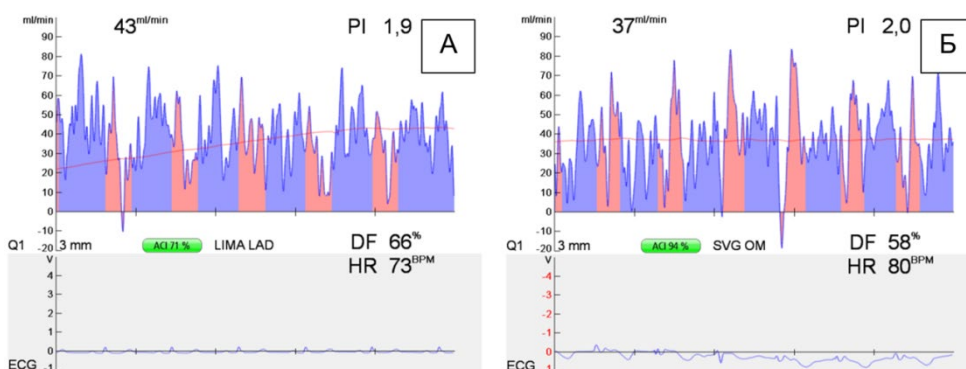


Рис. 7. Примеры графического отображения результатов ультразвуковой доплеровской флоуметрии: А – анастомоз левой внутренней грудной артерии с передней межжелудочковой ветвью, Б – анастомоз аутовены с огибающей ветвью

## Результаты исследования и их обсуждение

Основные полученные данные представлены в таблицах 1-3.

Таблица 1. Область передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии

№ п/п	М (до)	М (после)	ΔМ (%)	Мнутр (до)	Мнутр (после)	ΔМнутр (%)	Мшунт (до)	Мшунт (после)	ΔМшунт (%)	MGF (мл/мин)	PI	DF (%)
1	39,72	46,64	17	12,81	20,10	57	26,91	26,54	-1	43	1,9	66
2	37,52	40,86	9	12,00	21,83	82	25,52	19,03	-25	36	4,8	57
3	69,59	178,01	156	37,39	88,65	137	32,20	89,36	178	48	6,3	60
5	31,00	35,99	16	11,52	11,45	-1	19,48	24,54	26	25	8,1	71
6	34,81	44,00	26	11,18	27,59	147	23,63	16,41	-31	47	2,8	-
7	35,78	40,95	14	14,64	29,27	100	21,14	11,68	-45	70	5,8	-
8	38,67	52,77	36	16,71	30,61	83	21,96	22,16	1	34	7,2	61
9	42,17	48,34	15	15,54	13,24	-15	26,63	35,10	32	23	6,0	58
10	35,36	42,64	21	15,25	33,63	121	20,11	9,01	-55	13	35,4	-

Таблица 2. Область огибающей ветви левой коронарной артерии

№ п/п	М (до)	М (после)	ΔМ (%)	Мнутр (до)	Мнутр (после)	ΔМнутр (%)	Мшунт (до)	Мшунт (после)	ΔМшунт (%)	MGF (мл/мин)	PI	DF (%)
2	57,99	39,98	-31	9,74	9,04	-7	48,25	30,94	-36	24	6,7	45
3	61,13	105,64	73	28,25	52,28	85	32,88	53,36	62	37	2,0	58
4	32,44	68,57	111	14,48	36,98	155	17,96	31,59	76	53	6,0	-
5	39,08	37,32	-5	11,29	19,07	69	27,79	18,25	-34	22	5,0	64
6	51,85	63,76	23	12,69	17,30	36	39,16	46,46	19	45	3,6	-
8	41,06	29,84	-27	18,47	8,24	-55	22,59	21,60	-4	-	-	-

Таблица 3. Область правой коронарной артерии

№ п/п	М (до)	М (после)	ΔМ (%)	Мнутр (до)	Мнутр (после)	ΔМнутр (%)	Мшунт (до)	Мшунт (после)	ΔМшунт (%)	MGF (мл/мин)	PI	DF (%)
7	47,72	62,02	30	16,12	46,10	186	31,60	15,92	-50	-	-	-
9	45,04	43,13	-4	21,05	7,26	-66	23,99	35,87	50	82	2,6	45

Согласно полученным данным, в области ПМЖВ наблюдалось увеличение показателей перфузии крови после выполнения КШ, подтверждаемое удовлетворительными значениями УДФ, во всех наблюдениях (табл. 1). Те же показатели при измерениях в области ОВ выявлены у пациентов №3, 4 и 6 (табл. 2), а при изучении области ПКА – у больного №7 (табл. 3).

Следует отметить, что в большинстве указанных случаев величина прироста перфузии (ΔМ) в среднем составила 21%, вероятно, ввиду исходно низких показателей микроциркуляции крови (М) в изучаемых ишемизированных зонах – в среднем около 39. У пациента №3 и в области ПМЖВ, и в области ОВ регистрировался значительный прирост перфузии (156% и 73% соответственно) на фоне сравнительно пониженной изначальной тканевой перфузии (69,59 и 61,13 соответственно).

Однако при исследовании перфузии в области ОВ у пациентов №2, 5 и 8, а также в области ПКА у пациента №9 отмечалось ухудшение показателей микроциркуляции крови при удовлетворительных значениях УДФ. Возможными причинами расхождения данных рассматриваются следующие факторы: трудности фиксации датчика ЛДФ в бассейне ОВ и ПКА; специфика коронарной анатомии с преобладанием правого типа кровоснабжения, особенно при окклюзии ПМЖВ [22]; дефект анастомозов, дефицит воспринимающего дистального русла, коронарораспизм на фоне введения вазотоников, реперфузионный синдром в ишемизированном миокарде с медленным восстановлением кровоснабжения – все это может косвенно быть подтверждено несколько увеличенным индексом PI и снижением параметра DF [19, 23].

В наблюдении №2, учитывая выше сказанное, помимо кондуита к собственно ОВ сформирован дополнительный аутовенозный шунт крупной ВТК на параллельном ИК. После получения удовлетворительных значений УДФ, стабилизации параметров центральной гемодинамики и улучшения показателей ЭКГ, принято решение о завершении полной реваскуляризации миокарда.

При предварительном корреляционном анализе методик ЛДФ и УДФ по основным параметрам (ΔМ и MGF) было отмечено, что положительный прирост средней перфузии крови в системе микроциркуляции наблюдался при значениях средней объемной скорости кровотока по шунтам

$\geq 25$  мл/мин. Полученные данные согласуются с критериями руководства по реваскуляризации миокарда ESC/EACTS [27]. При этом положительный прирост  $\Delta M$  после КШ регистрировался в 70% наблюдений.

Несмотря на прогрессивное развитие современной кардиохирургии, актуальным и крайне важным остается вопрос оценки качества и достаточности объема выполненной реваскуляризации миокарда. В настоящее время золотым стандартом интраоперационной оценки функции кондуитов и качества коронарных анастомозов является коронарошунтография (КШГ) [29]. Однако вопреки большому опыту успешного клинического применения и признанному во всем мире преимуществам данное исследование является хирургическим, а потому имеет ассоциированные риски для больного [10, 14, 25].

Существуют и другие методы, такие как УДФ, перфузионная сцинтиграфия миокарда, стресс-эхокардиография, термальная ангиография, флуоресцентная визуализация с индоцианином, электромагнитная флоуметрия, которые также доказали свою эффективность и прочно вошли в рутинную клиническую практику высокотехнологичной медицинской помощи. К их недостаткам относятся менее качественная визуализация шунтов и ограничение выполнения после операции, что снижает возможность динамической оценки функционирования шунтов [4].

Ни один из представленных способов оценки кровоснабжения миокарда при изолированном применении по-прежнему не позволяет однозначно ответить на вопрос качества выполненной реваскуляризации. Некоторые из диагностических исследований сопряжены с дополнительными рисками развития осложнений, трудоемки и дорогостоящи при исполнении, не позволяют оценить микроциркуляторные аспекты перфузии крови, а интраоперационно могут быть выполнены только КШГ и УДФ.

В связи с этим значимым представляется появление альтернативного метода анализа маркеров, характеризующих состояние микроциркуляции миокарда, что в настоящий момент уже реализовано в условиях экспериментальной модели у кроликов с помощью лазерной доплеровской флоуметрии [13]. Учитывая особенности вегетативной регуляции кровообращения в различных органах и тканях, особый интерес представляет потенциальный сопоставительный анализ изменений микрогемодинамики в кожных покровах и в самом миокарде [9].

## Заключение

Реализация известного метода лазерной доплеровской флоуметрии в виде портативного прибора «ЛАЗМА ПФ», работающего без оптического волоконного зонда и имеющего встроенный источник питания, лишена большинства недостатков других способов анализа качества реваскуляризации миокарда и может быть успешно реализована интраоперационно. Выполненное нами исследование демонстрирует оперативность и эффективность оценки перфузии крови миокарда с помощью данного метода, который после усовершенствования техники проведения измерений и аппаратуры, может стать ведущим в современной кардиохирургии.

## Литература (references)

1. Белов Ю.В., Россейкин Е.В. Концепция «адекватной» реваскуляризации миокарда – новое направление в хирургическом лечении ишемической болезни сердца // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2001. – №2. – С. 50-54. [Belov Yu.V., Rosseykin E.V. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. Thoracic and cardiovascular surgery. – 2001. – N2. – P. 50-54. (in Russian)]
2. Бокерия Л.А., Керен М.А., Енокян Л.Г. Отдаленные результаты аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста // Анналы хирургии. – 2012. – №2. – С. 15-21. [Bokeriya L.A., Keren M.A., Enokyan L.G. *Annaly khirurgii*. Annals of surgery. – 2012. – N2. – P. 15-21. (in Russian)]
3. Бокерия Л.А., Гудкова Л.Г. Сердечно-сосудистая хирургия. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. – Москва: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2014. – 226 с. [Bokeriya L.A., Gudkova L.G. *Serdechno-sosudistaya khirurgiya. Bolezni i vrozhdennyye anomalii sistemy krovoobrashcheniya*. Cardiovascular surgery. Diseases and congenital anomalies of circulatory system. – Moscow: NTsSSKh im. A.N. Bakuleva, 2014. – 226 p. (in Russian)]
4. Бокерия Л.А., Алемян Б.Г., Чигогидзе Н.А. Значение интраоперационной шунтографии при хирургической реваскуляризации миокарда // Анналы хирургии. – 2015. – №2. – С.16-23. [Bokeriya L.A., Alemyan B.G., Chigogidze N.A. *Annaly khirurgii*. Annals of surgery. – 2015. – N2. – P. 16-23. (in Russian)]
5. Бондарева З.Г., Тетерина Е.В. Периоперационный инфаркт миокарда у больных после аортокоронарного шунтирования: частота встречаемости и трудности диагностики // Российский кардиологический

- журнал. – 2008. – Т.73, №5. – 68-75. [Bondareva Z.G., Teterina E.V. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. Russian journal of cardiology. – 2008. – V.73, N5. – P. 68-75. (in Russian)]
6. Борщев Г.Г., Попов Л.В., Вахромеева М.Н. Анализ отдаленных результатов при коронарном шунтировании без ИК у исходно тяжелобольных ИБС при разном объеме реваскуляризации // Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Хирургия – XXI век: соединяя традиции и инновации» (Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова). – Москва, 2016. – С. 114. [Borshchev G.G., Popov L.V., Vakhromeeva M.N. *Materialy Vserossiyskogo kongressa s mezhdunarodnym uchastiem «Khirurgiya – XXI vek: soedinyaya traditsii i innovatsii»* (Natsional'nyy mediko-khirurgicheskiy Esentr im. N.I. Pirogova). Materials of the Russian congress with international participation "Surgery – XXI century: connecting traditions and innovations" (National medical and surgical Center named after N.I. Pirogov). – Moscow, 2016. – P. 114. (in Russian)]
  7. Дембеле А., Пастухова Н.К. Периоперационные осложнения аортокоронарного шунтирования в зависимости от длительности периода от начала острого инфаркта миокарда // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – Т.36, №5. – С. 59-61. [Dembele A., Pastukhova N.K. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. International scientific research journal. – 2015. – V.36, N5. – P. 59-61. (in Russian)]
  8. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Руководство для врачей. – Москва: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 256 с. [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. *Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi. Rukovodstvo dlya vrachei*. Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation. The guide for doctors. – Moscow: ОАО «Izdatel'stvo «Meditsina», 2005. – 256 p. (in Russian)]
  9. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность (руководство для врачей). – Москва: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2013. – 496 с. [Krupatkin A. I., Sidorov V. V. *Funktsional'naya diagnostika sostoyaniya mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem: Kolebaniya, informatsiya, nelineinost' (rukovodstvo dlya vrachei)*. Functional diagnostics of the microcirculatory and tissue systems state: Fluctuations, information, nonlinearity (the guide for doctors). – Moscow: Knizhnyi dom «LIBROKOM», 2013. – 496 p. (in Russian)]
  10. Литвиненко И.В. Возможности ОФЭКТ-КТ в диагностике стенозов коронарных артерий // Медицинская визуализация. – 2015. – №2. – С. 53-66. [Litvinenko I.V. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. Medical imaging. – 2015. – N2. – P. 53-66. (in Russian)]
  11. Мамадалиев Д.М., Гудымович В.Г., Федотов П.А. Факторы риска возникновения периоперационного инфаркта миокарда и его влияние на результаты госпитального лечения // Бюллетень XXI Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов (Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева). – Москва, 2015. – Т.16, №6. – С. 76. [Mamadaliyev D.M., Gudymovich V.G., Fedotov P.A. *Byulleten' XXI Vserossiyskogo s'ezda serdechno-sosudistykh khirurgov* (Nauchnyy Tsentser serdechno-sosudistoy khirurgii im. A.N. Bakuleva). Bulletin of the XXI Russian congress of cardiovascular surgeons (Scientific Center of cardiovascular surgery named after A.N. Bakulev). – Moscow, 2015. – V.16, N6. – P. 76. (in Russian)]
  12. Смелов П.А., Никитина С.Ю. Здравоохранение в России. 2021: статистический сборник. – Москва: Федеральная служба государственной статистики, 2021. – 171 с. [Smelov P.A., Nikitina S.Yu. *Zdravookhranenie v Rossii. 2021: statisticheskii sbornik*. Healthcare in the Russia. 2021: statistical book. – Moscow: Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki, 2021. – 171 p. (in Russian)]
  13. Халепо О.В., Молотков О.В., Брындин С.В. и др. Реакция микроциркуляторного русла сердца и кожных покровов на экспериментальный ишемический некроз миокарда на фоне гипертрофии у кроликов // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – №4. – С. 127-132. [Khalepo O.V., Molotkov O.V., Bryndin S.V. i dr. *Smolenskii meditsinskii al'manakh*. Smolensk medical almanac. – 2018. – N4. – P. 127-132. (in Russian)]
  14. Шевченко Ю.Л., Виллер А.Г., Борисов И.А. Ранние ангиографические результаты аортокоронарного шунтирования // Бюллетень III Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов (Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева). – Москва, 1997. – С. 76. [Shevchenko Yu.L., Viller A.G., Borisov I.A. *Byulleten' III Vserossiyskogo s'ezda serdechno-sosudistykh khirurgov* (Nauchnyy Tsentser serdechno-sosudistoy khirurgii im. A.N. Bakuleva). Bulletin of the III Russian congress of cardiovascular surgeons (Scientific Center of cardiovascular surgery named after A.N. Bakulev). – Moscow, 1997. – P. 76. (in Russian)]
  15. Шевченко Ю.Л., Борисов И.А., Попов Л.В. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы // Качество жизни. – 2003. – №2. – С. 25-27. [Shevchenko Yu.L., Borisov I.A., Popov L.V. *Kachestvo zhizni*. The quality of life. – 2003. – N2. – P. 25-27. (in Russian)]
  16. Шевченко Ю.Л., Федотов П.А., Попов Л.В. Анализ адекватности реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий // Бюллетень XIII ежегодной сессии Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с всероссийской конференцией

- молодых ученых. – Москва, 2009. – Т.10, №6. – С. 76. [Shevchenko Yu.L., Fedotov P.A., Popov L.V. *Byulleten' XIII ezhegodnoy sessii Nauchnogo Tsentra serdechno-sosudistoy khirurgii im. A.N. Bakuleva s vserossiyskoy konferentsiyey molodykh uchenykh*. Bulletin of the XIII annual session of the Scientific Center of cardiovascular surgery named after A.N. Bakulev with the Russian conference of young Scientists. – Moscow, 2009. – V.10, N6. – P. 76. (in Russian)]
17. Шевченко Ю.Л., Попов Л.В., Борщев Г.Г. Отдаленные результаты операции коронарного шунтирования без ИК у пациентов с ИБС при выполнении разного объема реваскуляризации // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Т.10, №3. – С. 9-14. [Shevchenko Yu.L., Popov L.V., Borshchev G.G. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova*. Bulletin of the National medical and surgical Center named after N.I. Pirogov. – 2015. – V.10, N3. – P. 9-14. (in Russian)]
  18. Acinapura A.J., Jacobowitz I.J., Kramer M.D. Internal mammary artery bypass: thirteen years of experience. Influence of angina and survival in 5125 patients // *Journal of Cardiovascular Surgery*. – 1992. – V.33. – P. 554-559.
  19. D'Ancona G., Karamanoukian H., Ricci M. et al. Graft revision after transit time flow measurements in off-pump coronary artery bypass grafting // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2000. – V.17. – P. 287-293.
  20. Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000 // *The New England Journal of Medicine*. – 2007. – V.356, N23. – P. 2388-2398.
  21. Greaves S.C., Rutherford J.D., Aranki S.F. Current incidence and determinants of perioperative myocardial infarction in coronary artery surgery // *American Heart Journal*. – 1996. – V.132. – P. 572-578.
  22. Head S.J., Holmes D.R. Jr., Mack M.J. et al. Risk profile and 3-year outcomes from the SYNTAX percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting nested registries // *JACC: Cardiovascular Interventions*. – 2012. – V.5, N6. – P. 618-625.
  23. Honda K., Okamura Y., Nishimura Y. Graft flow assessment using a transit time flow meter in fractional flow reserve-guided coronary artery bypass surgery // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2015. – V.149. – P. 1622-1628.
  24. Jain U., Laflamme C.A.J., Aggarwal A. Electrocardiographic and hemodynamic changes and their association with myocardial infarction during coronary artery bypass surgery. A multicenter study. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group // *Anesthesiology*. – 1997. – V.86. – P. 576-591.
  25. Izzat M.B., Khaw K.S., Atassi W. Routine intraoperative angiography improves the early patency of coronary grafts performed on the beating heart // *Chest*. – 1999. – V.115. – P. 987-990.
  26. Mangano D.T. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery // *The New England Journal of Medicine*. – 2002. – V.347. – P. 1309-1317.
  27. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *European Heart Journal*. – 2019. – V.40. – P. 87-165.
  28. Sidorov V.V., Rybakov Yu.L., Gukasov V.M., Evtushenko G.S. A System of Local Analyzers for Noninvasive Diagnostics of the General State of the Tissue Microcirculation System of Human Skin // *Biomedical Engineering*. – 2022. – V.55, N6. – P. 379-382.
  29. Waseda K., Ako J., Hasegawa T. Intraoperative fluorescence imaging system for on-site assessment of off-pump coronary artery bypass graft // *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular imaging*. – 2009. – V.2. – P. 604-612.

### Информация об авторах

Мамадалиев Дильиот Махмутович – кандидат медицинских наук, врач-хирург ФГБОУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. E-mail: meddetective@mail.ru

Сидоров Виктор Васильевич – доктор технических наук, генеральный директор научно-производственного предприятия «ЛАЗМА». E-mail: victor.v.sidorov@mail.ru

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

Поступила 13.05.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 617.3

3.1.8 Травматология и ортопедия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.17 EDN: MUKFLN

**НЕЙРО-МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПАЦИЕНТОВ С КИФОТИЧЕСКИМИ И СКОЛИОТИЧЕСКИМИ ДЕФОРМАЦИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА, АССОЦИИРОВАННЫМИ С КОМПРЕССИЕЙ СПИННОГО МОЗГ****© Назаренко А.Г., Крупаткин А.И., Кулешов А.А., Милица И.М., Ветрилэ М.С., Лисянский И.Н., Макаров С.Н.***Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова, Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10**Резюме*

**Цель.** Изучить особенности нейро-микроциркуляторных взаимосвязей у пациентов с кифосколиозом, ассоциированным с компрессией спинного мозга, до и после оперативного лечения.

**Методика.** В НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова были обследованы с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с последующим вейвлет-анализом и прооперированы 20 пациентов с деформациями позвоночника, ассоциированными с неврологическим дефицитом различной степени выраженности. Проводилась декомпрессия позвоночного канала и коррекция деформации. ЛДФ выполнялась до операции, на 1-2 неделе после операции, а также на контрольном осмотре через 3-6 и 6-12 месяцев; и более 1 года после операции. Проведен статистический анализ показателей микроциркуляции.

**Результаты.** После операции возрастала и поддерживалась активность трофотропных сенсорных пептидергических нервных волокон, величины перфузии микроциркуляторного русла, начиная с раннего послеоперационного периода. Эрготропная симпатическая адренергическая активизация достоверно снижалась в период 6-12 месяцев после операции. Максимальная мобилизация трофотропных нейрогенных механизмов саногенеза отмечалась в период 6-12 месяцев после операции.

**Заключение.** Использование метода лазерной доплеровской флоуметрии со спектральным вейвлет-анализом колебаний кровотока позволяет оценить функциональное состояние тонких немиелинизированных нервных волокон и объективизировать динамику восстановительных процессов у пациентов с кифосколиотическими деформациями позвоночника, ассоциированными с компрессией спинного мозга.

*Ключевые слова:* кифоз, сколиоз, неврологический дефицит, лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция, вейвлет-анализ

**NEURO-MICROCIRCULATORY INTERRELATIONSHIPS IN PATIENTS WITH KYPHOSCOLIOSIS ASSOCIATED WITH NEUROLOGICAL DEFICITS****Nazarenko A.G., Krupatkin A.I., Kuleshov A.A., Militsa I.M., Vetrile M.S., Lisyansky I.N., Makarov S.N.***N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, 10, Priorova St., 127299, Moscow, Russia**Abstract*

**Objective.** To study the features of neuro-microcirculatory relationships in patients with kyphoscoliosis associated with spinal cord compression before and after surgical treatment.

**Methods.** At the N.N. Priorov NMIC, 20 patients with spinal deformities associated with neurological deficits of varying severity were examined using laser Doppler flowmetry (LDF) followed by wavelet analysis and operated on. Decompression of the spinal canal and correction of deformity were performed. LDF was performed before surgery, 1-2 weeks after surgery, as well as at a follow-up examination 3-6 and 6-12 months later; and more than 1 year after surgery. A statistical analysis of microcirculation parameters was carried out.

**Results.** After surgery, the activity of trophotropic sensory peptidergic nerve fibers and the amount of perfusion of the microcirculatory bed increased and was maintained, starting from the early postoperative



period. Ergotropic sympathetic adrenergic activity significantly decreased in the period 6-12 months after surgery. The maximum mobilization of trophotropic neurogenic mechanisms of sanogenesis was observed in the period 6-12 months after surgery.

**Conclusion.** The use of laser Doppler flowmetry with spectral wavelet analysis of blood flow fluctuations makes it possible to assess the functional state of thin unmyelinated nerve fibers and objectify the dynamics of recovery processes in patients with kyphoscoliotic spinal deformities associated with spinal cord compression.

*Keywords:* kyphosis, scoliosis, neurological deficit, laser Doppler flowmetry, microcirculation, wavelet analysis

## Введение

Естественное течение деформаций позвоночника таких, как кифоз и сколиоз, может приводить к стенозу позвоночного канала и в дальнейшем к компрессии сосудисто-нервных структур, в том числе спинного мозга. Методы визуализации, связанные с лучевой клинико-анатомической диагностикой [7], не дают количественных характеристик степени поражения и восстановления функции спинного мозга, а значит, оценки динамики неврологического статуса. В тоже время при стенозе может меняться весь функциональный спектр диагностических неврологических параметров – как состояния миелинизированных волокон типа А, так и тонких немиелинизированных С волокон. Миелинизированные структуры связаны с выполнением специфических функций – движений и преимущественно глубокой чувствительности. Немиелинизированные симпатические и тонкие сенсорные волокна участвуют в реализации процессов адаптации, трофики, формировании программ пато- и саногенеза, болевых систем. Симпатическая активность сопутствует дистрофическим процессам, а реализация восстановительных процессов, саногенеза и выздоровления требует усиления функционального вклада сенсорных пептидергических нервных волокон [3, 7]. Для оценки миелинизированных структур, в том числе при стенозирующих процессах позвоночника, применяются методы электронейромиографии (ЭНМГ) с определением наиболее диагностически значимых показателей – амплитуды потенциалов действия, параметров моторного и сенсорного ответа, скорости проведения импульса и F-волны [8], а также вызванных потенциалов (соматосенсорных, когнитивных и др.) [5, 10]. Однако состояние тонких немиелинизированных и маломиелинизированных волокон практически не изучено; это связано в том числе с тем, что из-за низкой скорости проведения они не доступны для традиционного ЭНМГ-исследования. Тонкие волокна в конечностях представлены симпатическими вегетативными постганглионарными С-волоконками (вазомоторными, в меньшем количестве потовыделительными и др.) и сенсорными А-дельта и С-волоконками болевой и температурной чувствительности (сенсорная функция, а также собственно трофическая функция, связанная с секрецией нейропептидов). Парасимпатическая иннервация практически отсутствует в тканях конечностей. В вертебрологии имеются единичные работы, исследующие функцию тонких нервных волокон. Например, с помощью метода термографии показана диагностическая роль сомато-симпатического рефлекса при дископатиях поясничного отдела позвоночника [2, 6].

Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) со спектральным вейвлет-анализом колебаний кровотока является неинвазивным методом оценки микроциркуляции, который получил широкое распространение [1, 3, 4, 6, 9]. В амплитудно-частотном вейвлет-спектре ЛДФ записей микрогемодинамических сигналов выявлено несколько характерных частотных интервалов в диапазоне от 0,005 до 2 Гц, каждый из которых связан со специфическим физиологическим воздействием, модулирующим состояние микроциркуляции кожи. Это обеспечивает уникальные возможности для неинвазивной оценки регуляции микроциркуляторно-тканевых систем. Среди них выделяют активные тонус-формирующие влияния (эндотелиальные, нейрогенные, миогенные) и пассивные, обусловленные изменением давления в микрососудах (кардиальные и дыхательные веноулярные) [6, 8]. Благодаря тому, что тонус-формирующие диапазоны 0,02-0,046 Гц и 0,047-0,069 Гц связаны, соответственно, с симпатическими вазомоторными адренергическими и сенсорными пептидергическими влияниями на микрососуды, имеется возможность неинвазивной диагностики функционального состояния вазомоторной симпатической и сенсорной пептидергической иннервации [6, 8]. Впервые эта методика предложена в 2004 году [2, 9]. При анализе спектра колебаний перфузии микрососудов учитывают, что симпатические адренергические влияния и сопутствующие им ангиоспастические проявления являются эрготропными, а сенсорные пептидергические, миогенные и эндотелиальные влияния – трофотропными. Доминирование эрготропных факторов связано с дегенеративно-дистрофическими процессами, а преобладание

трофотропных компонентов регуляции микроциркуляторно-тканевых систем сопутствует регенерации и восстановительным процессам [1, 7]. Известно, что микроциркуляторно-тканевые системы одними из первых реагируют на начало саногенеза, в связи с чем использование показателей ЛДФ с вейвлет-анализом колебаний кровотока до и после операций на позвоночнике перспективно для раннего выявления вектора функциональной динамики [6, 9].

Целью работы явилось исследование особенностей нейро-микроциркуляторных взаимосвязей у пациентов с кифосколиозом, ассоциированным с неврологическим дефицитом, до и после оперативного лечения.

## Методика

В НИИЦ ТО им. Н.Н. Приорова были обследованы с использованием метода ЛДФ и прооперированы 20 пациентов с деформациями позвоночника, ассоциированными с неврологическим дефицитом различной степени выраженности. Из них 17 пациентов до 18 лет ( $13,9 \pm 2,6$  лет), взрослые – 3 пациента. В группе детского возраста: 10 случаев с идиопатическим кифосколиозом 4 ст. с неврологическим статусом Frankel C (7 пациента) и D (3 пациента); 7 пациентов с кифозом грудопоясничного отдела позвоночника, развившимся на фоне гипоплазии тел Th12-L1 позвонков. У данной группы пациентов присутствовал стеноз позвоночного канала  $54,1\% \pm 19,1\%$ , оцениваемый по данным КТ-миелографии вершины деформации в сагиттальной плоскости. Пациенты взрослого возраста наблюдались с кифотической деформацией грудного и грудопоясничного отдела позвоночника. По данным обследований выявлен стеноз позвоночного канала  $53,3\% \pm 16,4$ . В неврологическом статусе - Frankel C (2 пациента) и Frankel D.

Инструментальная коррекция и фиксация деформации без прямой декомпрессии позвоночного канала проведена у 7 пациентов. Двухэтапное оперативное лечение проведено у 10 пациентов в объеме дорсальной стабилизации деформации позвоночника и передней декомпрессии позвоночного канала. Заднебоковая декомпрессия позвоночного канала выполнена у 3 пациентов.

Обследование пациентов проводилось до операции, через 1-2 недели после операции после регресса острого послеоперационного болевого синдрома, через 3-6 месяцев, 6-12 месяцев, более года после операции. Объем исследования включал в себя: общий осмотр с подробной оценкой неврологического статуса, лучевую диагностику (постуральные рентгенограммы позвоночника, КТ и МРТ позвоночника с оценкой стеноза позвоночного канала). Пациентам с грубыми кифосколиотическими деформациями проводилась КТ-миелография с последующим проектированием индивидуальных полноразмерных 3D моделей позвоночника и миелорадикулярных структур из пластика. На всех сроках обследования была проведена ЛДФ с вейвлет-анализом (рис. 2, 3 и 4).

Исследование перфузии с определением среднего показателя микроциркуляции (М, в перфузионных единицах, п.е.) проводилось на уровне подушечки дистальной фаланги большого пальца стопы с использованием двухканального аппарата ЛАКК-02 с полупроводниковым лазером (зондирование в красном КР и инфракрасном ИК-каналах) [6, 9]. Полученные результаты ЛДФ обрабатывались методом спектрального амплитудно-частотного вейвлет-анализа для характеристики факторов регуляции микроциркуляции в диапазонах симпатической адренергической регуляции (0,02-0,046 Гц), сенсорных пептидергических влияний (0,047-0,069 Гц), миогенных осцилляций (0,07-0,145 Гц). Определялась нормированная по среднеквадратичному отклонению ( $\sigma$ ) максимальная средняя амплитуда осцилляций в каждом из диапазонов по формуле  $A/\sigma$ , где А – величина амплитуды в п.е. согласно ранее описанной методике [6, 9]. (Рис. 2, 3 и 4).

Статистическую обработку проводили с помощью программы «Biostat 4.03», для сравнения двух выборок использовали критерий Манна–Уитни. Количественные данные представлялись как среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение.

## Результаты исследования

После проведенного оперативного лечения у пациентов после операции относительная величина стеноза позвоночного канала составила  $27,5\% \pm 14,7\%$  (до операции  $54,1\% \pm 19,1\%$ ). В динамике у 8 пациентов с неврологическим статусом Frankel C – в виде нижнего смешанного глубокого парализа, выявлена положительная динамика до Frankel D. Из 12 пациентов с дооперационным неврологическим статусом Frankel D., у 7 пациентов динамики неврологического дефицита не

выявлено; у 5 пациентов отмечался регресс неврологических расстройств до Frankel E. Результаты хирургического лечения пациентов расценены как хорошие. У 13 пациентов (65%) выявлен регресс неврологического дефицита в период наблюдения 3-6 месяцев после операции. Дельта коррекции деформации у данной группы пациентов составила  $29,3\% \pm 12,1\%$ . Результаты исследования методом ЛДФ проиллюстрированы на рис. 1 и таблице.

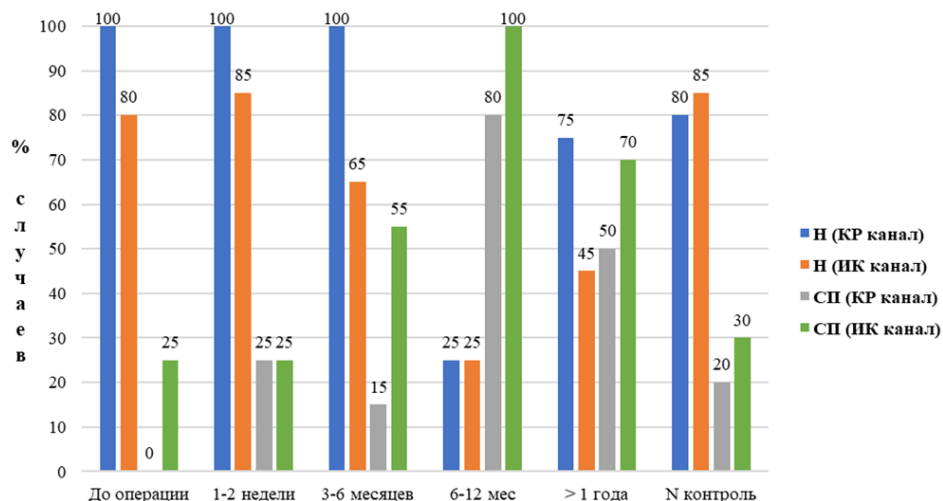


Рис. 1. Частота представленности (в %) активности симпатической адренергической (H) и сенсорной пептидергической (СП) регуляции микрососудов в вейвлет-спектре колебаний кровотока

Таблица. Показатели ЛДФ до и после оперативного лечения

Интервал обследования	Ан./σ КР	Ан./σ ИК	Асп./σ КР	Асп./σ ИК	Ам./σ КР	Ам./σ ИК	М, п.е. КР	М, п.е. ИК
До операции	0,45±0,12	0,53±0,11		0,38±0,08	0,38±0,04	0,24±0,03	1,1±0,07	11,7±1,1
1-2 нед. после операции	0,4±0,2	0,64±0,04*	0,57±0,12*	0,53±0,05*	0,41±0,09	0,3±0,08	2,3±0,05*	10±1,5
3-6 мес. после операции	0,6±0,1	0,65±0,06*	0,41±0,08*	0,54±0,04*	0,39±0,07	0,19±0,1	2,34±0,04*	13±1,4
6-12 мес. после операции	0,37±0,07*	0,44±0,06*	0,47±0,11*	0,43±0,04*	0,43±0,03*	0,28±0,05	5,4±0,09*	13±2,3
Более 1 года после операции	0,45±0,15	0,5±0,12	0,32±0,07*	0,54±0,12*	0,35±0,1	0,34±0,04*	7,2±1,1*	18,7±1,5*
Контроль (n=20)	0,4±0,09	0,48±0,1	0,27±0,1	0,29±0,1	0,45±0,07	0,4±0,03	5,1±0,09	11,8±1,3

\* $p < 0,05$  для данных в динамике после операции по сравнению с результатами до операции

Примеры записи вейвлет-спектра колебаний кровотока представлены на рисунках 2-4.

Как следует из представленных данных, в процессе послеоперационного восстановления отмечалась отчетливая динамика функционального состояния тонких нервных волокон (гистограмма). В условиях физиологического покоя у здоровых лиц (контрольная группа) преобладала представленность симпатической адренергической регуляции, тогда как трофотропная сенсорная пептидергическая активность обнаруживалась в вейвлет-спектре не более чем в 30% случаев. У пациентов в дооперационном периоде это распределение сохранялось, но в прекапиллярных микрососудах (записи КР канала) сенсорная пептидергическая регуляция не была выявлена в вейвлет-спектре. После операции отмечалась прогрессирующая в динамике смена вектора нервного контроля микроциркуляторно-тканевых систем – отчетливое возрастание вклада трофотропной сенсорной пептидергической иннервации на фоне снижения представленности эрготропного симпатического адренергического канала регуляции. Наибольший трофотропный вклад наблюдался во временной промежуток 6-12 месяцев после операции, что позволяет расценивать его как наиболее активный восстановительный период.

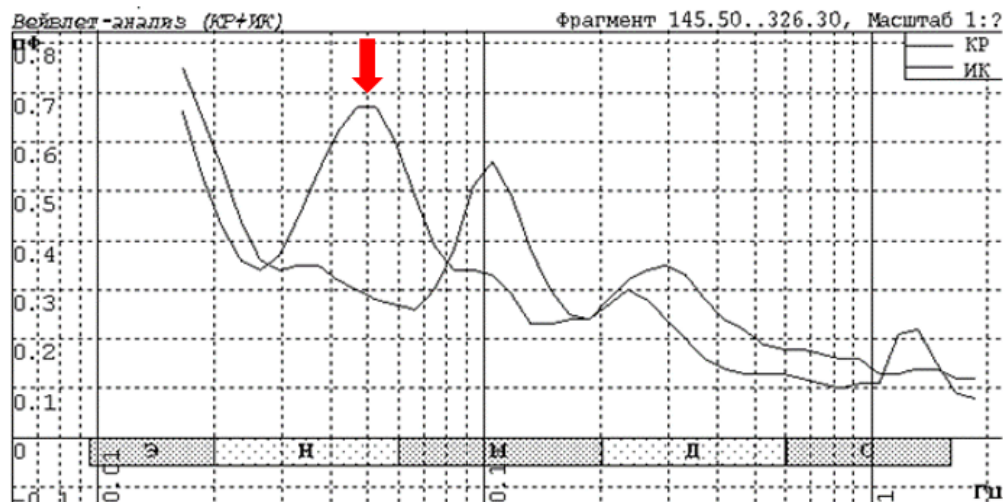


Рис. 2. Пример записи вейвлет-спектра колебаний кровотока по данным ЛДФ до операции. По горизонтали частотные диапазоны в Гц: э (эндотелиальные), н (нейрогенные), м (миогенные), д (дыхательные веноулярные), с (сердечные). По вертикали амплитуда колебаний кровотока в перфузионных единицах. Красная стрелка – активация осцилляций в диапазоне симпатической адренергической регуляции микрососудов в ИК канале. Сенсорная пептидергическая активность не зарегистрирована

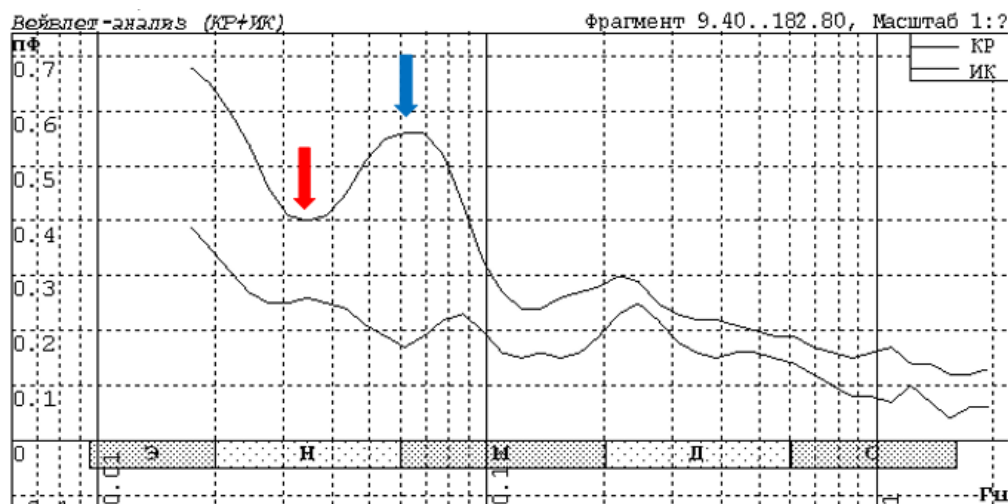


Рис. 3. Пример записи вейвлет-спектра колебаний кровотока по данным ЛДФ через 8 месяцев после операции. По горизонтали частотные диапазоны в Гц: э (эндотелиальные), н (нейрогенные), м (миогенные), д (дыхательные веноулярные), с (сердечные). По вертикали амплитуда колебаний кровотока в перфузионных единицах. Красная стрелка – отсутствие симпатической адренергической активности в ИК канале и выраженное ее снижение в КР канале записи. Синяя стрелка – выраженная активность сенсорной пептидергической регуляции в ИК канале записи.

Интерес представляют количественные показатели состояния микроциркуляции и ее регуляции (табл.). Для дооперационного периода были характерны низкие величины перфузии (М, п.е.) микрососудистого русла в КР канале записи, отражающем преимущественно нутритивный кровоток; отсутствие трофотропных сенсорных пептидергических осцилляций в этом же канале записи; относительно низкие значения амплитуд миогенных колебаний кровотока, связанных с капиллярной перфузией. После операции выявлялась положительная динамика микрососудистых показателей. Значительный прирост демонстрировала величина М, особенно в КР канале записи. Возрастала и поддерживалась активность сенсорных пептидергических нервных волокон, начиная с раннего послеоперационного периода. Симпатическая адренергическая активность достоверно снижалась в период 6-12 месяцев после операции.

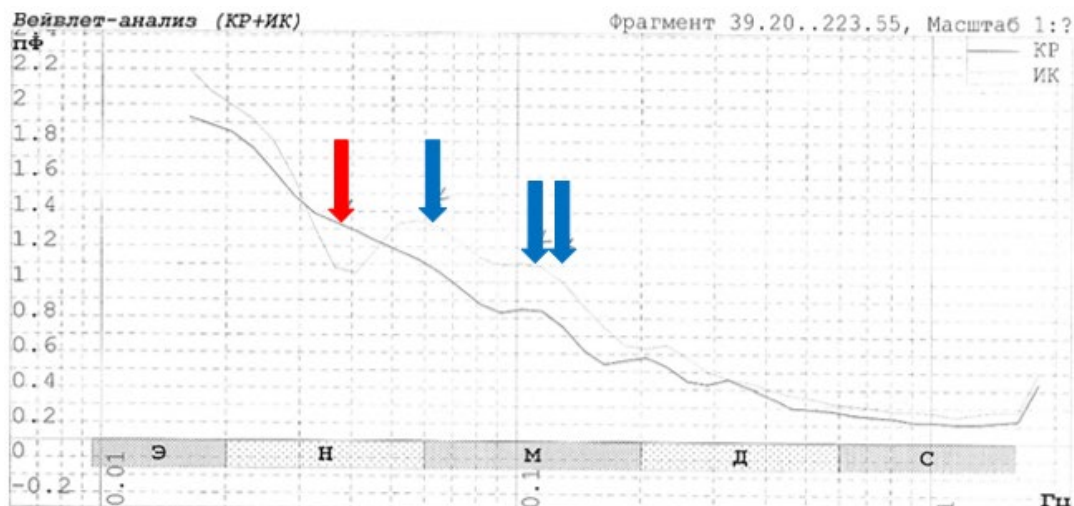


Рис. 4. Пример записи вейвлет-спектра колебаний кровотока по данным ЛДФ через 1,5 года после операции. По горизонтали частотные диапазоны в Гц: э (эндотелиальные), н (нейрогенные), м (миогенные), д (дыхательные веноулярные), с (сердечные). По вертикали амплитуда колебаний кровотока в перфузионных единицах. Красная стрелка – отсутствие симпатической адренергической активности в КР и ИК каналах записи. Синяя стрелка – активация сенсорной пептидергической регуляции в ИК канале записи. Двойная синяя стрелка – синхронизация по частоте миогенной активности в КР и ИК каналах.

## Обсуждение результатов исследования

В работе для оценки тонких немиелинизированных нервных волокон использовался метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). ЛДФ широко применяется в современной фундаментальной и клинической медицине для оценки микроциркуляторно-тканевых систем. Например, только одна информационная база PubMed насчитывает около 12000 публикаций по этой тематике в самых разных областях медицины. Преимуществами метода являются неинвазивность, абсолютная безвредность исследований, возможность неограниченного контроля в динамике, а для российских приборов серии ЛАКК — еще и компьютерный количественный анализ записей с применением спектрального вейвлет-анализа колебаний кровотока. Количественный подход позволяет оценить факторы регуляции микроциркуляции, в том числе функциональное состояние участвующих в иннервации микрососудов тонких немиелинизированных нервных волокон – вазомоторных симпатических и сенсорных пептидергических. Это особенно ценно для травматологии и ортопедии, т.к. результаты ЛДФ характеризуют не только чисто сосудистый компонент трофики тканей, реализуемый на уровне микроциркуляции, но и состояние нервного компонента трофики, осуществляемого посредством тонких нервных волокон [3, 6]. Подобная возможность приобретает еще большую значимость в настоящее время в связи с тем, что нейрофизиологическая диагностика в травматологии и ортопедии, в том числе в вертебрологии, основана на электрофизиологическом подходе с оценкой проводимости по миелинизированным нервным волокнам. Однако этот подход не эффективен для диагностики немиелинизированной иннервации.

Выбор в качестве зоны регистрации ЛДФ кожи подошвенной поверхности большого пальца стопы был обусловлен высокой плотностью немиелинизированных волокон, в том числе периваскулярно, в коже подошвенных и ладонных поверхностей у человека [2, 5].

Согласно полученным результатам нарастание вклада трофотропной сенсорной пептидергической регуляции начинает увеличиваться, начиная с 3-6 месяцев после операции, достигает максимума в сроки 6-12 месяцев и несколько снижается, но сохраняется через год и более после хирургического вмешательства. На этом фоне на всех этапах сохраняется участие эрготропного канала регуляции, связанного с симпатическими волокнами, однако их вклад в контроль микроциркуляторно-тканевых систем отчетливо снижался, начиная с 6 месяцев после операции, достигая минимума в период 6-12 месяцев.

Среди количественных параметров микроциркуляции отчетливое прогрессирующее в динамике после операции демонстрировала величина средней перфузии М. В количественном выражении для случаев представленности в вейвлет-спектре активность трофотропного сенсорного пептидергического канала регуляции (величины нормированных амплитуд колебаний кровотока соответствующего генеза) достоверно возростала после операции, а эрготропного симпатического канала (величины амплитуд осцилляций симпатического адренергического генеза) достоверно снижалась только в сроки 6-12 месяцев после операции.

В целом, полученные данные свидетельствуют о достоверном участии тонких нервных волокон в восстановительных процессах после декомпрессивных операций в зоне позвоночного канала и создания анатомических условий для нейрофизиологической репарации на уровне спинного мозга.

## Заключение

Использование метода ЛДФ со спектральным вейвлет-анализом колебаний кровотока позволяет объективизировать динамику состояния тонких немиелинизированных нервных волокон и восстановительных процессов у пациентов с кифосколиотическими деформациями позвоночника, ассоциированными с компрессией спинного мозга. После операции возростала и поддерживалась активность трофотропных сенсорных пептидергических нервных волокон, величины перфузии микроциркуляторного русла, начиная с раннего послеоперационного периода. Эрготропная симпатическая адренергическая активность достоверно снижалась в период 6-12 месяцев после операции. Максимальная мобилизация трофотропных нейрогенных механизмов саногенеза отмечалась в период 6-12 месяцев после операции.

## Литература (references)

1. Адамбаев З.И. Прогностическая значимость показателей электронейромиографии и вызванных потенциалов при стенозе позвоночного канала // Медицинские новости. – 2019. – №.6 (297). – С. 69-71. [Adambaev Z.I. *Medicinskie novosti*. Medical news. – 2019. – №6(297). – P. 69-71. (in Russian)]
2. Ипполитова Е.Г., Дамдинов Б.Б., Кошкарева З.В. и др. Электронейромиографические показатели у больных со стенозирующим процессом позвоночного канала на шейном уровне // Acta Biomedica Scientifica. – 2020. – Т.5. – №.5. – С. 68-72. [Ippolitova E. G., Damdinov B.B., Koshkareva Z.V. i dr. *Acta Biomedica Scientifica*. Acta Biomedica Scientifica. – 2020. – V.5. – N5. – P. 68-72. (in Russian)]
3. Крупаткин А.И. Функциональная оценка периваскулярной иннервации кожи конечностей с помощью лазерной доплеровской флоуметрии // Физиология человека. – 2004. – Т.30., №1. – С. 99-104. [Krupatkin A.I. *Fiziologija cheloveka*. Human Physiology. – 2004. – V.30., N1. – P. 99-104. (in Russian)]
4. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика: национальное руководство / Под ред. Н.Ф.Берестень, В.А.Сандрикова, С.И.Федоровой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 488-499 с. [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. *Funkcional'naja diagnostika: nacional'noe rukovodstvo* / Pod red. N.F.Beresten', V.A.Sandrikova, S.I.Fedorovoj. – Moscow: GJeOTAR-Media, 2019. – 488-499 p. (in Russian)]
5. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей // М.: Книжный дом «Либроком». – 2013. – Т. 496. [Krupatkin A. I., Sidorov V. V. *Funkcional'naja diagnostika sostojanija mikrocirkuljatorno-tkanevyh sistem: kolebanija, informacija, nelinejnost': rukovodstvo dlja vrachej*. Functional diagnostics of the state of microcirculatory tissue systems: fluctuations, information, nonlinearity: a guide for doctors // Moscow: Knizhnyj dom «Librokom». – 2013. – T. 496. (in Russian)]
6. Миронов С.П., Ветрилэ С.Т., Крупаткин А.И. и др. Особенности регионарной вегетативной регуляции и корешковой микрогемодикуляции у больных остеохондрозом позвоночника до и после поясничной дискэктомии // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. – 2008. – №2. – С. 15-19. [Mironov S.P., Vetrilje S.T., Krupatkin A.I. i dr. *Vestnik travmatologii i ortopedii im.N.N.Priorova*. Bulletin of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov. – 2008. – N2. – P. 15-19. (in Russian)]
7. Alsaleh K., Alduhaish A. A limited unilateral transpedicular approach for anterior decompression of the thoracolumbar spinal cord in elderly and high-risk patients // Journal of Craniovertebral Junction and Spine. – 2019. – Т.10. – N2. – P. 88-93.
8. Gallagher M.J., Hogg F.R.A., Zoumprouli A. et.al. Spinal cord blood flow in patients with acute spinal cord injuries // Journal of neurotrauma. – 2019. – V.36. – N6. – P. 919-929.

9. Reynès C., Vinet A., Maltinti O. et al. Minimizing the duration of laser Doppler flowmetry recordings while maintaining wavelet analysis quality: A methodological study // *Microvascular research*. – 2020. – V.131. – P. 104-134.
10. Srinivasan G., Sujatha N. Fractal Dimension Characterization of in-vivo Laser Doppler Flowmetry signals // *Physics Procedia*. – 2011. – V.19. – P. 49-54.

### **Информация об авторах**

*Назаренко Антон Герасимович* – доктор медицинских наук, профессор РАН, директор НМИЦ ТО им.Н.Н.Приорова. E-mail: nazarenkoag@cito-priorov.ru

*Крупаткин Александр Ильич* – доктор медицинских наук, профессор, врач-невролог НМИЦ ТО им.Н.Н.Приорова. E-mail: krup.61@mail.ru

*Александр Алексеевич Кулешов* – доктор медицинских наук, заведующий 14 отделением (вертебрологии) НМИЦ ТО им.Н.Н.Приорова. E-mail: cito-spine@mail.ru

*Милица Игорь Михайлович* – аспирант, врач травматолог-ортопед клинко-диагностического отделения НМИЦ ТО им.Н.Н.Приорова. E-mail: igor.milica@mail.ru

*Марчел Степанович Ветрилэ* – кандидат медицинских наук, заместитель директора по науке. E-mail: vetrilams@cito-priorov.ru

*Игорь Николаевич Лисянский* – кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед 14 отделения (вертебрологии) НМИЦ ТО им.Н.Н.Приорова. E-mail: cito-spine@mail.ru

*Макаров Сергей Николаевич* – кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед 14 отделения (вертебрологии) НМИЦ ТО им.Н.Н.Приорова. E-mail: moscow.makarov@gmail.com

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

Поступила 23.04.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 616.72-089

3.1.8 Травматология и ортопедия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.18 EDN: NIQMUUK

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫХ МЕТОДОВ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА**© Дгебуадзе Г.<sup>1</sup>, Шумский А.А.<sup>1</sup>, Крылов С.В.<sup>1,2</sup>, Мацакян А.М.<sup>3</sup><sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Россия, 115172, Москва, ул. Новоспасский пер., 9<sup>2</sup>Центральная государственная медицинская академия, Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, с. 1А<sup>3</sup>ГБУЗ Городская поликлиника №209 ДЗМ, Россия, 119607, Москва, ул. Раменки, 29*Резюме*

**Цель.** Оценить эффективность применения робот-ассистированных технологий при эндопротезировании тазобедренного сустава. Охарактеризовать возможности использования робот-ассистированных технологий путем сравнения результатов оперативного лечения с исходным состоянием пациента, а также его состоянием на момент выписки из стационара.

**Методика.** Был выполнен анализ клинического случая – тотального робот-ассистированного эндопротезирования левого тазобедренного сустава. Пациент – женщина в возрасте 50 лет. Диагноз основного заболевания (M16.3): Левосторонний диспластический коксартроз 3ст. Укорочение левой конечности 2 см. Компоненты эндопротеза Stryker: ацетабулярный компонент Trident 54mm\Е, бедренный компонент Accolade 3, вкладыш 32/Е, головка COBALT CHROME 32/+4).

**Результаты.** Пациентка была активизирована на следующие сутки после выполненной операции. Длина конечности восстановлена. При выписке состояние удовлетворительное, передвигается при помощи костылей, направлена на амбулаторное восстановление по месту жительства.

**Заключение.** Использование робот-ассистированных методов рассматривается в качестве перспективного направления эндопротезирования тазобедренных суставов. При этом в настоящее время требуется дополнительное исследование специфики применения робот-ассистированных технологий, в частности, при эндопротезировании тазобедренного сустава. В статье представлен случай эндопротезирования тазобедренного сустава с использованием робот-ассистированных методов. Показана перспективность использования робот-ассистированных методов при оперативном лечении деформирующего артроза тазобедренного сустава.

**Ключевые слова:** робот-ассистированное эндопротезирование, тазобедренный сустав, клинический случай

**POSSIBILITIES OF APPLYING ROBOT-ASSISTED METHODS IN PRIMARY HIP ENDOPROSTHETICS**  
Dgebuadze G.<sup>1</sup>, Shumsky A.A.<sup>1</sup>, Krylov S.V.<sup>1,2</sup>, Matsakyan A.M.<sup>3</sup><sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after. N.N. Priorov" of the Ministry of Health of Russia, 9, Novospassky Lane., 115172, Moscow, Russia<sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution of Further Professional Education "Central State Medical Academy" Department of the President of Russia, 19, p. 1A, Marshala Timoshenko St., 121359, Moscow, Russia<sup>3</sup>State Budgetary Healthcare Institution City Clinic No. 209 of the Moscow Health Department, 29, Ramenki St., 119607, Moscow, Russia*Abstract*

**Objective.** To evaluate the effectiveness of using robot-assisted technologies in hip replacement. To characterize the possibilities of using robot-assisted technologies by comparing the results of surgical treatment with the patient's initial condition, as well as the patient's condition at the time of discharge from the hospital.

**Methods.** An analysis of a clinical case was performed - total robot-assisted endoprosthetics of the left hip joint. The patient is a woman aged 50 years. Diagnosis of the underlying disease (M16.3): Left-sided dysplastic coxarthrosis, grade 3. Shortening of the left limb 2 cm. Components of the Stryker



endoprosthesis: acetabular component Trident 54mm\E, femoral component Accolade 3, liner 32/E, head COBALT CHROME 32/+4).

**Results.** The patient was mobilized the next day after the operation. The length of the limb has been restored. Upon discharge, the patient's condition was satisfactory, she moved with the help of crutches, and was referred for outpatient rehabilitation at the place of residence.

**Conclusions.** The use of robot-assisted methods is considered as a promising direction in hip replacement. At the same time, additional research is currently required into the specifics of using robot-assisted technologies, in particular, in hip replacement. The article presents a case of hip replacement using robot-assisted methods. The promise of using robot-assisted methods in the surgical treatment of deforming arthrosis of the hip joint is shown.

*Keywords:* robot-assisted endoprosthesis, hip joint, clinical case

## Введение

Как и медицина в целом, хирургия также подвержена постоянному усовершенствованию, что обусловлено, в первую очередь, достижениями научно-технического прогресса, направленного на поиск возможностей расширить спектр и повысить эффективность хирургических вмешательств, повысить безопасность пациентов и минимизировать хирургический доступ. Эндопротезирование тазобедренного сустава является методом выбора хирургического лечения, позволяющим улучшить качество жизни пациента путем облегчения боли и улучшения функционирования тазобедренного сустава, в частности, при коксартрозе 3-й стадии, травмах тазобедренного сустава, онкологических и системных воспалительных заболеваниях, асептическом некрозе [6, 9]. Использование робот-ассистированных методов рассматривается в качестве перспективного направления эндопротезирования тазобедренных суставов [7].

Отдельные исследования, посвященные анализу результатов робот-ассистированного эндопротезирования суставов, подтверждают перспективность данного направления. Использование робот-ассистированных технологий дает возможность создать трехмерное изображение операционного поля, моделировать планируемое вмешательство и его предполагаемые результаты, интраоперационная визуализация позволяет снизить интраоперационные и послеоперационные риски [11, 13], повысить точность позиционирования компонентов [12]. Отмечается также, что, несмотря на большую длительность робот-ассистированной операции, она позволяет снизить длительность периода послеоперационной реабилитации [8]. В настоящее время требуется исследование эффективности применения робот-ассистированных технологий в долгосрочной перспективе [1, 10]. При этом подчеркивается первостепенная роль хирурга, поскольку именно хирург является ответственным за планирование оперативного вмешательства и его последующее выполнение [2].

Коксартроз, или деформирующий артроз тазобедренного сустава, представляет собой тяжелое дегенеративно-дистрофическое заболевание, при котором происходит разрушение суставного хряща, что вызывает деформацию сочленяющихся костей. Человек при этом жалуется на боли в тазобедренном суставе, нарушения в двигательных функциях и изменения походки. В случае отсутствия своевременного лечения коксартроз приводит к инвалидности.

Основным вариантом успешного лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний тазобедренного сустава в терминальной стадии является эндопротезирование. При этом положительный результат такой операции и длительность службы эндопротеза определяются, в первую очередь, правильным позиционированием его компонентов [3, 4]. Именно робот-ассистированные системы позволяют заранее планировать точное положение и осуществлять точную установку компонентов эндопротеза [4, 5].

Цель исследования – оценить эффективность применения робот-ассистированных технологий при эндопротезировании тазобедренного сустава. Охарактеризовать возможности использования робот-ассистированных технологий путем сравнения результатов оперативного лечения с исходным состоянием пациента, а также его состоянием на момент выписки из стационара

## Методика

Был выполнен анализ клинического случая – тотального робот-ассистированного эндопротезирования левого тазобедренного сустава. Пациент – женщина в возрасте 50 лет.

Диагноз основного заболевания (M16.3): Левосторонний диспластический коксартроз 3ст. Укорочение левой конечности 2 см. Компоненты эндопротеза Stryker: ацетабулярный компонент Trident 54mm\Е, бедренный компонент Accolade 3, вкладыш 32/Е, головка COBALT CHROME 32/+4).

## Результаты исследования и их обсуждение

Пациентка А., 50 лет. При поступлении в стационар жаловалась на боль, хромоту и ограничение движений в левом тазобедренном суставе. Из анамнеза известно, что боли беспокоят пациентку более 15 лет. Было проведено консервативное лечение, без положительного эффекта. В последние годы отмечено прогрессирование боли, хромоты, ограничение движений в левом тазобедренном суставе. По результатам осмотра рекомендовано оперативное лечение. Госпитализирована в плановом порядке.

При осмотре состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски. Подкожно-жировая клетчатка умеренно выражена. В легких дыхание везикулярное, равномерно проводится в симметричные отделы. Хрипы отсутствуют. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс: 75 ударов в минуту. Зафиксировано удовлетворительное наполнение и напряжение пульса. Живот при пальпации мягкий, безболезненный в эпигастральной области, объемных образований не выявлено. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Ортопедический статус: пациентка передвигается самостоятельно, без дополнительной опоры, хромота на левую ногу. Амплитуда движений в левом тазобедренном суставе: разг/сгиб – 0/5/30°, ротация нар/внут – 5/0/0°, отведение/приведение – 10/0/5°, сгибательно-приводящая контрактура, движения болезненные, укорочение около 2см. Периферическая пульсация сосудов нижних конечностей отчетливая. Кожные покровы теплые, сухие. Неврологические нарушения не выявлены. Нетрудоспособность: пациентка не трудоспособна.

Диагноз основного заболевания (M16.3): Левосторонний диспластический коксартроз 3ст. Суставная щель сужена, смежные поверхности уплотнены. Краевые костные разрастания (рис. 1).

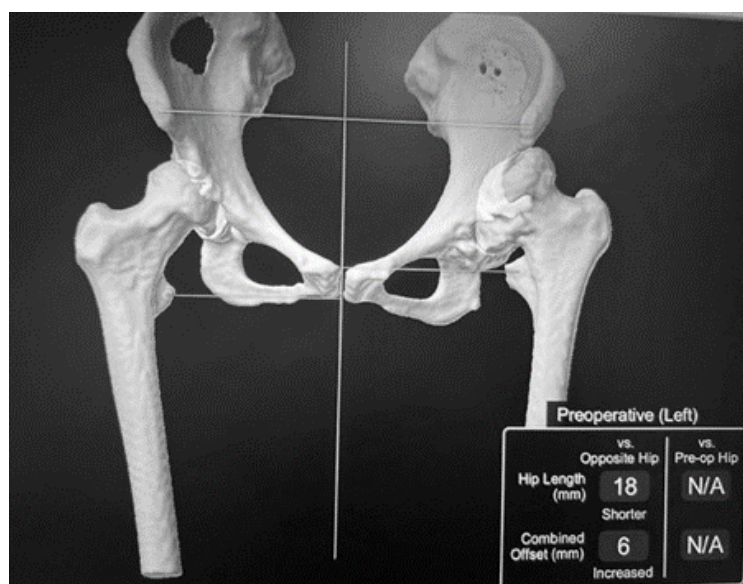


Рис. 1. Рентгенограмма тазобедренного сустава пациентки А. до оперативного вмешательства

Выполнено специальное КТ сканирование по протоколу для робота МАКО. Лечение: выполнено оперативное лечение путем тотального робот-ассистированного эндопротезирования левого тазобедренного сустава. Компоненты эндопротеза Stryker: ацетабулярный компонент Trident 54mm\Е, бедренный компонент Accolade 3, вкладыш 32/Е, головка COBALT CHROME 32/+4).

Пациентка активизирована на следующие сутки после операции, обучается ходьбе при помощи костылей, с дозированной нагрузкой на оперированную конечность.

При выписке общее состояние удовлетворительное. По результатам лучевой диагностики Rg – длина конечности восстановлена (рис. 2). Пациентка передвигается при помощи костылей, выписывается в удовлетворительном состоянии на амбулаторное долечивание по месту жительства.

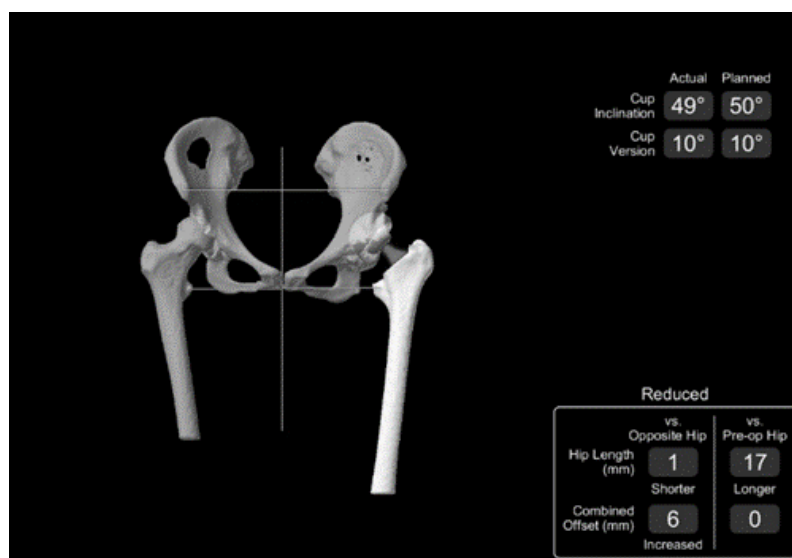


Рис. 1. Рентгенограмма тазобедренного сустава пациентки А. до (1а) и после (1б) оперативного вмешательства

## Заключение

Использование робот-ассистированных методов рассматривается в качестве перспективного направления эндопротезирования тазобедренных суставов. При этом в настоящее время требуется дополнительное исследование специфики применения робот-ассистированных технологий, в частности, при эндопротезировании тазобедренного сустава. В статье представлен случай эндопротезирования тазобедренного сустава с использованием робот-ассистированных методов. Данный клинический случай продемонстрировал возможность эффективного применения робот-ассистированных технологий в эндопротезировании тазобедренного сустава. Представленная эффективность выполненной интраоперационной процедуры определяет перспективность дальнейшего развития робот-ассистированных технологий в эндопротезировании.

## Литература (references)

1. Айрапетов Г.А., Яблонский П.К., Сердобинцев М.С. и др. Робот-ассистированное эндопротезирование коленного сустава. Первый опыт (проспективное рандомизированное исследование) // Гений ортопедии. – 2023. – Т.29, №5. – С. 475-480. [Ajrapetov G.A., Yablonskij P.K., Serdobincev M.S. i dr. *Genij ortopedii*. The genius of orthopedics. – 2023. – V.29, N5. – P. 475-480. (in Russian)]
2. Аксенова Е.И. Влияние новых медицинских технологий на качество медицинской помощи в мегаполисах (на примере города Москвы // Здоровье мегаполиса. – 2020. – Т.1, №1. – С. 8-14. [Aksenova E.I. *Zdorov'e megapolisa*. The health of the metropolis. – 2020. – V.1, N1. – P. 8-14. (in Russian)]
3. Корьяк В.А., Ботвинкин А.Д., Сороковиков В.А. Эпидемиологическая оценка распространённости коксартрозов по отчётам медицинских организаций // Acta Biomedica Scientifica. – 2022. – Т.7, №2. – С. 282-291. [Kor'yak V.A., Botvinkin A.D., Sorokovikov V.A. *Acta Biomedica Scientifica*. Acta Biomedica Scientifica. – 2022. – V.7, N2. – P. 282-291. (in Russian)]
4. Пиманчев О.В., Ряполов Ю.В., Небелас Р.П. и др. Эндопротезирование тазобедренного сустава с использованием роботизированной системы // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2022. – Т.17, №2. – С. 125-128. [Pimanchev O.V., Ryapolov Yu.V., Nebelas R.P. i dr. *Vestnik Nacional'nogo mediko-xirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*. Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov. – 2022. – V.17, N2. – P. 125-128. (in Russian)]

5. Хисомов К.Х., Ондар В.С. Современные аспекты эндопротезирования при остеоартрозе тазобедренного сустава // Вестник восстановительной медицины. – 2022. – Т.21, №2. – С. 70-79 [Xisomov K.X., Ondar V.S. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny*. Bulletin of Restorative Medicine. – 2022. – V.21, N2. – P. 70-79. (in Russian)]
6. Цыбин А.В., Любчак В.В., Сивков В.С. и др. Первичное эндопротезирование тазобедренного сустава в условиях посттравматической деформации вертлужной впадины. Случай из практики // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – №1. – С. 107. [Cybin A.V., Lyubchak V.V., Sivkov V.S. i dr. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2022. - N1. – P. 107. (in Russian)].
7. Buchan G.B.J., Hecht C.J. 2nd, Liu D., et al. Improved accuracy of a novel fluoroscopy-based robotically assisted THA system compared to manual THA // Journal of Robotic Surgery. – 2023. – V.17, N5. – P. 2073-2079.
8. Bukowski B.R., Anderson P., Khlopas A., et al. Improved Functional Outcomes with Robotic Compared with Manual Total Hip Arthroplasty // Surgical Technology International. – 2016. – V.29. – P. 303-308.
9. Ferguson R.J., Palmer A.J., Taylor A., et al. Hip replacement // Lancet. – 2018. – V.392, N10158. – P. 1662-1671.
10. Kim K., Kwon S., Kwon J., et al. A review of robotic-assisted total hip arthroplasty // Biomed Engineering Letters. – 2023. – V.13, N4. – P. 523-535.
11. Seekamp A. Robotik und computergestützte Chirurgie // Chirurgie. – 2023. – V.94. – P. 289-291.
12. Tung W.S., Donnelley C., Pour A.E., et al. Simulating movements of daily living in robot-assisted total hip arthroplasty with 3D modelling // Bone & Joint Open. – 2023. – V.4, N6. – P. 416-423.
13. Yao J., Ding H. Research development of computer assisted navigation and robotics in unicompartmental knee arthroplasty // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. – 2017. – V.31, N1. – P. 110-115.

### Информация об авторах

*Дгебуадзе Георгий* – врач травматолог-ортопед первой категории отделения спортивной травмы №4 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России. E-mail: mr.agebuadze777@mail.ru

*Шумский Алексей Андреевич* – кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед отделения спортивной травмы №4 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России. E-mail: mr.agebuadze777@mail.ru

*Крылов Сергей Владимирович* – кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации №2 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Минздрава России, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России. E-mail: doc087@inbox.ru

*Мацакян Артак Мацакович* – доктор медицинских наук, травматолог-ортопед, главный врач ГБУЗ «Городская поликлиника №209 ДЗМ». E-mail: mr.agebuadze777@mail.ru

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

Поступила 17.07.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 616-073.755

3.1.25 Лучевая диагностика

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.19 EDN: NRVENT

**РОЛЬ ДИФфуЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ЭНТЕРОГРАФИИ**© Оточкин В.В.<sup>1</sup>, Розенгауз Е.В.<sup>1,2</sup>, Исабекова А.Э.<sup>1</sup>, Ким А.Н.<sup>1</sup><sup>1</sup>Северо-западный университет им. И.И. Мечникова, Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41<sup>2</sup>Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова, Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70*Резюме*

**Цель.** Изучить возможности диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) при проведении МР-энтерографии и определить необходимость использования этого режима в стандартном протоколе.

**Методика.** МР-энтерография выполнена у 374 пациентов с подозрением на болезнь Крона, у 20 пациентов с энтеропатией, у 14 пациентов с подозрением на новообразование тонкой кишки. Оценка сигнальных характеристик ДВИ и значений измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) для пораженных и неизмененных стенок тонкой кишки производилась у пациентов с различной патологией. Пациенты обследованы на магнитно-резонансных томографах с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла.

**Результаты.** При оценке неизменной стенки тонкой кишки (n=152) не отмечалось повышение МР-сигнала в точке измерения на ДВИ и отсутствовало снижение МР-сигнала на ADC (Apparent Diffusion Coefficient) картах. Значения ИКД обследованных пациентов варьировали от 1,43 до  $2,87 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с в разных отделах одного и того же сегмента кишки. Критериями активного воспалительного процесса (n=52) были: обязательное повышение МР-сигнала на ДВИ и снижение МР-сигнала на ADC-картах. Значения ИКД в этих случаях были <1 и варьировали в пределах  $0,6-0,8 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с. Минимальное воспаление (n=27) в виде эрозий и гиперемии трудно визуализировалось на T2 FS ВИ, в 11 случаях диагноз поставлен на основании накопления контрастного вещества. Дифференциальная диагностика злокачественных опухолей (n=14) и активной болезни Крона была сложна, так как на обычных режимах и при контрастировании МР-картина была схожа. Значения ИКД опухолей тонкой кишки варьировали в пределах  $0,2-0,8 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с и пересекались со значениями ИКД пациентов с болезнью Крона (p>0,05).

**Заключение.** Использование диффузионно-взвешенных изображений при проведении МР-энтерографии позволяет проводить дифференциальную диагностику различных заболеваний кишечника, оценивать активность болезни Крона и выявлять лимфаденопатию.

**Ключевые слова:** МР-энтерография, Гидро-МРТ, болезнь Крона, ДВИ

**ROLE OF DIFFUSION-WEIGHTED IMAGES IN PERFORMING MR-ENTEROGRAPHY**Otochkin V.V.<sup>1</sup>, Rosengauz E.V.<sup>1,2</sup>, Isabekova A.E.<sup>1</sup>, Kim A.N.<sup>1</sup><sup>1</sup>Mechnikov North-western University, 41, Kirochnaya St, 191015, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov, 70, Leningradskaya St., Pesochny Posyolok, 197758, St. Petersburg, Russia*Abstract*

**Objective.** To study the possibilities of diffusion-weighted images during MR-enterography and determine the need for its use in a standard protocol.

**Methods.** MR-enterography was performed in 374 patients with suspected Crohn's disease, in 20 patients with enteropathy, and in 14 patients with suspected neoplasm of the small intestine. The evaluation of the signal characteristics of diffusion-weighted images (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC) values for the affected and unchanged walls of the small intestine was performed in patients with various pathologies. The patients were examined on magnetic resonance imaging machines with 1.5 Tesla magnetic field induction.

**Results.** When assessing the unchanged wall of the small intestine (n=152), there was no MR signal increase at the measurement point on the DWI and there was no MR signal reduction on ADC maps. The ADC values of the examined patients ranged from 1.43 to  $2.87 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  in different parts of the same segment of the intestine. The criteria for an active inflammatory process (n=52) were: a mandatory MR signal increasing on DWI and MR signal decrease on ADC maps. The ADC values in these cases were  $<1$  and ranged from  $0.6\text{-}0.8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Minimal inflammation (n=27) in the form of erosions and hyperemia was difficult to visualize on T2 FS WI. The ADC values of small intestine tumors ranged from  $0.2\text{-}0.8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  and overlapped with the ADC values of patients with Crohn's disease ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** The use of diffusion-weighted images during MR enterography makes it possible to carry out differential diagnosis of various intestinal diseases, to assess the activity of Crohn's disease and identify lymphadenopathy.

*Keywords:* MR-enterography, Hydro-MRI, Crohn's disease, DWI

## Введение

Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) - на сегодняшний день незаменимый инструмент в стандартном протоколе большинства МРТ-исследований, в том числе, и при проведении МР-энтерографии [5, 7]. Физические основы этого режима базируются на измерении движения молекул воды, скорость которого снижается при высокой клеточности тканей или набухании клеток [2]. Благодаря этим особенностям, ДВИ позволяют визуализировать воспалительные и опухолевые изменения стенок кишечника в виде участков повышения МР-сигнала [11, 14]. Большую роль играет возможность числового выражения диффузии в виде значений измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) на ADC картах [3, 4]. Дифференциальная диагностика патологии кишечника в настоящее время является важнейшим этапом определения дальнейшей тактики ведения пациента [13]. В спектре патологии тонкой кишки чаще всего встречается болезнь Крона. При выявлении болезни Крона клиницистов интересуют такие параметры как: распространенность изменений и активность заболевания [9]. Отношение к использованию ДВИ и их роли в диагностике патологии кишечника в литературе различное. По мнению ряда авторов, ДВИ – незаменимы для оценки активности болезни Крона, что, в свою очередь, позволяет отбирать пациентов для проведения биологической терапии и контролировать ее эффективность [3, 6]. Другие авторы дополняют пероральное контрастирование внутривенным и пытаются решать задачи без ДВИ [8]. Предпосылкой нашей работы стало противоречие между МР-энтерографией и эндоскопическими методами, преимущественно за счет ложно-отрицательных результатов со стороны первой.

Цель исследования – изучить возможности ДВИ при проведении МР-энтерографии и определить необходимость использования этого режима в стандартном протоколе.

## Методика

МР-энтерография выполнена у 374 пациентов с подозрением на болезнь Крона, у 20 пациентов с энтеропатией, 14 пациентов с подозрением на новообразование тонкой кишки. Стандартный протокол сканирования включал T1, T2 взвешенные изображения (ВИ) в трех взаимно перпендикулярных плоскостях и ДВИ с коэффициентом диффузии  $b=1000$ . Оценка значений ИКД для пораженных и неизмененных стенок тонкой кишки производилась у всех пациентов. Исследование дополнялось внутривенным мультифазным контрастированием.

Полученные результаты обрабатывали с использованием программы STATISTICA для Windows. Абсолютные значения и процентные доли определяли для качественных параметров в соответствующих группах. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Пациенты обследованы при индукции магнитного поля 1,5 Тесла.

## Результаты исследования и их обсуждение

Критерии неизменной стенки тонкой кишки. За норму состояния тонкой кишки на МР-изображениях мы считали: толщину стенки меньше 3 мм со средней интенсивностью МР-сигнала на T2 ВИ, отсутствие повышения МР-сигнала на ДВИ и раннего интенсивного накопления контрастного вещества. Наши визуальные критерии неизменной стенки совпадают с

результатами отечественных [1, 4, 5] и зарубежных [10, 12] авторов. Измерение значений ИКД интактной стенки было затруднено тем, что очень трудно было поместить ROI на зону интереса, не захватив брыжейки или просвета кишки. Исследования, где оценивают числовые значения ИКД немногочисленны, Ninivaggi V., Missere M., Restaino G. et al. [12] определили наименьшее значение ИКД для интактной стенки –  $2,4 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . В нашем исследовании числовые значения ИКД стенки кишки у пациентов с подтвержденной нормой ( $n=152$ ) варьировали от 1,43 до  $2,87 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ , при этом они отличались в отдаленных и рядом расположенных участках. На нативных изображениях в зоне измерения не было выявлено утолщения стенок, на постконтрастных изображениях не отмечалось раннее интенсивное накопление контрастного вещества. При визуальной оценке петель тонкой кишки на ДВИ: у 49 пациентов отмечено умеренное повышение МР-сигнала от стенок тощей кишки без рестрикции на ADC-картах, у 31 пациента отмечалось аналогичное умеренное неравномерное повышение МР-сигнала от стенок илеоцекального перехода. При фиброколоноскопии ( $n=49$ ) и капсульной эндоскопии ( $n=15$ ) воспалительных изменений в указанных участках не выявлено. Брыжеечные лимфатические узлы при МР-энтерографии у здоровых пациентов не определялись, поэтому наличие лимфатических узлов по ходу тонкой и толстой кишки расценивалось нами как косвенный признак их поражения ( $p < 0,05$ ).

Выявление первичной болезни Крона. Критериями наличия воспалительного процесса тонкой кишки ( $n=52$ ) были: циркулярное утолщение стенок более 5 мм с гиперинтенсивным МР-сигналом на T2 FS, ДВИ, со снижением МР-сигнала на ADC-картах со значениями ИКД в пределах  $0,6-0,8 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  и с интенсивным накоплением контрастного вещества (рис. 1).

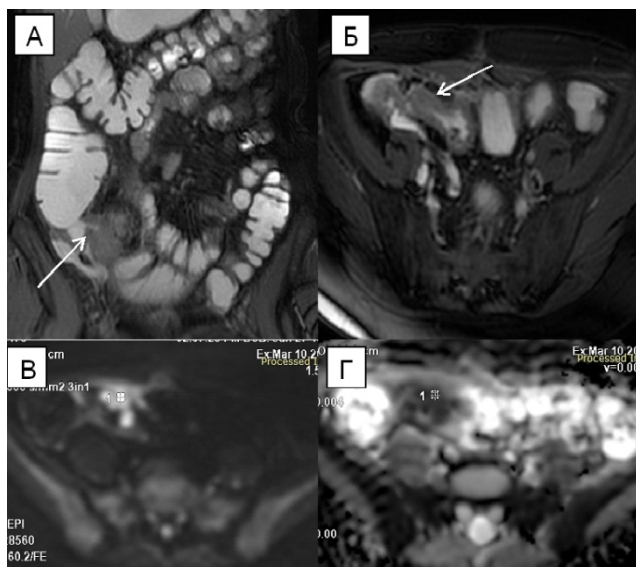


Рис. 1 Пациент Ю. 43 лет. Впервые выявленная болезнь Крона. МР-энтерография: T2 FIESTA Fatsat во фронтальной (А) и аксиальной (Б) плоскости, визуализируется протяженное циркулярное утолщение стенок терминального отдела подвздошной кишки (стрелки). На ДВИ (В) отмечается повышение МР-сигнала от пораженного отдела кишки (ROI с цифрой 1), на ADC картах (Г) выраженное снижение МР-сигнала со значением ИКД –  $0,8 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  (ROI с цифрой 1).

Интенсивность МР-сигнала на T2 ВИ, T2 FIESTA, ДВИ от пораженных стенок была значительно выше, чем от интактных отделов кишки. Участки кишки с утолщением стенок от 3 до 5 мм были наиболее трудными для интерпретации ( $n=38$ ), так как эти изменения необходимо дифференцировать с неадекватным наполнением и перистальтическими волнами. В дифференциальной диагностике использовали программу FIESTA CINE, на которой неадекватно наполненные или спазмированные участки тонкой кишки демонстрировали достаточное наполнение без утолщения стенок. В пораженных участках сохранялась сниженная перистальтика. Повышение МР-сигнала на ДВИ в этих случаях не было ярким и не сопровождалось изменениями на ADC-картах, но при этом при ФКС и при морфологическом исследовании биопсированных участков ( $n=27$ ) наблюдали минимальные воспалительные изменения в виде гиперемии и точечных эрозий. Отсутствие значительного повышения МР-сигнала и рестрикции по ДВИ от стенок обусловлено вовлечением в воспалительный процесс только слизистой оболочки кишки без

трансмурального поражения. Диагноз болезнь Крона у 11 пациентов поставить помогло контрастирование, где отмечалось раннее интенсивное накопление слизистой пораженного отдела тонкой кишки, а эндоскопическая картина демонстрировала множественные эрозии и гиперемию (рис. 2).

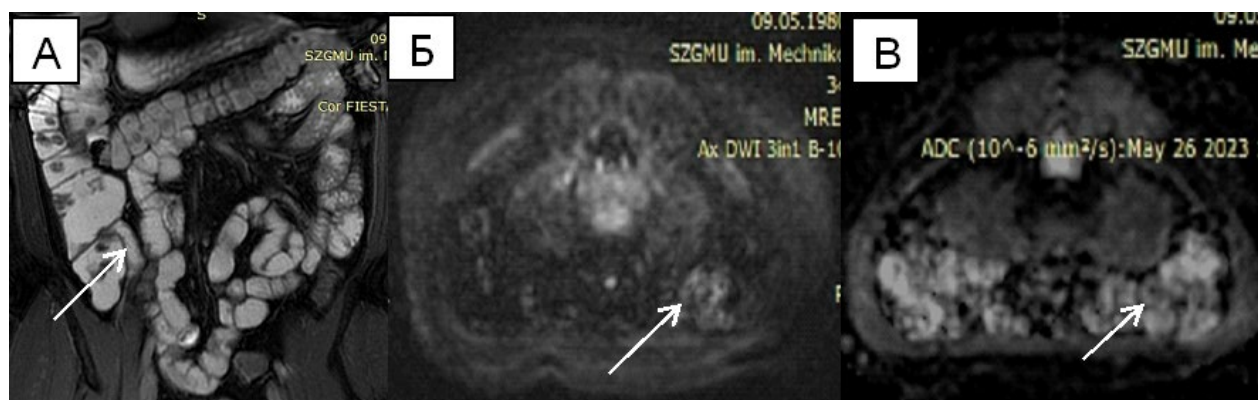


Рис. 2 Пациент Р. 23 года. Болезнь Крона. Терминальный илеит. МР-энтерография: А – T2 Fiesta во фронтальной плоскости, Б – ДВИ в аксиальной плоскости, В – ADC-карта. А – снижение перистальтики и минимальные пристеночные напластования (изъязвление) в терминальном отделе подвздошной кишки (стрелка), Б – слабоинтенсивное повышение МР-сигнала на ДВИ от стенок терминального отдела (стрелка), В – отсутствие рестрикции в области выявленных воспалительных изменений (стрелка)

Интенсивность накопления контрастного вещества у 27 пациентов была идентичной интактным стенкам кишечника, и окончательный диагноз был поставлен на основании совокупных данных, таких как: снижение перистальтики в пораженном участке, регионарная лимфаденопатия, и изменения клинико-лабораторных данных.

Динамическое наблюдение пациентов с болезнью Крона. Целью динамического наблюдения пациентов с уже установленным диагнозом болезнь Крона является коррекция терапии и определение дальнейшей тактики лечения. При МР-энтерографии оценивали активность заболевания и исключали осложнения. Критериями активного воспаления у пациентов с подозрением на болезнь Крона (n=52) были: гиперинтенсивный МР-сигнал от утолщенных стенок тонкой и толстой кишки на ДВИ и гипоинтенсивный – на ADC-картах со снижением значений ИКД до  $0,6-0,8 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . Критериями болезни Крона вне обострения (n=118) было выраженное в разной степени снижение МР-сигнала на T2 ВИ и ДВИ за счет фиброзных изменений и соответствие значений ИКД описанным выше нормальным показателям. На постконтрастных изображениях у этих пациентов отмечалось более интенсивное раннее накопление контрастного вещества только слизистой на уровне фиброзно измененных стенок. Мы наблюдали 4 пациентов с компенсированным стенозом подвздошной кишки с подобными сигнальными характеристиками и накоплением контрастного вещества, которые впоследствии в разное время были прооперированы по срочным показаниям из-за непроходимости. Морфологическое исследование показало фиброз. Тяжелое течение болезни у 14 пациентов сопровождалось высокой лихорадкой, выраженным болевым синдромом, признаками кишечной непроходимости (n=7) МР-энтерография не выполнялась из-за невозможности адекватной подготовки. В этих случаях выполняли МРТ малого таза и брюшной полости, где на изображениях визуализировали выраженное утолщение стенок пораженных сегментов кишки с повышением МР-сигнала на ДВИ, снижением на ADC-картах, сужением просвета кишки и супрастенотическим расширением приводящей петли.

Опухоли тонкой кишки. В исследовании опухоли тонкой кишки гистологически были представлены лимфомой (n=12), аденокарциномой (n=2) и полипами (n=3). Злокачественные опухоли (n=14) характеризовались циркулярным утолщением стенок, выраженным повышением МР-сигнала на ДВИ, со снижением МР-сигнала на ADC-картах и значений ИКД до  $0,2-0,8 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  (рис. 3).

Низкие значения ИКД при измерении стенок с опухолевым поражением отличали эту патологию от болезни Крона, где показатели были больше  $0,6 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . Так как значения ИКД опухоли и воспаления отличались незначительно ( $p > 0,05$ ), мы использовали дополнительные критерии, такие как: отсутствие структурности стенки при опухолевом поражении, полицикличность контуров опухоли и лимфатических узлов при лимфоме. Полипы (n=3) при МР-энтерографии



локализовались в тощей кишке (n=2) и 12-перстной кишке (n=1) и выглядели как дефекты наполнения с экспансивным ростом, визуализировались не на всех изображениях из-за перистальтики. На ДВИ полипы демонстрировали отсутствие гиперинтенсивного МР-сигнала и рестрикции.

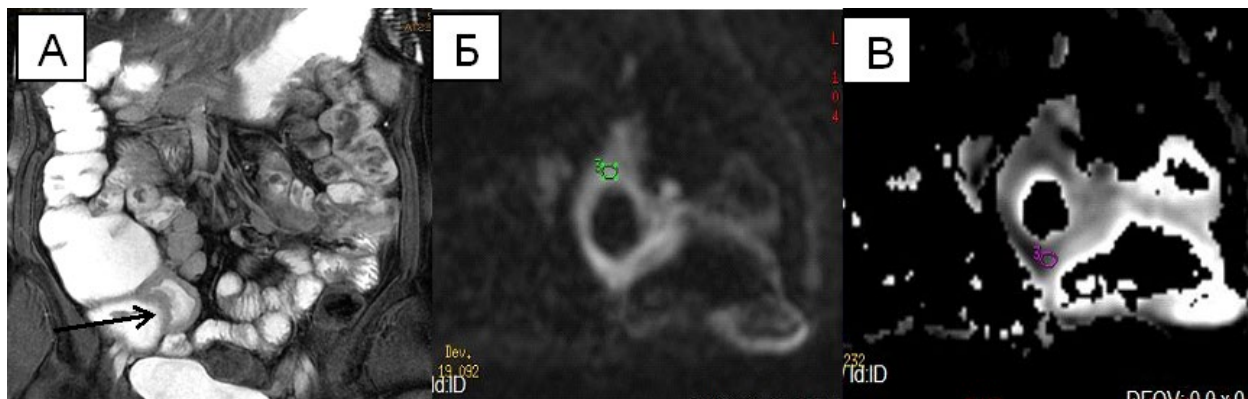


Рис. 3 Пациент К. 56 лет. Лимфома тонкой кишки. МР-энтерография: T2 FIESTA во фронтальной плоскости (А), ДВИ в аксиальной плоскости с фактором  $b=1000$  (Б), ADC-карта (В). А – циркулярное утолщение стенок терминального отдела подвздошной кишки (стрелка). На ДВИ отмечается повышение МР-сигнала от пораженных стенок подвздошной кишки (кружок), на ADC карте МР-сигнал от них снижен со значением ИКД до  $0,2-0,4 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ .

Другие энтеропатии. В нашей практике встречались пациенты, которым на основании клинических данных ставился предварительный диагноз болезнь Крона, но после МР-энтерографии, эндоскопических и лабораторных данных выявляли целиакию (n=18) и эозинофильный энтерит (n=2). Для этих заболеваний характерно было поражение тощей кишки, которая редко была вовлечена в процесс у пациентов с болезнью Крона. Диагностика патологии тощей кишки при МР-энтерографии представляло наибольшую проблему, так как при стандартной подготовке пациента ее петли редко бывают идеально наполнены. Неадекватное наполнение тощей кишки в первую очередь связано с ее анатомическим строением и меньшей растяжимостью. Пораженные отделы тощей кишки у всех пациентов с другими видами энтеропатий (n=20) демонстрировали слабоинтенсивное повышение МР-сигнала на ДВИ, с визуальным умеренным снижением МР-сигнала на ADC картах, но со значениями ИКД соответствующими нормальной стенке (рис. 4).

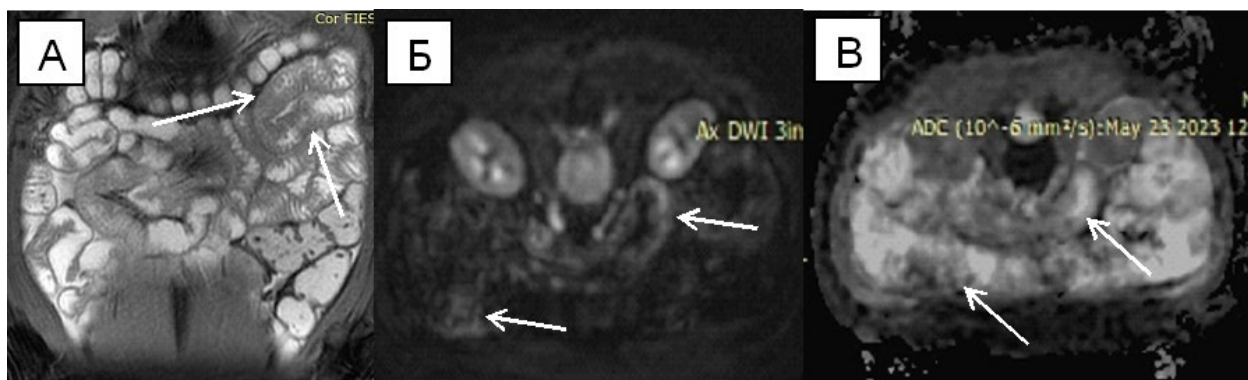


Рис. 4 Пациентка Х., 19 лет. Эозинофильный энтерит. МР-энтерография: А – T2 fiesta во фронтальной плоскости, Б – ДВИ, В – ADC-карта. А – множественные патологически утолщенные складки тощей кишки (стрелки), Б – умеренное повышение МР-сигнала на ДВИ от стенок тощей кишки (стрелки), В – отсутствие рестрикции по ADC-картам (стрелки).

При этом, в режиме T2 FIESTA визуализировалось грубое утолщение складок тощей кишки. На постконтрастных изображениях в 9 случаях отмечалось раннее интенсивное накопление контрастного вещества пораженными стенками тощей кишки. Таким образом, на ДВИ мы не наблюдали изменений при других видах энтеропатий.

Лимфаденопатия. Брыжеечные лимфатические узлы визуализировали у всех пациентов по ходу пораженных отделов тонкой кишки. ДВИ использовали как поисковую программу, позволяющую увидеть даже мелкие лимфатические узлы. Визуализировать лимфатические узлы в режиме T2 FIESTA было затруднительно из-за брыжеечных сосудов и расширенных и наполненных контрастным препаратом петель тонкой кишки (рис. 5).

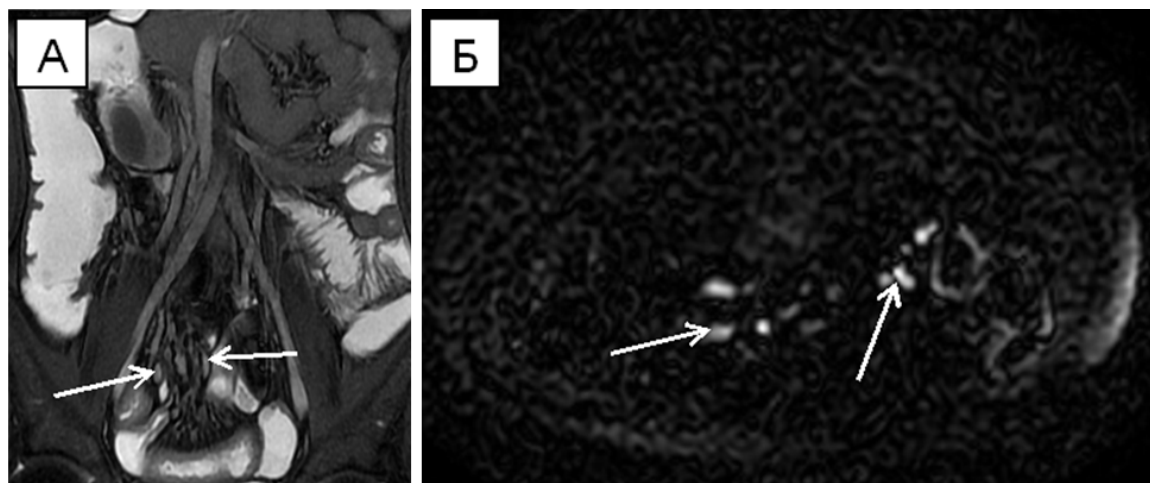


Рис. 5 Пациент И., 26 лет. Болезнь Крона. МР-энтерография: А – T2 fiesta во фронтальной плоскости, ДВИ с коэффициентом  $b=1000$  в аксиальной плоскости. А – визуализируются множественные мелкие лимфатические узлы в брыжейке тонкой кишки (стрелки), которые имитируют расширенные сосуды. Б – на ДВИ все лимфатические узлы (стрелки) демонстрируют повышение МР-сигнала, и лимфаденопатия не вызывает сомнений.

Повышение МР-сигнала на ДВИ от лимфатических узлов и значения ИКД при метастатическом поражении и реактивных изменениях не отличались ( $p>0,05$ ), дифференциальная диагностика была невозможна.

## Заключение

Диффузионные взвешенные изображения – это неотъемлемый инструмент при проведении МР-энтерографии, позволяющий в совокупности с другими режимами не только выявлять и дифференцировать различные заболевания кишечника, но и определять активность болезни Крона, выявлять пораженные лимфатические узлы. Применение ДВИ ограничено у пациентов с минимальным воспалением и фиброзом стенок тонкой кишки, при поражении тощей кишки, доброкачественных новообразованиях. Повышение МР-сигнала от стенок тонкой кишки при отсутствии рестрикции на ADC картах не исключает минимальное воспаление.

## Литература (references)

1. Вялов С.С. Воспалительные заболевания тонкого кишечника: недифференцированные и недифференцируемые энтерит и энтероколит // Консилиум врачей. – 2017. – Т.19., №8. – С. 14-18. [Vjalov S.S. // *Konsilium vrachej. Doctors' consultation.* – 2017. – Т.19, N8. – P. 14-18. (in Russian)]
2. Дуброва С.Э. Значение методов лучевой диагностики в условиях современного подхода к выявлению воспалительных заболеваний кишечника // Визуализация в медицине. – 2021. – Т.25, №3. – С 84-89. [Dubrova S.Je. // *Vizualizacija v medicine. Visualization in medicine.* – 2021. – V.25, N3. – P 84-89. (in Russian)]

3. Елигулашвили Р.Р., Зароднюк И.В., Варданян А.В. и др. Возможности магнитно-резонансной энтероколонографии в количественной оценке активности воспалительного процесса в тонкой и толстой кишке при болезни Крона // Российский электронный журнал по радиологии. – 2020. – Т.10(1). – С. 99-109. [Eligulashvili R.R., Zarodnjuk I.V., Vardanyan A.V. i dr. *Rossijskij jelektronnyj zhurnal po radiologii*. Russian electronic journal of radiology. – 2020. – V.10(1). – P. 99-109. (in Russian)]
4. Лысенков В.А., Поздняков А.В., Габруская Т.В. и др. Опыт применения магнитно-резонансной гидрографии у детей с воспалительными заболеваниями кишечника // Визуализация в медицине. – 2020. – Т.2, №3. – С. 28-35. [Lysenkov V.A., Pozdnjakov A.V., Gabrusskaja T.V. i dr. // *Vizualizacija v medicine*. Visualization in medicine. – 2020. – T.2, N3. – P. 28-35. (in Russian)]
5. Яковлева Е.К., Трофимова Т.Н. Магнитно-резонансная энтерография при воспалительных заболеваниях тонкой кишки. Критерии анализа изображений // Стандарты оказания медицинской помощи. – 2019. – № 4. – С. 98-108. [Jakovleva E.K., Trofimova T.N. *Standarty okazanija medicinskoj pomoshhi*. Standarts of medical care. – 2019. – № 4. – P. 98-108. (in Russian)]
6. Bane O., Gee M.S., Menys A. et al. Emerging Imaging Biomarkers in Crohn Disease // Topics in Magnetic Resonance Imaging. – 2021. – V.30, N1. – P. 31-41.
7. Chatterji M., Fidler J.L., Taylor S.A. et al. State of the Art MR Enterography technique // Topics in Magnetic Resonance Imaging. – 2021. – V.30, N1. – P. 3-11.
8. Deepak P., Ludwig D.R., Fidler J.L. et al. Medical and Endoscopic Management of Crohn Disease // Topics in Magnetic Resonance Imaging. – 2021. – V.30, N1. – P. 43-61.
9. Gonzales-Montpetit E., Ripolles T., Martinez- Perez M.J. et al. Ultrasound findings of Crohn's disease: correlation with MR enterography // Special Section: Crohn disease. – 2020. – P. 57-69.
10. Grajo J.R., Huang C., Dillman J.R. et al. Art MR Enterography of complicated Crohn Disease Strictureing and Penetrating Disease // Topics in Magnetic Resonance Imaging. – 2021. – V.30, N1. – P. 23-30.
11. Nehra A.K., Sheedy S.P., Wells M.L. et al. Fletcher Imaging Findings of Ileal Inflammation at Computed Tomography and Magnetic Resonance Enterography: What do They Mean When Ileoscopy and Biopsy are Negative? // Journal of Crohn's and Colitis. – 2020. – P. 455-464.
12. Ninivaggi V., Missere M., Restaino G. et al. MR-enterography with diffusion weighted imaging: ADC values in normal and pathological bowel loops, a possible threshold ADC value to differentiate active from inactive Crohn's disease // European review for medical and pharmacological sciences. – 2016. – V.20. – P. 4540-4546.
13. Santillan C.S., Huang C., Eisenstein S. et al. MRI of Perianal Crohn Disease. Technique and Interpretation // Topics in Magnetic Resonance Imaging. – 2021. – V.30, N1. – P. 63-76.
14. Shumskaya Yu.F., Nefedova T.S., Akhmedzyanova D.A. et al. Latent course of Crohn's disease: the role of tomographic imaging in diagnosis // Digital Diagnostics. – 2022. – V.3, N4. – P. 394-402.

### Информация об авторах

*Оточкин Владимир Вячеславович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Северо-западный университет им. И.И. Мечникова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, врач-рентгенолог кабинета МРТ Клиники им. Э.Э.Эйхвальда. E-mail: Otovv@yandex.ru

*Розенгауз Евгений Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Северо-западный университет им. И.И. Мечникова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник Российского научного центра радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова Министерства Здравоохранения Российской Федерации. E-mail: rozengaouz@yandex.ru

*Исабекова Алина Эдуардовна* – студентка ФГБОУ ВО «Северо-западный университет им. И.И. Мечникова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. E-mail: ainaed.2001@gmail.com

*Ким Анастасия Николаева* – студентка ФГБОУ ВО «Северо-западный университет им. И.И. Мечникова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. E-mail: anastasiya.kim.006@list.ru

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

Поступила 25.02.2024

Принята к печати 20.09.2024

## ОБЗОРЫ

УДК 616.12-008.313.2:575.1

3.1.20 Кардиология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.20 EDN: NWYUJN

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ И ГЕНОТИП-ОРИЕНТИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**© **Искендеров Б.Г., Лохина Т.В., Можжухина И.Н.**

*Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России», Россия, 440060, Пенза, ул. Стасова, 8А*

*Резюме*

**Цель.** Изучить и проанализировать актуальные данные о генетической природе фибрилляции предсердий (ФП) и оценить значение генетического риска в диагностике и определении прогноза, а также ознакомиться с вопросами генотип-ориентированной фармакотерапии семейной ФП.

**Методика.** Сбор, анализ и систематизация данных о генетической природе ФП.

**Результаты.** В обзорной статье представлены современные концепции о генетических предикторах ФП, включая гены, участвующие в регуляции сердечных ионных каналов, факторы транскрипции и вторичные факторы риска ФП. Подробно изложены современные терапевтические технологии, в частности выбор тактики терапии и оценка эффективности интервенционных вмешательств и генотип-ориентированной антиаритмической фармакотерапии ФП.

**Заключение.** Показано, что семейная форма ФП имеет достаточную распространенность в общей популяции, вносит серьезный вклад в смертность и тем самым, отвлекает огромные экономические ресурсы для решения медико-социальных проблем, связанных с оказанием специализированной медицинской помощи. В этом контексте верификация пациентов с семейной ФП будет способствовать ранней диагностике и профилактике сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных ФП, а также внедрению эффективных методов фармакотерапии и интервенционных процедур.

*Ключевые слова:* фибрилляция предсердий, генетический риск, антиаритмическая терапия, катетерная абляция

## GENETIC PREDICTORS AND GENOTYPE-BASED THERAPY FOR ATRIAL FIBRILLATION

Iskenderov B.G., Lokhina T.V., Mozhzhukhina I.N.

*Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education», 8A, Stasova St., 440060, Penza, Russia*

*Abstract*

**Objective.** To study and analyze current data on genetic nature atrial fibrillation (AF) and to assess the importance of genetic risk in the diagnosis and determination of prognosis, as well as to become familiar with the issues of genotype-based pharmacotherapy for familial AF.

**Methods.** Collection, analysis, and systematization of data on the genetic nature of AF.

**Results.** This review article presents current concepts about genetic predictors of AF, including genes involved in the regulation of cardiac ion channels, transcription factors, and secondary risk factors for AF. Modern therapeutic technologies are described in detail, in particular the choice of treatment tactics and assessment of the effectiveness of interventions and genotype-based antiarrhythmic pharmacotherapy for AF.

**Conclusions.** It has been shown that the familial form of AF is quite common in the general population, makes a serious contribution to mortality and thereby diverts enormous economic resources to solve

medical and social problems associated with the provision of specialized medical care. In this context, verification of patients with familial AF will contribute to early diagnosis and prevention of cardiovascular complications associated with AF, as well as the introduction of effective pharmacotherapy and interventional procedures.

*Keywords:* atrial fibrillation, genetic risk, antiarrhythmic therapy, catheter ablation

## Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым нарушением сердечного ритма и связана с повышенным риском инсульта, деменции, сердечной недостаточности и смерти [1, 12, 19, 30]. Эпидемиологические исследования подтвердили существенное значение генетического аспекта в патофизиологии ФП [21, 27, 35]. В настоящее время обнаружены более 160 генов, связанных с ФП [3, 5, 20]. Некоторые из них идентифицированы с помощью классических исследований сцепления, однако большинство опирается на функциональные исследования или исследования ассоциаций на уровне всего генома [13, 22, 27]. Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies – GWAS) у лиц с документально подтвержденной семейной ФП выявили распространенные однонуклеотидные полиморфизмы, связанные с ФП [21, 33]. В зависимости от этиологических и патогенетических факторов возникновения ФП выделяются: ФП, вызванная внешними факторами риска (вторичная ФП), обусловленными в основном артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, ожирением и хронической болезнью почек; изолированная (идиопатическая) или врожденная ФП без структурных поражений сердца и факторов риска ФП; генетическая или семейная ФП [4, 17, 19, 21]. Врожденная ФП характеризуется более ранней манифестацией ФП и относительно быстрой трансформацией персистирующей ФП в постоянную [1, 12]. Также важно взаимодействие генетических предикторов и приобретенных факторов риска ФП [4, 19, 24].

Учитывая огромные финансовые и гуманитарные потери, связанные с ФП, представляет актуальность выявление факторов риска ФП, ранняя диагностика генетической предрасположенности к аритмии и использование адекватных терапевтических стратегий. Существующие ограничения эффективности терапии у пациентов с ФП в большей степени продиктованы множеством пусковых факторов ФП и многообразием патогенетических механизмов, включая генетические аномалии, участвующие в различных звеньях патогенеза ФП. В этом контексте подробный анализ генотип-ориентированного подхода к антиаритмической терапии, в том числе с использованием современных интервенционных методов контроля ритма, представляет собой потенциальной возможностью улучшения прогноза заболевания и снижения бремени для системы здравоохранения.

Цель исследования – изучить и проанализировать актуальные данные о генетической природе фибрилляции предсердий (ФП) и оценить значение генетического риска в диагностике и определении прогноза, а также ознакомиться с вопросами генотип-ориентированной фармакотерапии семейной ФП.

## Наследуемость и распространенность ФП

ФП является наиболее распространенной аритмией, и распространенность ФП экспоненциально увеличивается с возрастом и может достигать 8% у пожилого населения [1, 12, 27]. Наследуемость ФП была тщательно исследована с момента первого сообщения о семейной кластеризации ФП в 1943 году, которая подтверждалась высокой распространенностью изолированной ФП в общей популяции, и разницей выявляемости в зависимости от пола и этнических групп [5, 18, 27].

Популяционное когортное исследование пациентов с ФП продемонстрировало значительную семейную агрегацию ФП и высокую вероятность наследственности среди пациентов с ФП. Следует отметить, что частота семейной ФП неизвестна, однако недавние исследования показывают, что до 30% пациентов с изолированной ФП она имеет семейный характер, что предполагает генетическую предрасположенность [1, 12]. На основе изучения общих генетических вариантов ФП показано, что семейная ФП среди европеоидного населения составляет около 22% от всех случаев ФП [35].

В исследовании Framingham Heart Study наличие семейного анамнеза ФП была связана с повышением риска ФП на 40% [21]. Показано, что у одной трети лиц с диагнозом ФП по крайней мере у одного родителя также была диагностирована ФП, и это является доказательством того, что ФП у родителей увеличивает риск ФП у потомства в общей популяции [12]. В регистре ФП

клиники Мейо 5% всех пациентов и 15% пациентов с изолированной ФП имели семейный анамнез ФП [30].

По данным Christophersen I.E. et al. [6], среди 5000 исландцев родственники первой степени родства пациентов с ФП были в 1,8 раза более подвержены развитию ФП, чем в общей популяции. Кроме того, исследование близнецов в Дании показало, что наличие одного из близнецов с ФП увеличивает риск развития ФП у человека, причем этот риск удваивается у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными близнецами [5]. При этом более 60% дисперсии ФП объясняется генетическими эффектами, и оставшаяся наследственность ФП может быть объяснена вариантами промотора, эпигенетикой, структурными вариантами и неизвестными генетическими механизмами [5].

Показано, что коэффициент заболеваемости семейной ФП у пациентов, у которых были поражены родственники первой степени родства, составил 3,48, и у тех, у кого были поражены родственники второй степени родства – 1,64 [17]. Более того, риск ФП увеличивался с увеличением числа затронутых родственников первой степени родства, и родственников с началом ФП в молодом возрасте. Таким образом, накопленные наблюдения позволяют предположить, что семейная кластеризация ФП с высокой вероятностью свидетельствует о подтверждении генетической природы ФП. Также выявлена связь между более ранним началом ФП и высоким генетическим риском возникновения ФП [18, 30].

### Генетические предикторы ФП

Как известно, семейная ФП очень гетерогенна и может иметь аутосомно-доминантное или аутосомно-рецессивное наследование [5, 13, 18, 20, 21]. Мета-анализ более чем 50 исследований с участием более 65 тыс. пациентов с ФП, проведенных в рамках GWAS, выявил более чем 3-кратное увеличение количества локусов, связанных с ФП [17].

GWAS выявили более 100 генетических локусов, связанных с ФП [5, 21]. Большинство из них указывают на ионные каналы, транскрипционные факторы и регуляторные гены, участвующие в механизмах, приводящих к развитию ФП [1, 4, 12, 22]. Консенсус GWAS подразумевает, что ФП является как полигенной, так и плейотропной по своей природе [27]. С появлением метода секвенирования всего генома/экзома были идентифицированы как распространенные, так и редкие генетические варианты ФП, связанные с патогенезом заболевания [5, 27].

Выявлен широкий спектр генов, участвующих в реализации различных патогенетических механизмов возникновения ФП [4, 11, 13]. Так, подтверждением генетической обусловленности семейной ФП является идентификация генов, кодирующих натриевые (*SCN1B-4B*, *SCN5A*, *SCN10A*), калиевые (*KCNA5*, *KCND3*, *KCNE1*, *KCNE2-5*, *KCNH2*, *KCNJ2*, *KCNJ5*, *KCNJ8*, *KCNN3*, *KCNQ1*, *ABCC9*) и натриевые/калиевые каналы (*HCN4*), аномалии которых приводят к развитию механизма *re-entry* аритмогенеза [5, 13, 22, 25]. Также установлена вовлеченность генов *RYR2*, *SACNB2* и *SACNA2D4*, участвующих в регуляции внутриклеточного гомеостаза кальция [22]. У пациентов с пароксизмальной ФП выявлена повышенная экспрессия гена *RYR2* в предсердиях, который кодирует диастолическое высвобождение ионов кальция из саркоплазматического ретикулума через рианодиновые рецепторы RyR2 [20, 27]. Показано, что посттранскрипционная регуляция *RYR2*, опосредованная микро-РНК, может быть основным механизмом развития ФП [4]. В семьях с ранним началом ФП идентифицированы редкие варианты в генах *SACNB2* и *SACNA2D4*, которые кодируют кальциевые каналы L-типа с перекрывающимися эффектами на Cav1.2, что подчеркивает важную роль этих генов в предрасположенности к ФП [13, 21].

Необходимо отметить важную роль факторов транскрипции (*PITX2*, *TBX5*, *ZHX3*, *GATA4-6*, *GREM2*, *NKX2-6*), участвующих в морфогенезе сердца, и аномалии этих факторов способствуют развитию различных врожденных пороков сердца и нередко ассоциируются с возникновением врожденной ФП [4, 31]. Показано, что в патогенезе ФП большое значение имеет развитие морфофункционального ремоделирования предсердий (предсердной кардиомиопатии), которое создает условия для электромеханической дисперсии и возникновения аритмического субстрата [2, 9, 22]. В этих процессах активное участие принимают гены *NPPA*, *MMP3*, *COMP*, *COL12A1*, *COL23A1*, *COL21A1*, *ANGPTL2* и *COLQ*, вовлеченные в развитие фиброза и ремоделирования внеклеточного матрикса, которые наряду с генами, участвующими в регуляции межклеточного соединения (коннексинов) способствуют нарушениям процессов рефрактерности, проводимости и возбудимости в предсердиях, являющихся электрофизиологическими механизмами возникновения ФП [2, 12, 30]. Также установлено, что в качестве генетических предикторов ФП могут выступать гены *LMNA* и *NUP155*, участвующие в формировании ядерной структуры кардиомиоцитов [32].

Учитывая полигенное происхождение ФП, имеющее важное значение для исходов заболевания и выбора тактики терапии, условно можно выделить 4 фенотипа семейной ФП [20]: фенотип А (гены, кодирующие различные пептиды и ферменты); фенотип В (различные транскрипционные факторы); фенотип С (гены, участвующие в формировании структурных компонентов сердца) и фенотип D (гены, кодирующие функции ионных каналов).

### Распространенные и редкие варианты генов, связанных с ФП

Необходимо отметить, что в популяции наиболее распространенные варианты ФП связаны с аномалиями транскрипционных факторов, которые регулируют экспрессию генов, участвующих в формировании структур сердца и проводящей системы [4, 5]. Показано, что наиболее значимо ассоциированный с семейной ФП однонуклеотидный полиморфизм расположен в некодирующей области хромосомы 4q25 гена *PITX2* (гена парного гомеодомена-2) [3, 27, 31]. Значительное снижение экспрессии *PITX2* у пациентов с ФП предполагает тесную связь между потерей функции в *PITX2* и ФП [31]. В эксперименте обнаружено, что потеря функции *PITX2* ассоциирована с нарушением саркомера и развитием фиброза предсердий [5].

Другой значимый однонуклеотидный полиморфизм, расположенный на хромосоме 16q22, интронной по отношению к гену фактора транскрипции *ZFHX3* [21], который экспрессируется в сердце, и ассоциирован с миогенной и нейрональной дифференцировкой [32]. Также выявлена связь ФП с геном *KCNN3* (локус расположен на хромосоме 1q21), который кодирует активированный кальцием калиевые каналы с малой проводимостью (SK3) и участвует в реполяризации предсердий [25].

Сообщалось о связи ФП с распространенными вариантами генов *RPL3L*, *MYZAP*, *SYNPO2L* и *MYOZ1*, которые кодируют структурные белки, экспрессируются как в скелетных мышцах, так и в сердце, и тесно связаны с фенотипом предсердной КМП [32]. Также наиболее значимая ассоциация ФП имела с локусом 2q31, несущем семь высоко коррелированных миссенс-вариантов гена *TTN*, кодирующего белок титин, который участвует в обеспечении структурной целостности и эластичности миокарда [6].

Были идентифицированы варианты генов, кодирующих различные калиевые каналы, связанные с семейной ФП. Первая ассоциация между редкими вариантами в гене *KCNQ1*, кодирующем  $\alpha$ -субъединицу медленного калиевого тока  $I_{Ks}$ , и семейной ФП была обнаружена в 2003 году [27].  $\beta$ -субъединицы потенциал-зависимых калиевых каналов кодируются генами *KCNE1-5* и несут редкие варианты, ассоциированные со семейной ФП [13]. Функциональные эффекты этих вариантов связаны с увеличением тока  $I_{Ks}$  и потенциальным влиянием на транзитный натриевый ток ( $I_{to}$ ) и быстрый калиевый ток ( $I_{Kr}$ ).

Варианты гена *KCNH2*, связанные как с потерей функции, так и с усилением функции канала Kv11.1, связаны с частыми пароксизмами ФП [5]. Показано, что редкий вариант гена *KCNH2*, который кодирует  $\alpha$ -субъединицу канала быстрого калиевого тока  $I_{Kr}$ , был идентифицирован в семье с ФП и синдромом укороченного интервала QT, что предполагает перекрытие фенотипов [20]. Канал внутреннего выпрямления Kir2.1 опосредует аномальный калиевый ток  $I_{K1}$ , участвующий в реполяризации, и кодируется геном *KCNJ2*. Функциональный анализ продемонстрировал усиление функции канала и роль этого гена в возникновении и/или поддержании ФП [12].

Представляет особый интерес ген *KCNA5*, который кодирует специфический для предсердий канал Kv1.5, участвующий в реполяризации сердца [25]. У пациентов с ранним началом изолированной ФП идентифицировали различные редкие варианты в гене *KCNA5* как с потерей функции, так и с усилением функции канала Kv1.5, обеспечивающий сверхбыстрый калиевый ток ( $I_{Kur}$ ), что повышает восприимчивость к ФП [6].

Также выявлена связь ФП с генами, кодирующими потенциал-зависимые натриевые каналы. Ген *SCN5A*, кодирующий канал Nav1.5, является мишенью для блокаторов натриевых каналов. При этом функциональные исследования выявили нарушения транзитного тока натрия ( $I_{to}$ ) и увеличение постоянного натриевого тока. У пациентов с ранним началом ФП были идентифицированы редкие варианты гена *SCN5A*, у большинства из них ранее диагностировался синдром удлиненного интервала QT [3, 5]. Кроме того, у пациентов с семейной ФП были идентифицированы варианты в четырех  $\beta$ -субъединицах натриевых каналов, кодируемых генами *SCN1B-SCN4B*. Варианты этих генов вызывают изменения воротных свойств натриевых каналов и ослабление натриевого тока [25]. При изолированной ФП были обнаружены 10 редких миссенс-вариантов гена *SCN10A*, кодирующего натриевый канал Nav1.8, что предполагает вовлеченность *SCN10A* в развитие семейной ФП.

В семье с аутосомно-доминантным наследованием ФП был идентифицирован вариант гена *NPPA*, кодирующий предсердный натрийуретический пептид, участвующий в регуляции артериального давления. Также обнаружены редкие варианты генов *MYH7*, *MYBPC3*, *MYL4* и *TTN*, ассоциированные с предсердной КМП, которая характеризуется изменением саркомерной архитектуры миоцитов [8]. Кроме того, уменьшаются межклеточные щелевые контакты, что приводит к замедлению проводимости и увеличению дисперсии реполяризации в предсердиях, которые являются структурным и/или электрическим субстратом возникновения и/или поддержания ФП [2, 11, 22].

Установлено, что межклеточные щелевые соединения играют важную роль в аритмогенезе ФП. Так, коннексин-43 и коннексин-40, кодируемые генами *GJA1* и *GJA5* соответственно, являются белками щелевых соединений в миокарде предсердий [31]. Также сообщалось о повышенном риске ФП при полиморфизме генов системы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), кодирующих ангиотензин-превращающий фермент и ангиотензиноген [18, 21]. Vad O.V. et al. [32] идентифицировали редкие варианты с потерей функции в трех различных генах дилатационной КМП (*DMD*, *PDLIM3*, *FKTN*), связанные с ранним появлением ФП. Кроме того, у пациента с предсердной КМП и рецессивной формой ФП выявлен вариант гена *MYL4* (ген легкой цепи миозина-4), ассоциированный с высоким риском инсульта [34].

В ходе исследований GWAS были идентифицированы гены, ассоциированные с ФП, которые участвуют в различных наследственных аритмиях, заболеваниях проводимости и кардиомиопатиях [27]. В частности, выявлены синдромы «перекрытия» ФП с другими фенотипами наследственной аритмии, такими как синдром Бругада, синдромы удлиненного и укороченного интервала QT [21]. Показано, что пациенты с врожденным синдромом удлиненного интервала QT имеют более высокий риск ранней манифестации ФП, чем в общей популяции [4]. У пациентов с синдромом Бругада частота изолированной ФП колеблется от 11% до 39%, являясь предиктором неблагоприятного прогноза [4].

### Оценка генетического риска ФП

Генетическое тестирование полезно для подтверждения диагноза, а также для дифференциальной диагностики и расчета риска рецидива ФП, а также при пренатальной диагностике в семьях с известными генетическими вариантами ФП [1, 12]. При этом должно учитываться наличие у пациента обратимых причин ФП, особенно метаболических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний [19].

Согласно недавно принятому Консенсусу экспертов [12], клиническое значение и применимость генетического тестирования при ФП, в первую очередь, рассматривается с прогностической позиции, направленное на раннее выявление пациентов из группы высокого риска, что может способствовать снижению сердечно-сосудистых осложнений и смертности при использовании адекватных терапевтических стратегий. Критериями приемлемости для генетического тестирования при подозрении на семейную форму ФП являются [1, 12]: 1) наличие документированных на ЭКГ признаков ФП; 2) клиническая картина ФП как основное клиническое проявление (фенотип) с ранним началом (до 60 лет); 3) выявление семейного анамнеза, по крайней мере одного больного члена семьи первой или второй степени родства. В частности, генетическое тестирование вариантов *SCN5A*, *KCNQ1*, *MYL4* и усекающих вариантов *TTN* может быть выполнено у всех пациентов моложе 60 лет с установленным диагнозом семейной ФП на основании изучения истории болезни пациента, семейного анамнеза и характеристики ЭКГ [1, 12].

Необходимо отметить, что в нескольких исследованиях пытались внедрить генетическую информацию в модели прогнозирования ФП *de novo* [6, 8, 17, 18]. В связи с этим в 2013 году была разработана шкала полигенного риска ФП – AF-PRS (atrial fibrillation polygenic risk score) с целью выявления лиц с высоким риском возникновения ФП, ее клинических исходов и прогнозирования терапии контроля ритма [26, 32, 33, 36].

Эта оценка состояла из 12 аллелей риска в девяти локусах, связанных с изолированной ФП. Хотя оценка AF-PRS рассчитывается на основе множества вариантов чтобы выявить популяцию с высоким риском развития ФП, необходимо выполнить ряд предварительных условий [27]. Во-первых, GWAS должен быть достаточно большим, чтобы идентифицировать все распространенные варианты, связанные с ФП. Во-вторых, должна быть достаточная мощность для воспроизведения AF-PRS в наборе данных проверки. Показано, что оценка AF-PRS более четко предсказывает возникновение ФП, чем ассоциация клинических факторов риска [21, 29, 35].

Показано, что в случае добавления оценки AF-PRS к основной модели прогнозирования развития ФП у 20 000 женщин без сердечно-сосудистых заболеваний площадь под кривой прогностической



ценности увеличилась до 0,74 [18]. PRS-анализ ФП с 6,6 миллионами вариантов у более чем 500 000 пациентов выявил, что у 6,1% населения в целом риск развития ФП в 3 раза выше [6]. Выявление лиц с 3-кратно повышенным риском развития ФП является потенциально «действующим» и может привести к усилению скрининга и более раннему терапевтическому вмешательству, и предотвращению перехода к персистирующей или постоянной формам ФП [7].

Показано, что множественные однонуклеотидные полиморфизмы могут улучшить прогнозирование развития ФП, включая бессимптомную ФП, и ишемического инсульта [18, 26]. Оценка AF-PRS также имеет потенциальную ценность в качестве индикатора антикоагулянтной терапии [15]. Кроме того, AF-PRS была такой же мощной, как АГ при оценке клинических исходов ФП [17, 30, 35]. При этом не было выявлено межгенного взаимодействия относительно предрасположенности к ФП.

Ценность AF-PRS также оценивалась в прогнозировании рецидива ФП после лечения. Показано, что наличие любого из двух однонуклеотидных полиморфизмов – rs2200733 и rs10033464 на хромосоме 4q25 было независимым предиктором рецидива ФП у пациентов, перенесших электрическую кардиоверсию [10]. Аналогичным образом, у пациентов с ФП, перенесших КА, наличие любого из тех же двух однонуклеотидных полиморфизмов увеличивало риск раннего рецидива ФП (через  $\leq 7$  дней) в 2 раза, а позднего рецидива ФП (спустя 3-6 месяцев) – в 4 раза [33].

Кроме того, расчет AF-PRS на основе анализа 127 генетических вариантов, выявил пациентов с 2-кратным увеличением вероятности кардиоэмболического инсульта [34]. В другом исследовании расчет AF-PRS с 32 вариантами у более чем 50 000 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями показал 4-кратное увеличение частоты инсульта у пациентов с высоким генетическим риском, по сравнению с относительно «низким риском» по шкале CHA2DS2-VASc – 2,57 [12, 30].

Следует отметить, что модели прогнозирования развития ФП на основе генетической информации пока оцениваются недостаточно убедительными чтобы различать людей с низким и высоким риском ФП из-за тестирования небольшого количества вариантов, плейотропии генов ФП и взаимодействия этих генов с внешними факторами риска.

### Терапевтические мишени при ФП

Учитывая многофакторное происхождение ФП, определены различные терапевтические мишени при ФП с учетом их вклада в аритмогенез [19, 26]: укороченный ПД (ионные каналы, вегетативная модуляция) или замедленная проводимость (щелевые контакты, структурное ремоделирование). Патогенез ФП изучен недостаточно, что в некоторой степени затрудняет разработку эффективных методов лечения. Как показано, варианты в генах, кодирующих ионные каналы, сигнальные молекулы, дополнительные субъединицы и щелевые соединения, связанные с ФП, могут привести к развитию ФП разными путями [2, 12, 19, 24].

Необходимо отметить, что медикаментозная блокада быстрого калиевого тока  $I_{Kr}$  способствует удлинению ПД и повышению рефрактерности предсердий и, тем самым, предупреждает возникновение ФП [10, 14, 16]. Также показано, что блокаторы кальциевых каналов могут быть эффективными для предотвращения пароксизмов ФП. При этом блокаторы кальциевых каналов Т-типа обладают более выраженным антиаритмическим действием, чем блокаторы натриевых, калиевых и кальциевых каналов L-типа [22, 26].

Калиевые каналы  $Kv1.5$  являются еще одной потенциальной мишенью для терапии ФП [25], блокада которых приводит к избирательному удлинению предсердного ПД. Кроме того, ингибирование калиевого канала Task-1, представляющего собой предсердно-селективный регулятор длительности ПД, является привлекательной мишенью для антиаритмической терапии при ФП, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью [25]. Таким образом, терапевтические средства, нацеленные на ионные каналы, могут быть полезны в стратегии ранней кардиоверсии. Также восстановление структуры и/или функции коннексинов в предсердиях может быть эффективной стратегией при лечении ФП [11].

Одной из эффективных стратегий лечения семейной ФП является ослабление парасимпатической импульсации. Как известно, левое предсердие, особенно его задняя стенка, имеет более плотную парасимпатическую иннервацию по сравнению с другими областями предсердия [24]. В эксперименте продемонстрировано, что электрическая стимуляция шейного отдела левого блуждающего нерва вызывает укорочение предсердного рефрактерного периода и повышенную узвязимость к ФП, тогда как локальная фармакологическая блокада является защитной [22].

Терапевтические стратегии модификации структурного субстрата ФП предусматривают подавление воспаления и окислительного стресса в предсердиях и, следовательно, клеточного фиброза и апоптоза [22]. Выявлено, что основным признаком возрастного усиления фиброза предсердий является активация бета-трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$  [30], а терапия, нацеленная на блокаду TGF- $\beta$ , приводила к уменьшению фиброза и индуцируемости ФП по сравнению с контрольной группой.

Активные формы кислорода (АФК), образующиеся при окислительном стрессе, имеют множество взаимодействий с рядом известных пусковых механизмов ФП, модуляция которых обладает высоким терапевтическим потенциалом [16]. Показано, что у пациентов с ФП уровень биодоступности оксида азота значительно по сравнению с пациентами без ФП [9]. Кроме того, высокие уровни АФК связаны с усилением передачи сигналов TGF- $\beta$  и наличием фиброза предсердий, они могут способствовать развитию перегрузки миоцитов кальцием, и тем самым, индуцировать ФП [19, 22]. Таким образом, АФК, вызванные окислительным стрессом, являются убедительной и многоуровневой мишенью терапии ФП.

### Генотип-ориентированная терапия ФП

У пациентов с ФП установлена вариабельность ответа на фармакологическую терапию и катетерную абляцию (КА) [16, 26, 33]. Ограниченный успех терапии контроля ритма при ФП частично связан с неполным пониманием патофизиологических механизмов [12, 14, 21]. Признание того, что распространенные генетические варианты повышают предрасположенность к ФП, усиливает вероятность того, что они могут также модулировать ответ на терапию контроля ритма [7, 22, 28].

Так, фармакогенетическое исследование показало, что полиморфизм гена АПФ I/D, связанный с повышенной активностью АПФ и фиброзом миокарда, является значимым предиктором неэффективности антиаритмической терапии (ААТ) у пациентов с ранним началом ФП. У пациентов с генотипом АПФ I/I отмечалось выраженное снижение симптомов на фоне терапии, тогда как у пациентов с генотипом D/D реакция на ААТ была слабой. Кроме того, выявлено, что однонуклеотидный полиморфизм rs10033464 на хромосоме 4q25 был независимым предиктором успешного контроля ритма у пациентов-носителей предкового аллеля, имеющих четырехкратно повышенные шансы на сохранение синусового ритма. Также показано, что активность флекаинида повышается у пациентов с ФП и генотипом  $\beta$ 1AR Arg389Arg, при этом контроль частоты сердечного ритма достигается в более низких дозах данного препарата [23].

В другом исследовании была подтверждена предсказательная ценность полиморфизма ACE I/D в возникновении раннего рецидива ФП после КА [10, 14]. Установлено, что генотип D/D и увеличение левого предсердия в значительной степени связаны с рецидивом ФП [1, 16]. Cochet H. et al. [9] обнаружили высокую степень активности *re-entry* в зоне фиброза в предсердии у пациентов с персистирующей ФП. Выявлено, что медикаментозная блокада РААС позволяет уменьшить фиброз предсердий и продолжительность ФП.

В целом, исследования, посвященные изучению роли генетического риска AF-PRS для прогнозирования эффективности ААТ при ФП, скудны. Это частично обусловлено растущим значением катетерной абляции ФП и снижением необходимости оценки ответа на ААТ с помощью шкалы риска AF-PRS [29, 34]. В то же время, в связи с ожидаемым ростом потребности в проведении терапии контроля ритма с целью профилактики инсульта, существует огромный потенциал в применении оценки генетического риска ФП для управления ААТ в широкой популяции [1, 12].

Прогнозирование рецидива ФП после КА на основе генетического тестирования может помочь выявить пациентов, которым показаны регулярные клинические и электрокардиографические наблюдения. Так, показано, что у пациентов с впервые возникшей ФП, экспрессия гена *PITX2* была основным фактором рецидива ФП после КА [31]. В то время как клинические и эхокардиографические маркеры не могли предсказать рецидив ФП, любые вариантные аллели были связаны с ранним или поздним рецидивом предсердных аритмий после КА [8, 32, 36]. Syeda F. et al. [31] показали, что вариабельная экспрессия *PITX2* не только модулирует предсердный мембранный потенциал покоя, но также предсказывает более высокую эффективность флекаинида в подавлении ФП, чем соталола.

Также показано, что вариант rs751141 в гене *EPHX2*, кодирующем сердечные ионные каналы, связан с повышенным риском рецидива ФП после КА [35]. Поскольку оксид азота был вовлечен в модуляцию сердечной активности блуждающего нерва и ремоделирование сердца, показано, что полиморфизм rs1799983 в гене *NOS3* также связан с ранним рецидивом ФП после КА [24]. Эти

исследования показали, что гены, участвующие в патогенезе ФП, могут не только предсказывать риск ФП, но и ответ на терапию.

Однако ценность скрининга случайных редких вариантов как предикторов рецидива ФП после КА остается под вопросом. Например, редкие варианты в генах сердечных натриевых каналов – *SCN5A* и *SCN1B-4B*, не были значимо связаны с исходом КА [7, 16]. Несмотря на некоторые спорные положения, оценка шкалы риска AF-PRS является многообещающим подходом для прогнозирования эффективности лечения ФП.

Для профилактики кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП важно проведение пожизненно эффективной и безопасной антикоагулянтной терапии. Показано, что генотип-ориентированное дозирование варфарина обеспечивает большего процента времени действия препарата в терапевтическом диапазоне (международное нормализованное отношение от 2 до 3), и у статистически большего числа пациентов достигается стабильная доза варфарина [15]. Таким образом, дозирование варфарина в зависимости от генотипа *CYP2C9* и *VKORC1* может быть полезным у пациентов с диагнозом ФП.

Важно отметить, что почти все фармакогенетические исследования, оценивающие эффективность ААТ при ФП, не были воспроизведены, а их эффекты скромны, что усиливает необходимость в проведении рандомизированных клинических испытаний, прежде чем такие подходы будут внедрены в клиническую практику.

## Заключение

Учитывая относительно высокую распространенность семейной ФП в популяции, актуальна оценка потенциального риска возникновения ФП среди родственников пациента с изолированной ФП, и при наличии подозрения на генетическую предрасположенность целесообразно проведение генетического тестирования. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, в первую очередь, для проверки клинической полезности информации о семейном анамнезе ФП помимо установленных факторов риска развития ФП. Также представляется важным проведение исследования ассоциации «генотип-фенотип» независимо от частоты аллеля.

Как известно, ответ на антиаритмическую терапию и катетерную абляцию ФП частично модулируется общей генетической изменчивостью, поэтому разработка всеобъемлющей шкалы клинического и генетического риска позволит использовать генетические данные для ведения пациентов с ФП. Необходимо отметить, что одним из наиболее сложных аспектов лечения ФП являются гетерогенность генетических, структурных и электрических аномалий, которые приводят к развитию ФП. В настоящее время продолжаются интенсивные экспериментальные исследования подходящих терапевтических мишеней для генной терапии ФП и имплементация их результатов в клиническую практику у пациентов с семейной ФП, а также разработка эффективных и безопасных методов интервенционного и генотип-ориентированного медикаментозного лечения ФП. Учитывая широкую распространенность ФП в популяции и связанные с этим огромные экономические затраты, оптимизация терапевтической эффективности ФП может привести к существенным улучшениям для пациентов и системы здравоохранения.

## Литература (references)

1. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, №7. – С. 190-260. [Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu. i dr. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2021. – V.26, N7. – P. 190-260. (in Russian)]
2. Искендеров Б.Г., Рахматуллово Ф.К. Структурные и электрофизиологические показатели функции сердца при пароксизмальной мерцательной аритмии // Терапевтический архив. – 2001. – Т.73, №12. – С. 52-56. [Iskenderov B.G., Rakhmatullovo F.K. *Terapevticheskii arkhiv*. Therapeutic archive. – 2001. – V.73, N12. – P. 52-56. (in Russian)]
3. Понасенко А.В., Синицкий М.Ю., Хуторная М.В. Молекулярно-генетические маркеры фибрилляции предсердий // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т.19, №1. – С. 180-189. [Ponassenko A.V., Sinitskiy M.Yu., Khutornaya M.V. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. Bulletin of Siberian Medicine. – 2020. – V.19, N1. – P. 180-189. (in Russian)]

4. Сапельников О.В., Куликов А.А., Фаворова О.О. и др. Значение генетических, эпигенетических факторов и факторов транскрипции в фибрилляции предсердий // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – Т.15, №3. – С. 407-415. [Sapel'nikov O.V., Kulikov A.A., Favorova O.O. i dr. Genetic, epigenetic and transcription factors in atrial fibrillation. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2019. – V.15, N3. – P. 407-415. (in Russian)]
5. Andersen J.H., Andreasen L., Olesen M.S. Atrial fibrillation – a complex polygenetic disease // *European Journal of Human Genetics*. – 2021. – V. 29, N7. – P. 1051-1060.
6. Christophersen I.E., Rienstra M., Roselli C. et al. Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation // *Nature Genetics*. – 2017. – V. 49, N6. – P. 946-952.
7. Choe W., Kang J., Choi E. et al. A genetic risk score for atrial fibrillation predicts the response to catheter ablation. // *Korean Circulation Journal*. – 2019. – V. 49, N4. – P. 338-349.
8. Choi S.H., Weng L-C, Roselli C. et al. Association between titin loss-of-function variants and early-onset atrial fibrillation // *Journal of the American Medical Association*. – 2018. – V.320, N22. – P. 2354-2364.
9. Cochet H., Dubois R., Yamashita S. et al. Relationship between fibrosis detected on late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance and re-entrant activity assessed with electrocardiographic imaging in human persistent atrial fibrillation. // *Journal of the American College of Cardiology: Clinical Electrophysiology*. – 2018. – V. 4, N1. – P. 17-29.
10. Darbar D. The Role of Pharmacogenetics in atrial fibrillation therapeutics – is personalized therapy in sight? // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2016. – V.67, N1. – P. 9-18.
11. Guo Y.H., Yang Y.Q. Atrial fibrillation: focus on myocardial connexins and gap junctions // *Biology (Basel)*. – 2022. – V. 11, N4. – P. 489-503.
12. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC // *European Heart Journal*. – 2021. – V. 42, N5. – P. 373-498.
13. Huang X., Li Y., Zhang J. et al. The molecular genetic basis of atrial fibrillation // *Human Genetics*. – 2020. – V.139, N12. – P. 1485-1498.
14. Hucker WJ, Hanley A, Ellinor PT. Improving atrial fibrillation therapy: Is there a gene for that? // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – V.69, N16. – P. 2088-2095.
15. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. – 2017. – V.102, N3. – P. 397-404.
16. Kamil A.A., Lim K.K., Koleva-Kolarova R. et al. Genetic-guided pharmacotherapy for atrial fibrillation: a systematic and critical review of economic evaluations // *Value Health*. – 2022. – V. 25, N3. – P. 461-472.
17. Kany S., Al-Taie C., Roselli C. et al. Association of genetic risk and outcomes in patients with atrial fibrillation: interactions with early rhythm control in the EAST-AFNET4 trial // *Cardiovascular Research*. – 2023. – V. 119, N9. – P. 1799-1810.
18. Kavousi M., Ellinor P.T. Polygenic risk scores for prediction of atrial fibrillation // *Netherlands Heart Journal*. – 2023. – V. 31, N1. – P. 1-2.
19. Kim Y.G., Han K-D., Choi J-I. et al. Non-genetic risk factors for atrial fibrillation are equally important in both young and old age: A nationwide population-based study // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2021. – V. 28, N6. – P. 666-676.
20. Lee D., Damrauer S., Levin M. Genetics of atrial fibrillation.// *Current Opinion in Cardiology*. – 2023. – V. 38, N3. – P. 162-168.
21. Manoharan A, Sambandam R, Ballambattu VB. Genetics of atrial fibrillation – an update of recent findings // *Molecular Biology Reports*. – 2022. – V. 49, N8. – P. 8121-8129.
22. Nattel S., Heijman J., Zhou L., Dobrev D. Molecular basis of atrial fibrillation pathophysiology and therapy: a translational perspective // *Circulation Research*. – 2020. – V.127, N1. – P. 51-57.
23. O'Reilly M., Sommerfeld L.C., O'Shea C. Familial atrial fibrillation mutation M1875T-SCN5A increases early sodium current and dampens the effect of flecainide. // *Europace*. – 2023. – V.25, N3. – P. 1152-1161.
24. Pfenniger A., Geist G.E., Arora R. Autonomic dysfunction and neurohormonal disorders in atrial fibrillation // *Cardiac Electrophysiology Clinics*. – 2021. – V.13, N1. – P. 183-190.
25. Ravens U. Atrial-selective K<sup>+</sup> channel blockers: potential antiarrhythmic drugs in atrial fibrillation? // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2017. – V. 95, N11. – P. 1313-1318.
26. Rienstra M., Siland J.E., Ellinor P.T. Role of genetics in atrial fibrillation management // *Europace*. – 2021. – V.23, N2. – P. 4-8.
27. Roselli C, Rienstra M, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation in 2020. GWAS, genome sequencing, polygenic risk, and beyond. // *Circulation Research*. – 2020. – V.127, N1. – P. 21-33.

28. Seibertz F, Rubio T, Springer R, et al. Atrial fibrillation-associated electrical remodelling in human induced pluripotent stem cell-derived atrial cardiomyocytes: a novel pathway for antiarrhythmic therapy development // Cardiovascular Research. – 2023. – V.119, N16. – P. 2623-2637.
29. Shoemaker M.B., Shah R.L., Roden D.M., Perez M.V. How will genetics inform the clinical care of atrial fibrillation? // Circulation Research. – 2020. – V.127, N1. – P. 111-127.
30. Staerk L, Sherer JA, Ko D, et al. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes // Circulation Research. – 2017. – V. 120, N9. – P. 1501-1517.
31. Syeda F, Holmes AP, Yu TY, et al. PITX2 modulates atrial membrane potential and the antiarrhythmic effects of sodium-channel blockers // Journal of the American College of Cardiology. – 2016. – V.68, N17. – P. 1881-1894.
32. Vad O.B., Paludan-Müller C., Ahlberg G. et al. Loss-of-function variants in cytoskeletal genes are associated with early-onset atrial fibrillation // Journal of Clinical Medicine. – 2020. – V.9, N2. – P. 372-383.
33. Wang M-F, Xue C, Shi S-Y, et al. Gene polymorphism and recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a comprehensive review // Reviews in Cardiovascular Medicine. – 2023. – V.24, N4. – P. 119-134.
34. Weng L-C., Khurshid S., Gunn S. et al. Clinical and genetic atrial fibrillation risk and discrimination of cardioembolic from non-cardioembolic stroke // Stroke. – 2023. – V.54, N7. – P. 1777-1785.
35. Weng L-C., Preis S.R., Hulme O.L. et al. Genetic predisposition, clinical risk factor burden, and lifetime risk of atrial fibrillation // Circulation. – 2018. – V.137, N10. – P. 1027-1038.
36. Wu H, Xu J, Chen S, et al. Association of SCN10A polymorphisms with the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in a Chinese Han population // Scientific reports. – 2017. – V.7, N1. – P. 1-11.

### Информация об авторах

*Искендеров Бахрам Гусейнович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. E-mail: iskenderovbg@mail.ru

*Лохина Татьяна Викторовна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. E-mail: ltv-13@mail.ru

*Можжухина Ирина Николаевна* – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой рентгенологии Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. E-mail: mogira1972@yandex.ru

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

В связи с ошибкой в названии статьи, допущенной в предыдущем номере редакцией журнала, публикуется повторно.

Поступила 17.04.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 617.3

3.1.8 Травматология и ортопедия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.21 EDN: PURJQF

**ПЕРВИЧНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

© Бабков Б.Д., Айрапетов Г.А., Сердобинцев М.С.

*Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Россия, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4**Резюме*

**Цель.** На основании данных современной литературы изучить влияние ВИЧ-инфекции на частоту развития осложнений в послеоперационном периоде после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

**Методика.** Обзор современной отечественной и зарубежной литературы, в том числе оригинальных статей, содержащих информацию о результатах тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у ВИЧ-инфицированных пациентов в библиографических базах данных eLibrary, PubMed, MEDLINE, Google Scholar по ключевым словам: «эндопротезирование тазобедренного сустава», «ВИЧ», «HIV», «hip arthroplasty».

**Результаты.** По данным современной литературы не удастся сформировать однозначное мнение относительно прямого влияния ВИЧ-инфекции на конечные результаты и риск развития осложнений в послеоперационном периоде тотального эндопротезирования тазобедренного сустава в связи с малым количеством публикаций и ограниченных параметрах исследований. При этом текущие исследования представлены, в основном, описаниями клинических наблюдений и ретроспективным анализом периоперационного этапа у данной категории населения. Кроме того, эти исследования ограничены небольшими когортами, характеризуются отсутствием четкого алгоритма периоперационного обследования, не всегда учитываются такие значимые факторы как сопутствующие заболевания (в частности, гемофилия), показатели иммунного статуса (уровень CD4 клеток, вирусная нагрузка), применение АРВТ, употребление внутривенных наркотических препаратов.

**Заключение.** Вопрос протезирования тазобедренного сустава у ВИЧ-инфицированных пациентов в целом, и прогнозирование частоты инфекционных осложнений в частности, в настоящее время очень актуален в связи с растущей популяцией таких пациентов. Обращает на себя внимание также более молодой возраст требующих артропластики ВИЧ-инфицированных пациентов в сравнении с общей популяцией. Понимание ключевых аспектов развития патологии позволит прогнозировать исходы и минимизировать количество осложнений и, как следствие, снизит расходы на будущие ревизионные вмешательства.

*Ключевые слова:* ВИЧ, АВН, эндопротезирование, тазобедренный сустав, CD4-лимфоциты

## PRIMARY HIP REPLACEMENT IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

Babkov B.D., Airapetov G.A., Serdobintsev M.S.

*Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, 2-4, Ligovski pr., 191036, Saint-Petersburg, Russia**Abstract*

**Objective.** To study the effect of HIV infection on the incidence of complications in the postoperative period after total hip replacement on a basis of modern literature analysis.

**Methods.** A review of modern domestic and foreign literature, including original articles containing information on the results of total hip replacement in HIV-infected patients in the bibliographic databases eLibrary, PubMed, MEDLINE, Google Scholar by keywords: "hip replacement", "HIV", "HIV", "hip arthroplasty".

**Results.** According to the available modern literature it is not possible to obtain a consensus on the direct effect of HIV infection on the results and development of complications in the postoperative period after

total hip replacement due to a small number of publications and limited research parameters. At the same time, current studies are mainly representations of clinical cases, a retrospective analysis of the perioperative stage in this category of the population. These studies are limited to small cohorts, they lack a clear algorithm for perioperative examination. Not all studies take into account such significant factors as concomitant diseases (in particular, hemophilia), indicators of immune status (CD4 cell level, viral load), the use of ART, the use of intravenous narcotic drugs.

**Conclusion.** The issue of hip replacement in HIV-infected patients in general, and the prediction of the frequency of infectious complications in particular, is currently very relevant due to the growing population of such patients. Attention is also drawn to the younger age of HIV-infected patients requiring arthroplasty in comparison with the general population. Understanding the key aspects of pathology development will allow predicting outcomes and minimizing the number of complications and, as a result, reduce the cost of future revision interventions.

*Keywords:* HIV, AVN, endoprosthesis, hip joint, CD4 lymphocytes

## Введение

Эндопротезирование суставов в настоящее время является эффективным способом восстановления объема движений в суставе и опороспособности нижней конечности у пациентов с поражением тазобедренных суставов и, как следствие, повышает их качество жизни. Ежегодно в мире выполняется около 2 млн. таких операций [9]. На основании отчета НМИЦ ТО им Н.Н. Приорова за 2018 г. в Российской Федерации было выполнено 116 597 операций, из них 70 316 артропластик тазобедренного сустава. В 2019 г. в РФ выполнено 147 061 операций первичного эндопротезирования коленного (63 750) и тазобедренного суставов (83 311) [1].

Прогнозируемый рост количества подобных операций составит 146% в период с 2010 по 2030 г. [23]. Такая тенденция наблюдается как во всем мире, так и в Российской Федерации [1]. Вместе с ростом числа эндопротезирований неизбежно растет количество ревизионных операций, частота которых, по прогнозам некоторых авторов, будет составлять 10% от числа первичных операций или около 400 000 случаев в год. Одной из частых причин ревизионных вмешательств является перипротезная инфекция (ППИ) [24].

В аспекте решения проблемы эндопротезирования крупных суставов, особого внимания заслуживает малоизученная группа населения – пациенты с ВИЧ-положительным статусом. Согласно законодательству РФ, данные пациенты имеют право на медицинскую помощь, которая регламентируется нормативно-правовыми актами: Федеральный закон от 30 марта 1995 г. N38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)», Федеральный закон N323-ФЗ от 21.11.2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в РФ».

ВИЧ-инфекция – это пандемия, от которой страдают более 39,0 млн [33,1-45,7 млн] человек во всем мире. В частности, в Российской Федерации насчитывается около 1,2 млн ВИЧ-инфицированных [27]. К настоящему времени отсутствуют регламентированные протоколы патогенетического лечения ВИЧ, а лечение пациентов основывается на контроле активности заболевания с помощью антиретровирусной терапии (АРВТ). Применение современных препаратов достоверно привело к увеличению продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных пациентов и снижению частоты возникновения оппортунистических инфекций. В своем исследовании N. Lohse прогнозирует более чем 35-летнюю выживаемость ВИЧ-положительных пациентов, получающих современное лечение [19].

Сегодня распространенность ВИЧ-инфицированных пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТБС), растет во всем мире [6]. Определены факторы, увеличивающие частоту выполнения ТЭТБС у ВИЧ-инфицированных пациентов. Во-первых, возросшая доступность АРВТ (с 25% до 59% в период с 2010 по 2017 г.) приводит к увеличению продолжительности жизни у большего количества ВИЧ-положительных пациентов и, как следствие, развитию хронических заболеваний, включая дегенеративные заболевания суставов. Во-вторых, АРВТ и ВИЧ являются известными факторами риска развития аваскулярного остеонекроза, остеопении, остеопороза и остеоартрита, что приводит к более высокой частоте артропластик у ВИЧ-положительных пациентов [21].

Эпидемиологическими исследованиями установлено, что на сегодняшний день количество пациентов с аваскулярным некрозом (АВН) головки бедренной кости значительно возросло, особенно в случаях перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 [3].

ВИЧ-инфекция и АРВТ тесно связаны с развитием АВН. Установлено, что частота возникновения АВН головки бедренной кости у ВИЧ-инфицированных пациентов может быть в 45-100 раз выше, чем в общей популяции. В недавнем исследовании Kangreng Li et al. отметили, что при выполнении микро-КТ головок бедренных костей, изменения в трабекулярной системе кости, связанные с АВН, варьируются в зависимости от основных причин. Алкогольный остеонекроз характеризуется уменьшением трабекулярной костной массы, тогда как стероид-индуцированный остеонекроз характеризуется более выраженной морфологической деструкцией трабекулярной структуры. У ВИЧ-положительных пациентов не наблюдалось существенных различий в толщине трабекул в разных областях головки бедренной кости в сравнении с другими причинами некроза головки бедренной кости. Это говорит о том, что хроническая воспалительная реакция и стойкая иммунная недостаточность у ВИЧ-положительных пациентов могут влиять на различные метаболические реакции тканей, включая метаболизм костной ткани [14]. Предполагается, что ВИЧ стимулирует провоспалительное состояние посредством активации T-клеток и повышения уровня цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа и интерлейкин-1), что приводит к снижению плотности костной ткани за счет воздействия на лиганд-рецепторную систему RANK/RANKL, увеличивая активность остеокластов и снижая активность остеобластов [26]. После начала репарации механическая прочность головки бедренной кости снижается, что, в конечном итоге, приводит к изменению пространственной структуры и коллапсу головки бедренной кости [14].

По результатам некоторых исследований установлено, что помимо остеопенических изменений у пациентов с ВИЧ наблюдается ускоренная дегенерация хряща и изменения в мягких тканях, такие как мышечная атрофия, синовит, жировая дистрофия мышц и воспаление [8, 17, 20]. Доказано, что АРВТ усиливает эти дегенеративные изменения и способствует поражению костей либо напрямую, как, например, ингибиторы протеазы (Ритонавир, Саквинавир, Атазанавир, Фосампренавир, Типранавир, Дарунавир), стимулирующие пролиферацию остеобластов, либо косвенно, как в случае тенофовира – за счет потери фосфора в почках и гиперпаратиреоза. Интересным фактом является то, что все схемы первой линии АРВТ во всем мире включают тенофовир-содержащий агент. Это может увеличить количество выполняемых ТЭТБС вследствие увеличения количества переломов шейки бедренной кости и даже ревизионных эндопротезирований тазобедренного сустава в связи с перипротезными переломами [15]. Таким образом, ВИЧ-инфекция может вызвать прямое повреждение костной ткани через некротизирующий васкулит, с другой стороны, АРВТ представляет собой самостоятельный фактор риска, поскольку может косвенно привести к мультифокальному некрозу [12].

Независимо от причин развития, лечение АВН у ВИЧ-положительных пациентов такое же, как и у больных в общей популяции. В зависимости от симптомов, стадии и локализации АВН пациентам применяют консервативное или хирургическое лечение, но на последних стадиях развития АВН эндопротезирование тазобедренного сустава является наиболее оптимальным методом лечения [10].

Цель исследования – на основании данных современной литературы изучить влияние ВИЧ-инфекции на частоту развития осложнений в послеоперационном периоде после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

## Методика

При подготовке обзора поиск осуществлялся в библиографических базах данных eLibrary, PubMed, MEDLINE, Google Scholar по ключевым словам: «эндопротезирование тазобедренного сустава», «ВИЧ», «HIV», «hip arthroplasty». Для включения публикации в обзор в качестве релевантной рассматривались следующие условия: статья должна содержать информацию о случаях выполнения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у ВИЧ-положительных пациентов, иметь полнотекстовую версию. Критериями исключения являлись исследования или публикации, не предлагающие для ознакомления полнотекстовые варианты. В настоящее время опубликовано более 100 статей на русском и английском языках, описывающих данный вид хирургического лечения патологии тазобедренного сустава у ВИЧ-инфицированных с 1989 по 2024 гг. В данное исследование вошли публикации, соответствующие критериям включения – именно они стали основой обзора.

## Влияние вич-инфекции на частоту возникновения перипротезной инфекции (ппи)

Дискутабельным является вопрос о том, что ВИЧ-положительный статус пациента увеличивает риск возникновения ППИ [21]. Современная литература дает противоречивые данные



относительно функциональных результатов для ВИЧ-положительных пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Систематический обзор результатов для более чем 6,5 млн. операций ТЭТБС, проведенный Dimitriou et al. [7] указывает на то, что ВИЧ-положительные пациенты имеют значительно больший риск ППИ – 7,6% по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами контрольной группы – 3,3%.

Аналогичным образом, ретроспективный обзор 28 000 пациентов, по оценке предоперационного риска ППИ после ТЭТБС, показал, что ВИЧ-инфекция является одним из наиболее значимых факторов риска и ее следует учитывать при консультации пациентов перед хирургическим вмешательством [25]. Alfonso Manzotti et al. в своем ретроспективном исследовании отмечают хороший результат тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у ВИЧ-инфицированных пациентов с АВН головки бедренной кости. Тем не менее, они же отмечают значительное увеличение числа осложнений и частоты повторных операций, особенно в отношении ППИ, у пациентов с внутривенным употреблением наркотиков в анамнезе и низким количеством CD4-клеток [18]. Сулов Н.С. и Пастухов А.Д. сообщают о высокой летальности, связанной с ППИ, у пациентов с ВИЧ-инфекцией в течение одного года после ТЭТБС. У 11 пациентов, которым было выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава, наблюдалось постоперационное осложнение в форме парапротезного остеомиелита [2].

Несмотря на данные перечисленных исследований, Международный консенсус по ортопедическим инфекциям 2018 г. определил, что, хотя ВИЧ является независимым риском для ППИ, это значение сводится на нет после начала АРВТ и подавления вируса. Последние клинические руководства рекомендуют начинать АРВТ у каждого пациента с подтвержденной ВИЧ-инфекцией, независимо от клинической стадии и количества CD4 [29]. Подобное положение подтверждается последними исследованиями, относящимися к этой теме. Так, Shahil Rajsoomari с коллегами отмечают в своём исследовании низкую частоту осложнений и ревизионных вмешательств после ТЭТБС в ВИЧ-положительной популяции без гемофилии (102 случая эндопротезирования), подчеркивается при этом, что фактором, обеспечивающим хорошие отдаленные результаты у ВИЧ-положительных пациентов, является адекватная АРВТ [22].

Roshan Jacob et al. изучили послеоперационные осложнения после 50 артропластик у ВИЧ-инфицированных (13 – тотальное эндопротезирование коленного сустава, 37 – тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава) и пришли к выводу, что артропластика является приемлемым вариантом для пациентов, принимающих АРВТ. Применение современной АРВТ значительно улучшило результаты артропластики у таких пациентов. Авторы также отмечают, что зависимость пациентов от внутривенных наркотических препаратов является самым значимым фактором риска развития перипротезной инфекции в этой группе населения [12].

О положительных результатах операции ТЭТБС у ВИЧ-инфицированных пациентов сообщают и Chaofan Zhang et al., ретроспективно изучившие последствия 29 случаев тотального эндопротезирования. По результатам исследования осложнений в изучаемой группе выявлено не было, так же как и в контрольной группе [30].

Carol A Lin с коллегами, выполнив 144 артропластики тазобедренного сустава ВИЧ-инфицированным пациентам, отметили, что иммунологический статус, определяемый по количеству CD4-клеток, вирусной нагрузке и АРВТ, по-видимому, не влияет на развитие инфекции области хирургического вмешательства [16]. Такого же мнения придерживаются и южнокорейские ученые, которые отмечают, что ТЭТБС является безопасным и эффективным методом лечения АВН головки бедренной кости у ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся под контролем АРВТ [5].

Коллеги из США провели исследование, согласно которому, была предложена схема оптимизации подготовки пациентов к эндопротезированию, в которой учитывали: индекс массы тела (ИМТ) менее 40 кг/м<sup>2</sup>, гемоглобин >120 г/л, отсутствие употребления табака в течение 30 дней после операции, альбумин >35 г/л. В ходе исследования были изучены последствия 47 артропластик. Отмечается, что ВИЧ-инфицированные пациенты могут достигать минимального уровня осложнений и уменьшения послеоперационного койко-дня, аналогичного таковому среди населения в целом, если проведена оптимальная предоперационная подготовка в рамках предложенной схемы [28].

Ученые из Южной Африки во главе с Simon Matthew Graham изучили данные ВИЧ-позитивных пациентов без гемофилии или внутривенного употребления наркотиков в анамнезе, перенесших 122 артропластики коленного и тазобедренного суставов с 2005 по 2020 гг. По результатам проведенного исследования авторы получили хорошие среднесрочные результаты среди ВИЧ-положительных пациентов, перенесших артропластику, низкий уровень осложнений и улучшение функциональных показателей на основании стандартизованных шкал (HHS, OKS) [11].

Шильников В.А. с соавторами изучили данные 13 пациентов с ВИЧ-инфекцией, которым выполнялось 15 оперативных вмешательств (ТЭТБС) с 2012 г. по 2016 г. За период наблюдения от 3 до 42 месяцев инфекционных осложнений в области вмешательства зарегистрировано не было [4].

### **Обсуждение результатов исследования**

По данным современной литературы не удается сформировать единого мнения относительно прямого влияния ВИЧ-инфекции на результаты лечения и вероятность развития осложнений в послеоперационном периоде после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава в связи с малым количеством публикаций и ограниченными параметрами исследований. При этом текущие исследования представляют собой, в основном, описания клинических случаев и ретроспективный анализ периоперационного этапа у данной категории населения; эти исследования ограничены небольшими когортами, в них отсутствует четкий алгоритм периоперационного обследования, не во всех исследованиях учитываются такие значимые факторы, как сопутствующие заболевания (в частности, гемофилия), показатели иммунного статуса (уровень CD4 клеток, вирусная нагрузка), применение АРВТ, употребление внутривенных наркотических препаратов. В различных исследованиях авторы по-разному освещают зависимость частоты возникновения осложнений от показателей иммунного статуса и применения АРВТ: некоторые исследователи считают, что эти показатели никак не влияют на частоту осложнений, другие же, напротив, указывают на прямую корреляцию между этими факторами и частотой осложнений после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава. Для прогнозирования осложнений и их минимизации требуется четкое понимание зависимости провоцирующих факторов и влияние каждого из них на неблагоприятный исход эндопротезирования в виде ППИ. Необходим стандартизированный алгоритм предоперационного обследования пациента с ВИЧ-инфекцией для дальнейшего исследования сопоставимых когорт.

Таким образом, несмотря на имеющиеся исследования по данной теме, в литературе недостаточно информации, которой можно воспользоваться для предоперационного прогнозирования и снижения частоты инфекционных осложнений у ВИЧ-инфицированных пациентов, готовящихся к тотальному эндопротезированию тазобедренного сустава.

В недавних исследованиях ученые из Национального Центра Инфекционных Заболеваний (Пекин, Китай) опубликовали статьи о начале фундаментального исследования причин развития АВН головки бедренной кости у ВИЧ-инфицированных пациентов. В своем исследовании они отмечают, что при ВИЧ-инфекции страдает количественная (количество трабекул), а не качественная характеристика трабекулярной системы в области головки бедренной кости (толщина трабекул), в отличие от, например, глюкокортикостероид-индуцированного АВН, когда напротив снижается качество и толщина костных трабекул [13, 14]. По-видимому, исследование причин развития АВН рано или поздно позволит если не избежать эндопротезирования тазобедренного сустава, то хотя бы отсрочить его.

### **Заключение**

В заключении хочется отметить, что проблемы эндопротезирования тазобедренного сустава у ВИЧ-инфицированных пациентов в целом, так и прогнозирования частоты инфекционных осложнений в частности, в настоящее время весьма актуальны в связи с растущей популяцией таких пациентов. Обращает на себя внимание также и более молодой возраст ВИЧ-инфицированных пациентов, требующих артропластики в сравнении с общей популяцией. Понимание ключевых аспектов развития патологии позволит прогнозировать исходы и минимизировать количество осложнений и, как следствие, снизить расходы на будущие ревизионные вмешательства. Для этого целесообразно провести мультицентровые исследования этого направления с целью определения показаний и противопоказаний к артропластике у данной категории пациентов, а также формирование стандартизированных схем и алгоритмов периоперационного обследования и ведения пациентов такого профиля.

**Литература (references)**

1. Середа А.П., Кочиш А.А., Черный А.А., Антипов А.П., Алиев А.Г., Вебер Е.В., Воронцова Т.Н., Божкова С.А., Шубняков И.И., Тихилов Р.М. Эпидемиология эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов и перипротезной инфекции в Российской Федерации // Травматология и ортопедия России. – 2021. – Т. 27. – №3. – С. 84-93. [Sereda A.P., Kochish A.A., Chernyj A.A., Antipov A.P., Aliev A.G., Veber E.V., Voroncova T.N., Bozhkova S.A., SHubnyakov I.I., Tihilov R.M. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and orthopedics of Russia. – 2021. – V.27. – N3. – P. 84-93. (in Russian)].
2. Суслов Н.С., Пастухов А.Д. Актуальные вопросы протезирования тазобедренных суставов у ВИЧ-инфицированных пациентов // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – №6. [Suslov N.S., Pastuhov A.D. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. International Student Scientific Bulletin. – 2017. – N6. (in Russian)].
3. Торгашин А.Н., Родионова С.С. Остеонекроз у пациентов, перенесших COVID-19: механизмы развития, диагностика, лечение на ранних стадиях (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2022. – Т.28, №1. – С. 128-137. [Torgashin, A.N., Rodionova S.S. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and orthopedics of Russia. – 2022. – V.28. – N1. – P. 128-137. (in Russian)].
4. Шильников В.А., Байбородов А.Б., Денисов А.О., Ярмилко А.В. Результаты эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с ВИЧ-инфекцией // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №4. [SHil'nikov V.A., Bajborodov A.B., Denisov A.O., YArmilko A.V. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education – 2018. – N4. (in Russian)].
5. Baek J, Kim HS, Kim NJ, Yoo JJ. Midterm Results of Total Hip Arthroplasty for Osteonecrosis of the Femoral Head in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients in South Korea // Clinics in Orthopedic Surgery. – 2023. – V.15, N3. – P. 367-372.
6. Davies, P. S. E., Graham, S. M., Maqungo, S., & Harrison, W. J. Total joint replacement in sub-Saharan Africa: a systematic review // Tropical Doctor. – 2019. – V.49, N2. – P. 120-128.
7. Dimitriou D, Ramokgopa M, Pietrzak JRT, van der Jagt D, Mokete L. Human immunodeficiency virus infection and hip and knee arthroplasty // The Journal of Bone & Joint Surgery. – 2017 – V.5, N9. – E. 8.
8. Echeverría P, Bonjoch A, Puig J, Estany C, Ornelas A, Clotet B, Negrodo E. High Prevalence of Sarcopenia in HIV-Infected Individuals // BioMed Research International. – 2018. – V. 2018. - 5074923.
9. Ferguson R.J., Palmer A.J., Taylor A., Porter M.L., Malchou H., Glyn-Jones S. Hip replacement // Lancet. – 2018. – V. 392, N10158. – P. 1662-1671.
10. George G, Lane JM. Osteonecrosis of the femoral head // Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons Global Research and Reviews. – 2022. –V.6, N5. – E.21.00176.
11. Graham SM, Render L, Moffat C, Lubega N, Mkandawire N, Young S, Harrison WJ. Total Joint Arthroplasty in HIV-Positive Patients in Malawi: Outcomes from the National Arthroplasty Registry of the Malawi Orthopaedic Association // The Journal of Bone & Joint Surgery Open Access. – 2021. – V.6, N4. – E.21.00022.
12. Jacob R, Chandler K, Medawar N, Sowers M, McGwin G, Naranje S. Incidence of complications and revision surgery in HAART compliant HIV patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty: an institutional review // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. – 2023. – V.143, N7. – P. 3803-3809.
13. Li K, Liu B, Ma R, Zhang Q. Detection of HIV-1 DNA/RNA in Peripheral Blood, Bone Marrow and Femoral Head of Patients with Osteonecrosis of the Femoral Head // Infection and Drug Resistance. – 2024. – V.12, N17. – P. 551-559.
14. Li K, Ma R, Xu B, Zhang Q. Osteonecrosis of the Femoral Head in People Living With Human Immunodeficiency Virus: A Micro-Computed Tomography Study // Open Forum Infectious Diseases. – 2023. – V.11, N1. – ofad660.
15. Libman H, Bartlett JG, Bloom A. Surgical issues in HIV infection // EFORT Open Reviews. – 2020. – V.5, N3. – P. 164-171.
16. Lin CA, Behrens PH, Paiement G, Hardy WD, Mirocha J, Rettig RL, Kiziah HL, Rudikoff AG, Hernandez Conte A. Metabolic factors and post-traumatic arthritis may influence the increased rate of surgical site infection in patients with human immunodeficiency virus following total hip arthroplasty // Journal of Orthopaedic Surgery and Research. – 2020. – V.15, N1. – E. 316.
17. Liu Y, Foreman SC, Joseph GB, Neumann J, Tien PC, Li X, Lane NE, Nevitt MC, McCulloch CE, Link TM. Is treated HIV infection associated with knee cartilage degeneration and structural changes? A longitudinal study using data from the osteoarthritis initiative // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2019. – V.20, N1. – E. 190.
18. Manzotti A, Larghi M, Placenza E, Susini F, Grassi M. Postoperative outcomes in total hip arthroplasty following femoral head avascular necrosis in HIV-positive patients // Acta Biomedica. – 2021. – V.92, N5. – E. 2021296.
19. Nicolai Lohse et al, Survival of Persons with and without HIV Infection in Denmark, 1995–2005 // Annals of Internal Medicine. – 2007. – V.146, N2. – P. 87-89.
20. Petscavage J, Chew FS. Hoffa's fat-pad inflammation in an HIV-positive patient // Radiology Case Reports. – 2010. – V.5, N4. – E. 446.

21. Pietrzak JRT, Maharaj Z, Mokete L, Sikhauli N (2020) Human immunodeficiency virus in total hip arthroplasty // EFORT Open Reviews. – 2020. – V.5, N3. – P. 164-171.
22. Rajcoomar S, Rajcoomar R, Rafferty M, van der Jagt D, Mokete L, Pietrzak JRT. Good Functional Outcomes and Low Infection Rates in Total Hip Arthroplasty in HIV-Positive Patients, Provided There Is Strict Compliance With Highly Active Antiretroviral Therapy // The Journal of Arthroplasty. – 2021. – V.36, N2. – P. 593-599.
23. S.M. Odum, B.A. Van Doren, B. Curtin, T.K. Fehring, J.B. Mason. Projections for total joint arthroplasty demand for the next generation // Value in Health. – 2016. – V.19, N3. – P. A86.
24. Schwartz A.M., Farley K.X., Guild G.N., Bradbury T.L. Jr. Projections and Epidemiology of Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States to 2030 // The Journal of Arthroplasty. – 2020. – V.35, N6S. – P. 79-85.
25. Tan TL, Maltenfort MG, Chen AF, Shahi A, Higuera CA, Siqueira M, Parvizi J. Development and Evaluation of a Preoperative Risk Calculator for Periprosthetic Joint Infection Following Total Joint Arthroplasty // The Journal of Bone and Joint Surgery. – 2018. – V.100, N9. – P. 777-785.
26. Titanji K, Vunnavu A, Sheth AN, Delille C, Lennox JL, Sanford SE, Foster A, Knezevic A, Easley KA, Weitzmann MN, Ofotokun I. Dysregulated B cell expression of RANKL and OPG correlates with loss of bone mineral density in HIV infection // PLOS Pathogens. – 2014. - V.10, N11. – E. 1004497.
27. UNAIDS 2022: URL: <https://unaids.org/en>
28. Yerasosu T, Chiang B, Barnes B, Satpathy J. Optimizing Total Joint Arthroplasty for Patients Living With Human Immunodeficiency Virus // The Cureus Journal of Medical Science. – 2022. – V.14, N9. – E. 28806.
29. Zainul-Abidin S, Amanatullah DF, Anderson MB, et al. General assembly, prevention, host related general: proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections // The Journal of Arthroplasty. – 2019. – V.34, N2S. – P. 13-35.
30. Zhang C, Li Y, Lin Y, Zhang X. et al. Joint Replacement Surgeries Can Be Safely Performed in HIV Patients // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – V.12, N1. – E. 293.

### Информация об авторах

*Бабков Богдан Дмитриевич* – врач травматолог-ортопед, заведующий туберкулезным отделением для больных костно-суставным туберкулезом №7 ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: [Bd.babkov@spbniif.ru](mailto:Bd.babkov@spbniif.ru)

*Айрапетов Георгий Александрович* – доктор медицинских наук, руководитель центра хирургии суставов и костей, врач травматолог-ортопед, заведующий туберкулезным отделением для больных костно-суставным туберкулезом №5 ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры травматологии и ортопедии ФГАОУ ВО «Российский Университет Дружбы Народов имени Патриса Лумумбы». E-mail: [airapetovga@spbniif.ru](mailto:airapetovga@spbniif.ru)

*Сердобинцев Михаил Сергеевич* – ведущий научный сотрудник, д.м.н., профессор, врач высшей квалификационной категории по специальности «Травматология и ортопедия» ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: [osteolog@mail.ru](mailto:osteolog@mail.ru)

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

Поступила 24.07.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 616.151.5-053.3

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.22 EDN: PWLEYB

**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ:  
СТАРЫЙ МЕТОД – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ**© Пасечник Л.В.<sup>1</sup>, Волкова Е.Н.<sup>1</sup>, Кубышкина А.В.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Воронежская областная клиническая больница №1, Перинатальный центр, Россия, 394066, Воронеж, Московски пр-т, 151Б.<sup>2</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10*Резюме*

**Цель.** Проанализировать современные научные сведения об особенностях гемостаза у новорожденных детей и методах его оценки.

**Методика.** В обзор включены исследования зарубежных и отечественных ученых, касающихся данной тематики.

**Результаты.** Гемостатический баланс между кровотечением и свертыванием у плода и новорожденного уникален. Данная уникальность проявляется в усилении функции свертывания в сочетании с дефицитом индивидуальных компонентов системы свертывания. В настоящее время существует два основополагающих метода исследования состояния гемостаза у новорожденных детей – «глобальные» и «локальные» тесты. Наиболее достоверными являются «глобальные» тесты, так как они фиксируют не только момент образования сгустка, но и его последующую трансформацию. Своевременная оценка основных звеньев гемостаза, использование современных методов по их диагностике позволит значительно снизить количество тромботических и геморрагических осложнений, а также время пребывания новорожденных в отделениях реанимации и выхаживания.

**Заключение.** В обзоре литературы рассматриваются особенности гемостаза доношенных и недоношенных новорожденных. Авторы проводят сравнение «локальных» и «глобальных» методов исследования гемостаза, приводят основные преимущества тромбоэластографии перед «локальными» тестами. Представлен анализ данных современных исследований.

*Ключевые слова:* тромбоэластография; новорожденные; гемостаз

**ASSESSMENT OF HEMOSTASIS IN NEWBORN CHILDREN: OLD METHOD – NEW FEATURES**Pasechnik L.V.<sup>1</sup>, Volkova E.N.<sup>1</sup>, Kubyshkina A.V.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Voronezh Regional Clinical Hospital NI, Perinatal Center, 151B, Moskvosky Pr., 394066, Voronezh, Russia<sup>2</sup>Voronezh Burdenko State Medical University, 10, Studentskaya St., 394036, Voronezh, Russia*Abstract*

**Objective.** To analyze modern scientific information about the features of hemostasis in newborn children and methods of its assessment.

**Methods.** The review includes research by foreign and domestic scientists related to this topic.

**Results.** The hemostatic balance between bleeding and clotting in the fetus and newborn is unique. This uniqueness is manifested in the enhancement of the coagulation function in combination with a shortage of individual components of the coagulation system. Currently, there are two basic methods for studying the state of hemostasis in newborn children – "global" and "local" tests. The most reliable are the "global" tests, since they record not only the moment of clot formation, but also its subsequent transformation. Timely assessment of the main components of hemostasis, the use of modern methods for their diagnosis will significantly reduce the number of thrombotic and hemorrhagic complications, as well as the time spent by newborns in intensive care units and nursing.

**Conclusions.** The literature review examines the features of hemostasis in full-term and premature newborns. The authors compare "local" and "global" methods of hemostasis research, and cite the main advantages of thromboelastography over "local" tests. The analysis of modern research data is presented.

*Keywords:* thromboelastography; newborns; hemostasis

## Введение

«Гемостаз развития» – основной термин, используемый для описания динамического процесса постепенного созревания системы гемостаза на протяжении всей жизни. Новорожденные различного срока гестации рождаются с «дефицитом» основных структурных единиц гемостаза, что в первую очередь связано с гестационным возрастом, незрелостью ферментативных систем печени, недостатком витамина К и К-зависимых факторов, различной стадией развития эндотелия сосудов [21, 27, 30]. Вторичный дефицит гемостатических факторов также может быть связан с наличием внутриутробного инфицирования, перенесенной тяжелой асфиксией в родах, физиологическим гемолизом, постановкой центральных венозных доступов, длительным пребыванием в отделениях реанимации, проведением инвазивной искусственной вентиляции легких [10, 28, 32].

Коагуляционные белки не проникают через плаценту, но синтезируются у плода с ранней стадии (первый их синтез появляется на 11 неделе гестационного возраста; с 19 по 28 неделю происходит их постепенный прирост в сыворотке крови, однако значения все еще не достигают нормативных, исключение составляют показатели фактора Виллебранда и фибриногена). При рождении активность витамин К-зависимых факторов II, VII, IX и X, а также концентрации контактных факторов XI и XII снижены примерно до 50% от нормальных значений для взрослых, приближение их уровня к референсным значениям наблюдается в среднем к 6 месяцу жизни [9,24]. Было установлено, что способность вырабатывать тромбин в плазме здорового новорожденного также заметно снижена и замедлена по сравнению с более взрослыми детьми. Выработка тромбина у новорожденных эквивалентна примерно 90% выработки тромбина у взрослых, чего достаточно для образования гемостатического сгустка. Одновременный эффект низкой антикоагулянтной способности трех ингибиторов (активированного белка С, ингибитора пути тканевого фактора и антитромбина) приводит к сокращению времени свертывания крови и более быстрому образованию фактора Ха и тромбина в пуповине по сравнению с плазмой взрослого человека [21].

Уровни естественных антикоагулянтов (антитромбина, кофактора II гепарина и протеинов С и S) при рождении также остаются низкими. Система фибринолиза характеризуется повышенным уровнем тканевого активатора плазминогена и сниженным уровнем плазминогена и альфа-2-антиплазмина (отмечается прямая корреляционная связь между снижением данных показателей и гестационным возрастом) [9].

Функциональная активность тромбоцитов также зависит от возраста. Количество тромбоцитов у плода во время беременности увеличивается на  $\sim 2 \times 10^9$ /л за каждую неделю беременности. У недоношенных новорожденных гипореактивность тромбоцитов возникает из-за снижения экспрессии мембранного гликопротеина. Помимо этого, было установлено, что тромбоциты, собранные у младенцев менее 30 недель беременности, содержали более низкие уровни мембранных гликопротеинов, на их поверхности было меньше Р-селектина, и они были менее реактивными, чем тромбоциты доношенных новорожденных [21, 33].

Цель исследования – проанализировать современные научные сведения об особенностях гемостаза у новорожденных детей и методах его оценки.

## Методы диагностики нарушений свертывающей системы крови у новорожденных различного гестационного возраста.

Определение состояния свертывающей системы крови у новорожденных, особенно родившихся раньше срока – актуальная проблема среди практикующих врачей отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных, так как адекватная и целостная оценка гемостаза позволяет оперативно корректировать проводимую фибринолитическую и антитромботическую терапию [3].

В настоящее время существует два основополагающих метода исследования состояния гемостаза у новорожденных детей – «глобальные» (тромбоэластография/ тромбоэластометрия, тест генерации тромбина и тромбодинамика) и «локальные» тесты (протромбиновое время (ТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), содержание фибриногена, D-димера, антитромбина III, протеина С, фактора VII) [5, 7].

Для оценки тромбоцитарного компонента системы гемостаза выполняется клинический анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов, определение среднего объема тромбоцитов (Mean

platelet volume, MPV), степени анизотоза (platelet distribution width, PDW), коэффициента больших тромбоцитов (platelet large cell ratio, P-LCR), а также тромбоцитокрита (platelet crit, PCT), исследование агрегации тромбоцитов [1, 4, 6].

«Локальные» тесты направлены на выявление времени образования фибринового сгустка, не давая необходимой информации о его качественных характеристиках (при верификации первых нитей фибрина тест останавливается) [1, 2, 8]. Определение АЧТВ и ТВ также не дает возможности адекватно оценить состояние гемостаза, так как данные тесты отвечают за выявление прокоагулянтной недостаточности [5]. Кроме того, данные тесты не учитывают взаимодействие факторов свертывания крови с тромбоцитами, клеточными элементами крови и сосудистым эндотелием. Представленные факты являются принципиальными недостатками данной группы методов [22]. Также необходимо учитывать и тот факт, что забор крови в отделениях реанимации, особенно в группе недоношенных новорожденных, затруднен и проблематичен. Так, для проведения оценки гемостаза у детей, рожденных раньше срока, необходимы достаточно большие объемы крови, а их забор связан с высоким риском развития ятрогенных анемий и внутрижелудочковых кровоизлияний [22]. Помимо этого, наличие синдрома полицитемии может искусственно привести к ложной интерпретации данных (например, увеличению времени свертывания крови) [19, 21]. Кроме того, так как данные тесты проводятся при стандартном температурном режиме (около 37°C) они не смогут выявить коагулопатии, связанные с перенесенной гипотермией в следствии нарушения тепловой цепочки [19, 21].

«Глобальные» тесты – такие как мониторинг вязкоупругой коагуляции (VCMТM) (Entegriон Inc., Дарем, Северная Каролина, США), тромбоэластография (ТЕG или ClotPro) (ТЕG®, Haemonetics, Брейнтри, Массачусетс, США; ClotPro®, enicor GmbH, Мюнхен, Германия) и ротационная тромбоэластометрия (ROTEM) (ROTEM®, TEM International, Мюнхен, Германия) могут преодолеть некоторые из этих ограничений [1,19]. «Глобальные» тесты позволяют весь процесс свертывания крови представить в виде графического изображения. Это может быть использовано в качестве экспресс-диагностики состояния гемостаза у новорожденных, находящихся в критических состояниях, что позволит своевременно начать терапевтическую коррекцию выявляемых нарушений [19]. «Глобальные» тесты измеряют время до первоначального образования сгустка, кинетику сгустка, его прочность и стабильность [19, 21, 29].

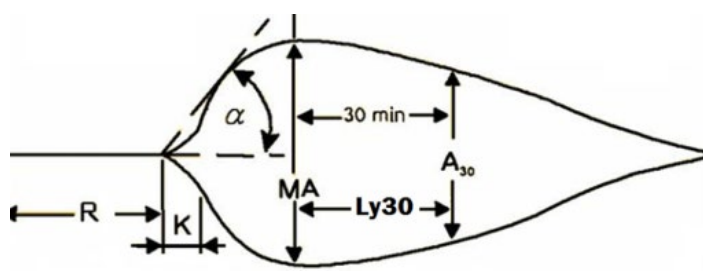
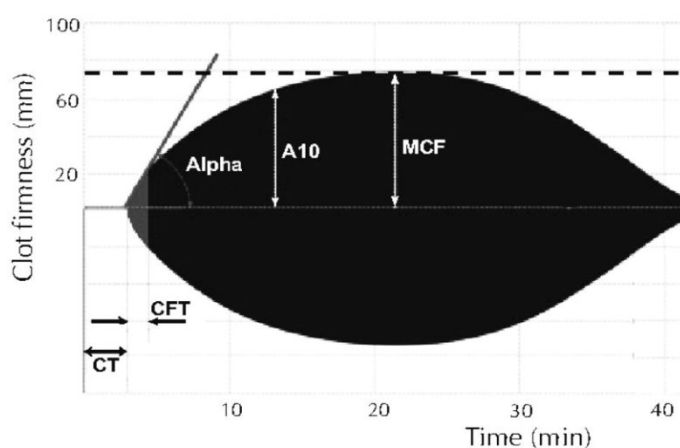
ТЕG и ROTEM оценивают кинетику свертывания путем измерения величины постоянно прикладываемого вращательного усилия, которое генерируется и передается в электромеханическую систему преобразования формирующимся сгустком. В обоих методах в цилиндрическую чашку предварительно добавляют 340 мкл цельной крови, после чего в исследуемый образец погружается булавка, которая подключается к торсионному проводу или оптическому детектору. После начала анализа чашечка (в TEG) или штифт (в ROTEM) начинают колебаться в соответствии с определенным углом. Когда происходит коагуляция, штифт прилипает к сгустку, и вращение передается на торсионную проволоку. Все вращательные движения регистрируются специализированным электромагнитным датчиком, который преобразует зафиксированные колебания в электрические сигналы. Амплитуда уменьшается с началом фибринолиза до тех пор, пока штифт не отделится от чашки. Полный процесс позволяет получить цифровые данные об образовании сгустка и последующем лизисе. Добавление различных реагентов позволяет исследовать различные процессы коагуляции. Например, добавление каолина активирует контактный путь коагуляции и предоставляет ту же информацию, что и АЧТВ. Аналогичным образом, добавление гепариназы нейтрализует нефракционированный гепарин у пациентов, получающих антикоагулянты [19, 31].

После программной оценки полученных данных происходит построение графического изображения, благодаря которому можно оценить момент образования сгустка и его последующую трансформацию [20]. Графическое изображение получаемых данных представлены на рис. 1-2. В табл. представлены основные показатели, используемые для описания полученных графических данных.

В прошлом оценка неонатального гемостаза в основном основывалась на образцах пуповинной крови. Однако в ряде исследований было продемонстрировано, что образцы плацентарной крови в настоящее время не являются достоверными, так как они слабо коррелируют с показателями гемостаза цельной крови новорожденных [22, 27]. Учитывая данные поправки, в ряде последних исследований были установлены и выверены основные неонатальные референтные диапазоны (2,5-й и 97,5-й перцентили): R (время реакции сгустка, секунды) 4,80 (2,80-7,17), Angle (скорость образования фибрина) 69,90 (44,91-78,89), K (кинетика сгустка, мин) 1,40 (0,80-4,50), MA (максимальная амплитуда, мм) 63,50 (44,34-74,66) и LY30 (лизис в течение 30 минут, %) 0.10 (0.10-6.95). Возраст новорожденного оказал большое влияние на параметры TEG и ROTEM [26, 27, 29].

Таблица. Описательная характеристика показателей, оцениваемых при проведении TEG и ROTEM (интерпретирован из [1, 2, 8, 20])

ТЭГ	РОТЭМ	Определение	Характеристика показателя относительно физиологического процесса свертывания крови
R (r)	CT	Время до достижения амплитуды 2 мм (расстояние от начала теста до начала процесса образования сгустка)	Инициация свертывания, образование тромбина, начало полимеризации сгустка
K (k)	CFT	Время, затрачиваемое на первичный процесс тромбообразования (достижения амплитуды от 2 до 29 мм); отображает кинетику образования стойкого сгустка из тромбоцитов и фибрина	Полимеризация фибрина, стабилизация сгустка тромбоцитами и FXIII
A	a	Угол от базовой линии к наклону трассировки, представляющий образование сгустка; определяет кинетику образования сгустка	Скорость образования сгустка
A30, A60	A10, A15, A20, A25, A30	Амплитуда (в фиксированный момент времени – 10,15,20,39 мин. и т.д.), определяет плотность сгустка	Зависит от фибриногена, количества и функции тромбоцитов, а также фактора XIII
MA	MCF	Максимальное взаимодействие тромбоцитов с фибрином через рецепторы GPIIb/IIIa; отражает максимальную величину амплитуды формирования сгустка при активном процессе фибринолиза	Повышающая стабилизацию сгустка за счет полимеризованного фибрина, тромбоцитов, а также FXIII
CL30, CL60	LY30, LY60	Процент лизиса в определенные временные промежутки – 30 мин., 45 мин, 60 мин. (зависит от MA/MCF)	Максимальный лизис, обнаруженный во время выполнения (антифибринолитическая активность)

Рис. 1 (интерпретирован из [2, 8, 20, 22]). Кривая реакции при выполнении тромбоэластографии ( $\alpha$  – альфа-угол; A – амплитуда; LY – лизис сгустка; MA – максимальная амплитуда; R – время реакции; K – кинетика)Рис. 2 (интерпретирован из [2, 8, 20, 22]). Тромбоэластограмма ROTEM ( $\alpha$  – альфа-угол; A – амплитуда; MCF – максимальная прочность сгустка; CFT – время образования сгустка; CT – время свертывания)

## Практическое применение методов TEG и ROTEM



Использование TEG и ROTEM активно вошло в обиход современных практикующих врачей и показало достаточно высокую степень значимости в оценке состояния новорожденных при различного рода патологиях. Так, например, у детей с гипоксией наблюдалось увеличение времени свертывания крови (СТ) и времени образования сгустка (CFT), а также снижение амплитуды на 10 минуте (A10),  $\alpha$ -угла и максимальной плотности сгустка по сравнению со здоровыми новорожденными. Новорожденные с гипоксически-ишемической энцефалопатией демонстрируют экстенсивный профиль гипокоагуляции, что указывает на потенциальную роль TEG и ROTEM в раннем выявлении нарушения свертываемости крови [23].

Задержка внутриутробного развития затрагивает примерно 10-15% беременностей и является причиной многих краткосрочных и долгосрочных неблагоприятных последствий, включая нарушение системы гемостаза. В перинатальном периоде у этих новорожденных описаны как тромботические, так и геморрагические осложнения. Однако при использовании TEG/ROTEM у данной категории детей не было обнаружено статистически значимых различий в показателях гемостаза по сравнению с соответствующими для гестационного возраста новорожденными. Несмотря на лабораторные отклонения, у включенных в исследование детей не удалось достичь достоверных сильных корреляций с соответствующими клиническими проявлениями [19].

Сепсис по-прежнему представляет собой одну из основных причин смертности среди пациентов отделения интенсивной терапии [29]. Сообщается, что индекс лизиса, полученный с использованием ROTEM, является более надежным маркером тяжелого сепсиса, чем IL-6, прокальцитонин и С-реактивный белок. Отмечено, что у новорожденных с подозрением на сепсис, как правило, наблюдаются признаки гиперкоагуляции, на что указывают увеличенный альфа-угол и время образования сгустка (CFT), увеличение максимальной прочности сгустка (MCF) [15, 16, 25]. Коагулопатия является одним из наиболее распространенных осложнений при неонатальной ЭКМО и играет большую роль в заболеваемости и смертности новорожденных, находящихся в критическом состоянии [14, 17, 20]. Воздействие циркулирующей крови на эндотелиальную поверхность контура для ЭКМО активирует коагуляцию и воспаление, что приводит к развитию синдрома системного воспалительного ответа [11,13]. Стандартизированные алгоритмы на основе TEG/ROTEM для оценки гемостаза во время неонатальной ЭКМО могут предоставить информацию о том, какая фаза каскада свертывания нарушена, и позволить осуществлять управляемое вмешательство, оптимизируя таким образом использование препаратов крови и исход пациента [12, 18, 26].

## Заключение

Несмотря на количественные и качественные изменения, система гемостаза новорожденных является хорошо сбалансированной и слаженной системой. Приведенный анализ, направленный на изучение основных методов оценки состояния системы гемостаза в периоде новорожденности, свидетельствует о том, что используемые в рутинной практике «локальные» тесты (например, АЧТВ, МНО, ПВ и т.д.) не предоставляют полноценной адекватной информации о функционировании тромбоцитов и реализации процесса фибринолиза. Кроме того, аномальные значения данных показателей у новорожденных не всегда связаны с основным заболеванием, а их прогностическая значимость в отношении динамики геморрагического синдрома невелика. Именно поэтому наиболее достоверными методами оценки гемостаза у новорожденных являются «глобальные» тесты – тромбоэластография/тромбоэластометрия, оценивающие динамику основных процессов свертывания – от активации факторов до лизиса сгустка [30].

## Литература (references)

1. Бокарев И.Н., Доронина А.М., Козлова Т.В. и др. Лабораторные методы исследования системы свертывания крови: Методические рекомендации АТГПСС им. А.Шмидта-Б.А.Кудряшова. Второе издание. – Москва: Элби-МСК, 2011. – 25 с. [Bokarev I.N., Doronina A.M., Kozlova T.V. i dr. *Laboratory`e metody` issledovaniya sistemy` sverty`vaniya krovi: Metodicheskie rekomendacii ATGPSS im. A. Shmidta-B.A. Kudryashova. Vtoroe izdanie.* – Moskva: Elbi-MSC, 2011. – 25 p. (in Russian)]
2. Гриневич Т.Н., Наумов А.В., Лелевич С.В. Ротационная тромбоэластометрия (rotem) // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – Т.29, №1. – С. 7-9. [Grinevich T.N., Naumov A.V., Lelevich S.V. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* Journal of the Grodno State Medical University. – 2010. – V.29, N1. – P. 7-9. (in Russian)]

3. Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б., Попова И.Г. и др. Функциональные особенности гемостаза доношенных и недоношенных новорожденных, по данным тромбоэластографии // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – Т.5, №1. – С. 71-75. [Kuz'menko G.N., Nazarov S.B., Popova I.G. i dr. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. Clinical laboratory diagnostics. – 2013. – V.5, N1. – P. 71-75. (in Russian)]
4. Леонова Е.Ю., Сержан Т.А., Шишко Г.А., и др. Тромбоэластографическая оценка коагуляционного потенциала крови у новорожденных с кефалогематомой // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2015. – Т.3, №4. – С. 15–16. [Leonova E.Yu., Serzhan T.A., Shishko G.A., i dr. *Laboratornaya diagnostika. Vostochnaya Evropa*. Laboratory diagnostics. Eastern Europe. – 2015. – V.3, N4. – P. 15-16. (in Russian)]
5. Леонова Е.Ю., Сиякин О.Ю. Особенности системы гемостаза у новорожденных детей // Охрана материнства и детства. – 2016. – Т.28, №2. – С. 1-12. [Leonova E.Yu., Sinyakin O.Yu. *Oxrana materinstva i detstva*. Protection of motherhood and childhood. – 2016. – V.28, N2. – P. 1-12. (in Russian)]
6. Питкевич И.С. Система гемостаза: физиология, патофизиология и медикаментозная коррекция: учебно-методическое пособие. – Гомель: УО «Гомельский государственный медицинский университет». – 41 с. [Pitkevich I.S. *Sistema gemostaza: fiziologiya, patofiziologiya i medikamentoznaya korrekciya: uchebno-metodicheskoe posobie*. – Gomel': УО «Gomel'skij gosudarstvennyj medicinskij universitet». – 41 p. (in Russian)]
7. Ройтман Е.В. Know-how лабораторной диагностики состояния системы свертывания крови // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015. – Т.2, №1. – С. 27-35. [Rojtman E.V. *Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii*. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. – 2015. – V.2, N1. – P. 27-35. (in Russian)]
8. Стоменская И.С., Кострова О.Ю., Стручко Г.Ю. и др. Тромбоэластометрия – метод лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза // Медицинский альманах. – 2017. – Т.47, №2. – С. 96-98. [Stomenskaya I.S., Kostrova O.Yu., Struchko G.Yu. i dr. *Medicinskij al'manax*. Medical Almanac. – 2017. – V.47, N2. – P. 96-98. (in Russian)]
9. Achey M., Nag U., Robinson V. et al. The Developing Balance of Thrombosis and Hemorrhage in Pediatric Surgery: Clinical Implications of Age-Related Changes in Hemostasis // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. – 2020. – V.26. – P. 107-116.
10. Bhat R., Kwon S., Zaniletti I. et al. Risk factors associated with venous and arterial neonatal thrombosis in the intensive care unit: A multicentre case-control study // Lancet Haematology. – 2022. – V.9, N1. – P. e200–e207.
11. Cashen K., Meert K., Dalton H. Anticoagulation in neonatal ECMO: An enigma despite a lot of effort // Frontiers in Pediatrics. – 2019. – V.7, N2. – P. 366.
12. Chlebowski M., Baltagi S., Carlson M. Clinical controversies in anticoagulation monitoring and antithrombin supplementation for ECMO // Critical Care. – 2020. – V.24. – P. 19.
13. Cortesi V., Raffaelli G., Amelio G. et al. Hemostasis in neonatal ECMO // Frontiers in Pediatrics. – 2022. – V.10. – P. 988681.
14. Diallo M., Diallo F., Torres A. et al. TEG R-time as a comparable method to aPTT and heparin levels in pediatric patients on heparin therapy // Circulation. – 2020. – V.142. – P. A17201.
15. Eichberger J., Resch E., Resch B. Diagnosis of neonatal sepsis: the role of inflammatory markers // Frontiers in Pediatrics. – 2022. – V.10. – P. 840288.
16. Fleischmann C., Reichert F., Cassini A. et al. Global incidence and mortality of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis // Archives of Disease in Childhood. – 2021. – V.106. – P. 745-752.
17. Gialamprinou D., Mitsiakos G., Katsaras G. et al. Neonatal sepsis and hemostasis // Diagnostics (Basel). – 2022. – V.12, N1. – P. 261.
18. Giani M., Russotto V., Pozzi M. et al. Thromboelastometry, thromboelastography, and conventional tests to assess anticoagulation during extracorporeal support: a prospective observational study // ASAIO Journal. – 2021. – V.67. – P. 196-200.
19. Karapati E., Sokou R., Iliodromiti Z. et al. Assessment of Hemostatic Profile in Neonates with Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review of Literature // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2024. – V.50, N2. – P. 169-181.
20. Katsaras G., Sokou R., Tsantes A. et al. The use of thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM) in neonates: a systematic review // European Journal of Pediatrics. – 2021. – V.180. – P. 3455-3470.
21. Khizroeva J, Makatsariya A, Vorobev A. et al. The Hemostatic System in Newborns and the Risk of Neonatal Thrombosis // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – V.24, N18. – P. 13864.
22. Konstantinidi A., Sokou R., Parastatidou S. et al. Clinical Application of Thromboelastography/Thromboelastometry (TEG/TEM) in the Neonatal Population: A Narrative Review // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2019. – V.45, N5. – P. 449-457.
23. Konstantinidi A., Sokou R., Tsantes A. et al. Thromboelastometry Variables in Neonates with Perinatal Hypoxia // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2020. – V.46, N4. – P. 428-434.

24. Makatsariya A., Bitsadze V., Khizroeva J. et al. Neonatal thrombosis // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2022. – V.35, N6. – P. 1169-1177.
25. Manzoni F., Raffaeli G., Cortesi V. et al. Viscoelastic coagulation testing in Neonatal Intensive Care Units: advantages and pitfalls in clinical practice // Blood Transfusion. – 2023. – V.21, N6. – P. 538-548.
26. Phillips R., Shahi N., Leopold D. et al. Thromboelastography-guided management of coagulopathy in neonates with congenital diaphragmatic hernia supported by extracorporeal membrane oxygenation // Pediatric Surgery International. – 2020. – V.36. – P. 1027-1033.
27. Raffaeli G., Tripodi A., Manzoni F. et al. Is placental blood a reliable source for the evaluation of neonatal hemostasis at birth? // Transfusion. – 2020. – V.60, N5. – P. 1069-1077.
28. Revel-Vilk S. The mystery of neonatal coagulopathy // American Society of Hematology Educational Program. – 2018. – V.4, N2. – P. 450-454.
29. Sniderman J., Monagle P., Annich G. et al. Hematologic concerns in extracorporeal membrane oxygenation // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. – 2020. – V.4, N1. – P. 455-468.
30. Sokou R., Lacovidou N., Parastatidou S., Konstantinidi A. Editorial: Filling the knowledge gap of neonatal hemostasis // Frontiers in Pediatrics. – 2023. – V.10, N1. – P. 1110481.
31. Sokou R., Parastatidou S., Konstantinidi A. et al. Fresh frozen plasma transfusion in the neonatal population: a systematic review // Blood Review. – 2022. – V.55, N1. – P. 100951.
32. Walker S., Creech C., Domenico H. et al. A Real-time Risk-Prediction Model for Pediatric Venous Thromboembolic Events // Pediatrics. – 2021. – V.147, N1. – P. e2020042325.
33. Waller A., Lantos L., Sammut A. et al. Flow cytometry for near-patient testing in premature neonates reveals variation in platelet function: A novel approach to guide platelet transfusion // Pediatric Research. – 2019. – V.85. – P. 874-884.

### **Информация об авторах**

*Пасечник Леонид Владимирович* – врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии №5 БУЗ ВО «ВОКБ №1», Перинатальный центр, г. Воронеж. E-mail: dr.ele-na-iw@mail.ru

*Волкова Елена Николаевна* – врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии №5 БУЗ ВО «ВОКБ №1», Перинатальный центр, г. Воронеж. E-mail: elena.iwanczowa-lena@yandex.ru

*Кубышкина Анастасия Васильевна* – кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии №5 БУЗ ВО «ВОКБ №1», Перинатальный центр, г. Воронеж; заместитель начальника центра подготовки научных и научно-педагогических кадров (аспирантура и докторантура) ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. E-mail:

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

Поступила 30.08.2024

Принята к печати 20.09.2024

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ**

УДК 615.453.8/578.81

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.23 EDN: QEMCUM

**РАЗРАБОТКА СОСТАВА ПЛЕНОК СЕКСТАФАГ® ПИОБАКТЕРИОФАГ ПОЛИВАЛЕНТНЫЙ НА ОСНОВЕ МЕТОДА МНОГОКРИТЕРИАЛЬНОЙ ОПТИМИЗАЦИИ**

© Ковязина Н.А., Николаева А.М.

*Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2**Резюме*

**Цель.** Разработка состава пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный математическим методом планирования многокритериальной выборки.

**Методика.** Объектом исследования являлись модельные пленки с комбинированным бактериофагом Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный, полученные на основе биodeградируемых полимеров. Специфическую активность комбинированного бактериофага оценивали по методу Аппельмана. Релиз бактериофагов из пленок определяли методом диффузии в агар на плотной питательной среде. Фармакокинетику бактериофагов методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану по Кривчинскому. Адгезионные свойства пленок по силе отрыва от поверхности. Оптимизацию состава пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный проводили методами математического планирования – многокритериальной выборке по аддитивному критерию оптимальности и по принципу Парето.

**Результаты.** Многокритериальная выборка по аддитивному критерию оптимальности значений по специфической активности секстафага в пленке, релизу, диализу и адгезии показала, что оптимальными показателями обладают полимерные матрицы на основе желатина пищевого. Подбор соотношения компонентов рецептуры полимерной биоматрицы проводили по принципу Парето по анализу критериев стабильности комбинированного бактериофага при воздушном высушивании и по адгезии модельных пленок. Доминирующие биофармацевтические характеристики по критериям оптимизации выявлены у модельных пленок состава: желатин – 5,0; глицерин – 2,0; Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный – 40,0; вода очищенная – 53,0.

**Заключение.** В результате проведенных комплексных исследований с использованием методов математического планирования разработан оптимальный состав антибактериальных модифицированных пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный.

*Ключевые слова:* адгезия, бактериофаг, оптимизация, пленки, релиз, специфическая активность, Секстафаг®

**DEVELOPMENT OF SEXTAPHAG® PYOBACTERIOPHAGE POLYVALENT FILMS COMPOSITION BASED ON MULTICRITERIA OPTIMIZATION METHOD**

Kovyazina N.A., Nikolaeva A.M.

*Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Poleyaya St., 614990, Perm, Russia,**Abstract*

**Objective.** Development of Sextaphag® Piobacteriophage polyvalent films composition by mathematical method of multicriteria sampling planning.

**Methods.** The object of the study was model films with combined bacteriophage Sextaphag® Piobacteriophage polyvalent based on biodegradable polymers. The specific activity of the combined bacteriophage was evaluated by Appelman's method. Bacteriophage release from the films was determined by the method of diffusion into agar on dense nutrient medium. Pharmacokinetics of bacteriophages was determined by equilibrium dialysis through semipermeable membrane by Krivchinsky method. Adhesion properties of films – by the force of detachment from the surface. Optimization of Sextafag® Piobacteriophage polyvalent films composition was carried out by methods of mathematical planning – multicriteria sampling by additive optimality criterion and Pareto principle.

**Results.** Multicriteria sampling according to the additive criterion of optimality of values for specific activity of sextaphage in the film, release, dialysis and adhesion showed that polymeric matrices based on food gelatin have optimal indicators. The selection of the ratio of components of the polymeric biomatrix formulation was carried out according to the Pareto principle by analyzing the stability criteria of the combined bacteriophage during air drying and the adhesion of model films. The dominant biopharmaceutical characteristics according to optimization criteria were found in model films of the following composition: gelatin – 5.0; glycerin – 2.0; Sextaphag<sup>®</sup> Piobacteriophage polyvalent – 40.0; purified water – 53.0.

**Conclusion.** The optimal composition of antibacterial modified films Sextaphag<sup>®</sup> Piobacteriophage polyvalent has been developed as a result of complex research with the use of mathematical planning methods.

*Keywords:* adhesion, bacteriophage, optimization, films, release, specific activity, Sextaphag<sup>®</sup>

## Введение

Эпидемиологическая ситуация, связанная с распространением и ростом смертности от инфекционных болезней в мире, в последние десятилетия остается напряженной [1]. Стандартизированный коэффициент смертности от заболеваний инфекционной природы в РФ последние 30 лет вырос в 1,8 раза [9]. Стратегия борьбы с антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов включает задачи по разработке новых биотехнологических антибактериальных лекарственных препаратов. В качестве альтернативы антибиотикам предлагается использование бактериофагов, характеризующихся специфичностью к бактериальным клеткам и высокой эффективностью для профилактики и лечения многих бактериальных инфекций, в том числе вызванных антибиотико-резистентными возбудителями [2, 4, 7, 10-12]. Лечебно-профилактические бактериофаги – это активная фармацевтическая субстанция биологического происхождения, обладающая строгой специфичностью литического действия в отношении патогенных микроорганизмов. не угнетают нормальную микрофлору, не подавляют иммунной защиты, не обладают токсическим действием и не вызывают аллергизации [14].

Современные тенденции промышленной фармации направлены на разработку систем локальной доставки активной фармацевтической субстанции с модифицированным высвобождением. К таким системам локальной доставки относят твердую дозированную лекарственную форму – пленки. Биodeградируемые плёнки прочно фиксируются на поврежденных тканях слизистой оболочки, набухают и модифицированно высвобождают активную фармацевтическую субстанцию из биосовместимой полимерной матрицы.

Целью работы являлась разработка состава пленок Секстафаг<sup>®</sup> Пиобактериофаг поливалентный математическим методом планирования многокритериальной выборки по аддитивному критерию оптимальности.

## Методика

Объектом исследования являлся комбинированный бактериофаг Секстафаг<sup>®</sup> Пиобактериофаг поливалентный, представляющий собой смесь в равных соотношениях стерильных фильтратов шести фаголизатов бактерий *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*.

В качестве формообразователей использовали 12 биodeградируемых полимеров природного и синтетического происхождения: гидроксипропилметилцеллюлозу (ТУ 2231-001-71806407-2005), желатин пищевой (ГОСТ 23058-89), карбопол (ТУ 6-02-1181118-83), крахмал картофельный (ГОСТ Р 53876-2010), метилцеллюлозу марки 15 (ТУ 2231-107-05742755-96), метилцеллюлозу марки 35 (ТУ 2231-107-05742755-96), натрий-карбоксиметилцеллюлозу (ТУ 6-55-39-90 70-450«О»), натрия альгинат (ФС 42-3383-97), оксипропилметилцеллюлозу (ВФС 42-187-73), пектин цитрусовый (ГОСТ 29186-91), пектин яблочный (ГОСТ 29186-91), поливиниловый спирт 7/2 (ГОСТ 10779-78). Пластификатор – глицерин (ГОСТ 6824-96).

Модельные образцы пленок Секстафаг<sup>®</sup> Пиобактериофаг поливалентный получали методами воздушного высушивания в термостате при температуре 37±1°C. Полученные пленки на основе различных биodeградируемых полимеров представляли собой однородные пластины различных оттенков размером 1×1 см, эквивалентные 5 мл коммерческого препарата Секстафаг<sup>®</sup> Пиобактериофаг поливалентный в форме раствора.

Специфическую (литическую) активность бактериофагов (БФ) оценивали по методу Аппельмана (отрицательная степень десятичного разведения от  $10^{-3}$  до  $10^{-6}$ , вызывающая полный лизис культуры) согласно ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги». Значения вычисляли в процентах, сопоставляя суммарное количество баллов по отношению к контролю (Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный, раствор) [14]. Релиз (высвобождение) бактериофагов из пленок определяли *in vitro* методом диффузии в агар на плотной питательной среде. На чашки Петри с плотной питательной средой согласно ОФС.1.7.1.0002.15 «Бактериофаги» засеивали бактериальную культуру тест-штаммов микроорганизмов: *Staphylococcus (aureus, epidermidis)*, *Streptococcus (pneumoniae, agalactiae, pyogenes)*, *Proteus (mirabilis, vulgaris)*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*. Образцы пленок с иммобилизованным Секстафагом площадью  $1 \text{ см}^2$  накладывали на поверхность тест-системы и термостатировали в течении 24 часов при температуре  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ . Фаголизательность оценивали визуально по четырехбалльной шкале (по количеству «крестов») согласно Методическим рекомендациям МР 3.5.1.0101-15: «-» отсутствие литической активности; «+» низкая активность; «++» образование зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерии; «+++» зона лизиса с единичными колониями вторичного роста; «++++» прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста. Значения вычисляли в процентах, сопоставляя суммарное количество баллов по отношению к контролю (Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный, раствор).

Фармакокинетику бактериофагов изучали *in vitro* методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану по Кривчинскому. В качестве диализной среды для бактериофагов использовали стерильную воду очищенную. Прибор помещали в термостат, в котором поддерживали температуру  $37^\circ\text{C}$ . Диализат в приемнике заменяли стерильной водой очищенной каждые 30 мин. в течение 360 мин. Наличие бактериофага в пробах диализата изучали на микроорганизмах: *Staphylococcus (aureus, epidermidis)*, *Streptococcus (pneumoniae, agalactiae, pyogenes)*, *Proteus (mirabilis, vulgaris)*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*. Диализат наносили капельно на чашку Петри с плотной питательной средой и бактериальной культурой тест-штамма. После выдерживания в термостате в течении суток при температуре  $37^\circ\text{C}$  визуально оценивали результаты по наличию «+» лизиса или фаговых колоний и «-» по активному росту культуры.

Адгезионные свойства полимерных пленок по способности прилипать к поверхности слизистой определяли с помощью равноплечих тарирных весов по адаптированной методике [6]. На левой чаше весов фиксировали стеклянную пластину размером  $3,0 \times 7,5 \text{ см}$ . Снизу под той же чашей крепили аналогичную пластину. На правую чашу помещали емкость для воды, над которой устанавливали цилиндр с краном. Перед работой весы уравнивали. Образец размером  $1 \times 1 \text{ см}$  помещали на поверхность нижней пластины с предварительно нанесенной с помощью микропипетки каплей воды очищенной ( $0,05 \text{ мл}$ ). Пленку накрывали верхней пластиной и прижимали стандартным грузом массой в  $100 \text{ граммов}$  в течение 10 секунд. Затем, сняв груз, открывали кран мерного цилиндра. При этом вода из крана должна вытекать равномерно с постоянной скоростью. В момент отклеивания образца от стеклянной пластинки кран закрывали и измеряли массу жидкости, оторвавшей пленку от субстрата. Результаты измерений выражали силой отрыва ( $F$ ) в ньютонах ( $\text{H} \times 10^{-3}$ ), которую рассчитывали по формуле:

$$F = m \times g,$$

где:  $F$  – сила отрыва,  $\text{H}$ ;  $m$  – масса жидкости, оторвавшей пленку от субстрата,  $г$ ;  $g$  – ускорение свободного падения,  $\text{м/с}^2$ .

Оптимизацию состава пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный проводили с использованием методов математического планирования:

1. Многокритериальная выборка по аддитивному критерию оптимальности для скрининга пленкообразователя [3, 8].

Аддитивный критерий оптимальности — это метод, при котором целевая функция образуется путём сложения нормированных значений частных критериев с учётом их относительной важности.

Критерий оптимальности – это критерий выбора элемента из некоторого множества, наилучшим образом удовлетворяющий некоторым условиям [15]. Вес критерия рассчитывали по формуле:

$$\sum_{j=1}^m \lambda_j = 1,$$

где:  $\lambda_j$  – вес (важность)  $j$ -го частного критерия.

Аддитивный критерий оптимальности (обобщенная функция цели), рассчитывали по формуле:

$$F(a_{ij}) = \sum_{j=1}^n \lambda_j \times a_{ij},$$

где  $F(a_{ij})$  – аддитивный критерий оптимальности;  $\lambda_j$  – вес (важность)  $j$ -го частного критерия;  $a_{ij}$  – значение частного (локального) критерия.

2. Принцип Парето для оптимизации пластифицирующих свойств пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный. Множество Парето включало анализ критериев стабильности комбинированного бактериофага при воздушном высушивании (специфическая активность) и по силе адгезии полимерных биоматричных систем [13]. Статистическую обработку результатов проводили и анализировали методами вариационной статистики в соответствии с ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний». Результаты статистической обработки многократных последовательных измерений одного показателя представлены в виде среднего арифметического и граничные значения доверительного интервала ( $X \pm \Delta X$ ) [5]. Компьютерная обработка проводилась с использованием электронных таблиц «Excel» и программы «Biostat» для Windows, версия 4.03.

## Результаты исследования и их обсуждение

Первостепенной задачей создания инновационного лекарственного средства Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный в форме пленок модифицированного высвобождения является скрининг оптимального матричного носителя (пленкообразователя) биологически активной фармацевтической субстанции. Многокритериальная выборка по аддитивному критерию оптимальности включает определение значения частных критериев технологических и биофармацевтических характеристик полимеров. Изучены 12 модельных биodeградируемых пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный. Критериями отбора пленкообразователей являлись 4 частных критерия: специфическая (литическая) активность секстафага в пленке, релиз, диализ, адгезия (табл. 1).

Таблица 1. Биофармацевтические свойства полимерных систем с бактериофагом

№	Полимер	Специфическая активность, %	Релиз, %	Диализ AUC <sub>0-6</sub>	Адгезия, (X±ΔX), Н
1	Пектин цитр.,	18	33	0,27	3,0±0,1
2	Пектин ябл.,	22	39	0,27	3,1±0,1
3	Карбопол	65	83	24,23	3,0±0,1
4	Натрия альгинат	34	61	6,61	3,0±0,1
5	Оксипропилметилцеллюлоза	52	50	11,10	3,5±0,1
6	Желатин	100	89	19,41	3,4±0,1
7	Крахмал	78	44	12,02	3,0±0,1
8	Спирт поливиниловый	65	89	26,68	2,0±0,1
9	Метилцеллюлоза-15	90	89	22,57	3,2±0,1
10	Метилцеллюлоза-35	92	78	24,65	3,3±0,1
11	Гидроксипропилметилцеллюлоза	48	44	11,10	3,1±0,1
12	Натрий карбоксиметилцеллюлоза	66	72	23,95	3,5±0,1

Примечание: AUC<sub>0-6</sub> – площадь под фармакокинетической кривой, начиная с нулевого значения времени до времени отбора образца диализата через 6 ч. после начала эксперимента; расчет площади под фармакокинетической кривой (AUC<sub>0-6</sub>) производился по методу обычных трапеций

В зависимости от природы полимерной матрицы специфическая (литическая) активность компонентов комбинированного бактериофага Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный в пленках варьировала от 18 до 100%. У пленок на основе оксипропилметилцеллюлозы, карбопола, поливинилового спирта, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, крахмала картофельного, метилцеллюлозы марки 35, метилцеллюлозы марки 15 и желатина пищевой стабильность бактериофагов после воздушного высушивания составила более 50%. Изучение биологической доступности фагов из пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный методом диффузии в агаровый гель показало, что все изученные образцы являются релиз-активными. Выявлено, что высвобождение стафилококкового бактериофага, стрептококкового, протейного, синегнойного, энтерококкового, клебсиеллезного, фага кишечной палочки происходит путем сочетания двух процессов: диффузии и биodeградации. Релиз-активными полимерными матричными системами с

высоким показателем высвобождения иммобилизованных бактериофагов являются следующие пленкообразователи – желатин, карбопол, метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза и спирт поливиниловый.

Исследования фармакокинетики методом равновесного диализа через полупроницаемую мембрану показало, что стрептококковый, стафилококковый, синегнойный, клебсиеллезный, протейный и фаг кишечной палочки диффундируют через диализную мембрану и обнаруживаются в диализной среде. У модельных пленок релиз комбинированного бактериофага, иммобилизованного в полимерную матрицу, наблюдали в диапазоне 210÷240 мин., а из раствора в течение 150 мин. Данные кинетики свидетельствуют о модифицированном характере высвобождения бактериофага из пленок.

Определение адгезионных свойств у модельных пленок показало, что показатели адгезии для изученных полимеров оказались относительно близки и входили в интервал значений 3,0÷3,5 Н. Высокий показатель адгезии наблюдали у образцов на основе натрий карбоксиметилцеллюлозы – 3,5±0,1 Н, оксипропилметилцеллюлозы – 3,5±0,1 Н, желатина – 3,4±0,1 Н, метилцеллюлозы марки 15 – 3,3±0,1 Н. Наименьшие адгезионные свойства проявились у образцов на основе пектина цитрусового – 3,0±0,1 Н, карбопола 3,0±0,1 Н, натрия альгината – 3,0±0,1 Н, крахмала – 3,0±0,1 Н, спирта поливинилового – 2,0±0,1 Н. В результате изучения 4 частных критериев (специфическая активность, релиз, диализ, адгезия) 12 биodeградируемых модельных пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный проведена нормализация 4 аддитивных критериев оптимальности для 12 полимерных матриц с комбинированным бактериофагом, которая представлена в табл. 2.

Таблица 2. Нормализация аддитивных критериев оптимальности для полимерных матриц с комбинированным бактериофагом

№	Полимерные матрицы (n=12)	Критерии оптимальности (К) (n=4)			
		К1	К2	К3	К4
		Специфическая активность БФ, %	Релиз, %	Диализ AUC <sub>0-6</sub>	Адгезия, Н
1	Пектин цитр.,	18/100=0,1800	33/89=0,3708	0,27/26,68=0,0101	3,0/3,5=0,8571
2	Пектин ябл.,	22/100=0,2200	39/89=0,4382	0,27/26,68=0,0101	3,1/3,5=0,8857
3	Карбопол	65/100=0,6500	83/89=0,9326	24,33/26,68=0,9119	3,0/3,5=0,8571
4	Натрия альгинат	34/100=0,3400	61/89=0,6854	6,61/26,68=0,2478	3,0/3,5=0,8571
5	Оксипропил-метилцеллюлоза	52/100=0,5200	50/89=0,5618	11,10/26,68=0,4160	3,5/3,5=1,0000
6	Желатин	100/100=1,0000	89/89=1,0000	19,41/26,68=0,7275	3,4/3,5=0,9714
7	Крахмал	78/100=0,7800	44/89=0,4944	12,02/26,68=0,4505	3,0/3,5=0,8571
8	Спирт повилиновый	65/100=0,6500	89/89=1,0000	26,68/26,68=1,0000	2,0/3,5=0,5714
9	Метилцеллюлоза-15	90/100=0,9000	89/89=1,0000	22,57/26,68=0,8460	3,2/3,5=0,9143
10	Метилцеллюлоза-35	92/100=0,9200	78/89=0,8764	24,65/26,68=0,9239	3,3/3,5=0,9429
11	Гидроксипропил-метилцеллюлоза	48/100=0,4800	44/89=0,4944	11,01/26,68=0,4127	3,1/3,5=0,8857
12	Натрий карбоксиметилцеллюлоза	66/100=0,6600	72/89=0,8090	23,95/26,68=0,8977	3,5/3,5=1,0000
	Вес критерия, λ <sub>j</sub>	0,25	0,25	0,25	0,25
	Значение max	100	89	26,68	3,5

Вес критериев, удовлетворяющих по биофармацевтическим характеристикам, оценили в равнозначной пропорции λ<sub>j</sub> = 0,25. Максимальная эффективность К1 (специфическая активность комбинированного бактериофага) составила 100%, К2 (релиз, %) – 89%, К3 (диализ) – 26,68, К4 (адгезия) – 3,5 Н. Результаты расчета аддитивного критерия оптимальности для полимерных матриц с комбинированным бактериофагом Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный в соответствии с критерием max эффективности представлены на рис. 1.



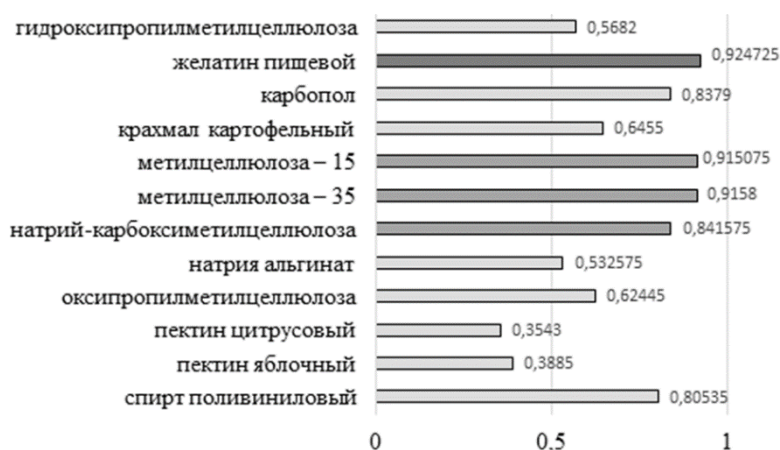


Рис. 1. Аддитивный критерий оптимальности для полимерных матриц с комбинированным бактериофагом

Из представленных данных видно, что оптимальными показателями обладают полимерные матрицы с комбинированным бактериофагом Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный №6 – желатин пищевой ( $F_6 = 0,9247$ ); №10 – метилцеллюлоза марки 35 ( $F_{10} = 0,9158$ ), №9 – метилцеллюлоза марки 15 ( $F_9 = 0,9151$ ). Наибольшему значению аддитивного критерия оптимальности соответствует полимер F6 желатин пищевой.

На втором этапе осуществляли пластификацию пленок путем подбора оптимального соотношения пластификатора глицерина и пленкообразователя. Для этого в биомассу раствора комбинированного бактериофага с желатином добавляли глицерин в количестве 10%, 20%, 30% от веса желатина пищевого. Далее формование пленок осуществляли, как описано ранее. В табл. 3 представлено влияние содержания количества полимера (желатина) и пластификатора (глицерина) на биофармацевтические характеристики модельных пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный.

Таблица 3. Биофармацевтические характеристики модельных пленок на основе желатина

№	Состав рецептуры, об.ч.				Биофармацевтические характеристики	
	Желатин	Глицерин	Вода очищенная	Секстафаг	Средняя специфическая активность по секстафагу, титр	Адгезия ( $X \pm \Delta X$ ), Н
1	5	0,5	54,5	40	$10^{-4,90}$	$4,55 \pm 0,34$
2	5	1,0	54,0	40	$10^{-4,90}$	$5,21 \pm 0,42$
3	5	1,5	53,5	40	$10^{-4,90}$	$5,70 \pm 0,51$
4	5	2,0	53,0	40	$10^{-4,90}$	$6,15 \pm 0,52$
5	10	1,0	49,0	40	$10^{-4,53}$	$5,73 \pm 0,62$
6	10	2,0	48,0	40	$10^{-4,38}$	$5,84 \pm 0,67$
7	10	3,0	47,0	40	$10^{-4,16}$	$6,03 \pm 0,65$
8	10	4,0	46,0	40	$10^{-4,14}$	$6,10 \pm 0,62$
9	15	1,5	43,5	40	$10^{-4,30}$	$5,60 \pm 0,61$
10	15	3,0	42,0	40	$10^{-4,12}$	$5,82 \pm 0,65$
11	15	4,5	40,5	40	$10^{-4,05}$	$5,95 \pm 0,62$
12	15	6,0	39,0	40	$10^{-3,94}$	$5,98 \pm 0,64$

Оптимизацию состава полимерной биоматрицы проводили по принципу Парето по анализу критериев стабильности комбинированного бактериофага при воздушном высушивании и по адгезии модельных пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный (рис. 2).

Оптимальную биосовместимую плёнкообразующую основу по многокритериальным показателям выбирали среди множества Парето. В качестве критериев оптимизации использовали показатель адгезии полимерных матричных систем (ось  $x$ ,  $x \rightarrow \max$ ) и специфической активности бактериофагов в пленках лекарственных Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный (ось  $y$ ,  $y \rightarrow \max$ ). Доминирующие биофармацевтические характеристики по критериям оптимизации выявлены у модельных пленок состава №4 (желатин – 5,0; глицерин – 2,0; Секстафаг® – 40,0; вода очищенная – 53,0).

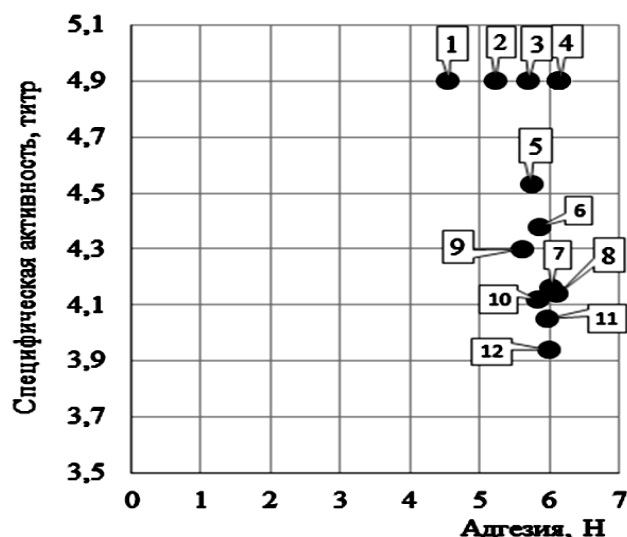


Рис. 2. Многокритериальная оптимизация состава пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный по принципу Парето

## Заключение

В результате проведенных комплексных технологических, биофармацевтических и микробиологических исследований с использованием методов математического планирования разработан оптимальный состав модифицированных пленок Секстафаг® Пиобактериофаг поливалентный, обладающих антибактериальным действием в отношении бактерий *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*.

## Литература (references)

- Аксенова А.В., Абельдяев Д.В., Глушкова Е.В. Эпидемиологические аспекты стрептококковых и постстрептококковых заболеваний в Российской Федерации на современном этапе // Клиницист. – 2020. – №14(1–2). – С.14-23. [Aksenova A.V., Abel'djaev D.V., Glushkova E.V. *Klinicist. Clinician.* – 2020. – N14(1–2). – P. 14-23. (in Russian)]
- Ганненко А.С., Мирошниченко В.В., Масимов А.Э. Применение бактериофагов для лечения воспалительных заболеваний пародонта. Проблемы стоматологии. – 2020. – Т.16, №1 – С. 64-69. [Gannenko A.S., Miroshnichenko V.V., Masimov A.Je. *Problemy stomatologii. Dental problems* – 2020. – V.16, N1 – P. 64-69. (in Russian)]
- Гармаш А.Н., Орлова И.В., Федосеев В.В. Экономико-математические методы и прикладные модели: учебник для бакалавриата и магистратуры. — М.: Издательство Юрайт, 2019. — 328 с. [Garmash A.N., Orlova I.V., Fedoseev V.V. *Jekonomiko-matematicheskie metody i prikladnye modeli: uchebnik dlja bakalavriata i magistratury. Economic and Mathematical Methods and Applied Models. Textbook for Bachelor's and Master's Degrees.* – М.: Izdatel'stvo Jurajt, 2019. – 328 p. (in Russian)]
- Герасименко Д.А., Сатаева Т.П., Мясникова О.Н., Мурынина П.В., Самцова Г.И., Ушакова Е.Ю., Беширов А.М., Мурадасилов Э.Р., Белая В.А. Перспективы фаготерапии заболеваний, вызванных полирезистентными штаммами *S. aureus*. Таврический медико-биологический вестник. – 2022. – Т.25, №2 – С. 170-177. [Gerasimenko D.A., Sataeva T.P., Mjasnikova O.N., Murynina P.V., Samcova G.I., Ushakova E.Ju., Beshirov A.M., Muradasilov Je.R., Belaja V.A. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. Tavricheskij medico-biological bulletin.* – 2022. – V.25, N2 – P. 170-177. (in Russian)]
- Дубровский И.А. Автоматический расчёт статистических параметров выборки. Вестник аритмологии. – 2015, №80 – С. 63-67. [Dubrovskij I.A. *Vestnik aritmologii. Arrhythmology Bulletin.* – 2015, N80 – P. 63-67. (in Russian)]
- Зимон А.Д. Адгезия плёнок и покрытий. Москва, Химия, 1977, 352 с. [Zimon A.D. *Adgezija pljonok i pokrytij. Adhesion of films and coatings.* Moskva, Himija, 1977, 352 p. (in Russian)]
- Ковязина Н.А., Николаева А.М. Исследование аллергенности и ранозаживляющего действия пластин лекарственных Секстафаг®. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2024, Т. 23,

- №1. – С. 230-238. [Kovjazina N.A., Nikolaeva A.M. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of Smolensk State Medical Academy. 2024, T. 23, № 1. – P. 230-238. (in Russian)]
8. Королев А.В. Экономико-математические методы и моделирование: учебник и практикум для бакалавриата и магистратуры. – М.: Издательство Юрайт, 2019. – 280 с. [Korolev A.V. *Jekonomiko-matematicheskie metody i modelirovanie: uchebnik i praktikum dlja bakalavriata i magistratury*. Economic and Mathematical Methods and Modeling: Textbook and Practice for Bachelor's and Master's Degrees. – М.: Izdatel'stvo Jurajt, 2019. – 280 p. (in Russian)]
9. Кравченко И.Э., Улумбекова Г.Э., Галиева А.М., Вафин А.Ю., Тураев Р.Г. Инфекционная заболеваемость населения РФ и ресурсное обеспечение инфекционной службы: взаимосвязи, вызовы и предложения. Вестник ВШОУЗ. – 2022. – Т8, №1. – С. 23-32. [Kravchenko I.Je., Ulumbekova G.Je., Galieva A.M., Vafin A.Ju., Turaev R.G. *Vestnik VShOUZ*. VSOUZ Bulletin. – 2022. – V.8, N1. – P. 23-32. (in Russian)]
10. Крюков А.И., Гуров А.В., Черкасов Д.С., Теплых Е.А. Перспективы использования бактериофагов в лечении синуситов, вызванных антибиотикорезистентными штаммами бактерий. Медицинский Совет. – 2023. – №13. – С. 297-304. [Kryukov A.I., Gurov A.V., Cherkasov D.S., Teplyh E.A. *Medicinskij Sovet*. Medical Board. – 2023. – N13. – P. 297-304. (in Russian)]
11. Начаров П.В., Кривопапов А.А., Шустова Т.И. Общая характеристика, результаты и перспективы клинического применения бактериофаговой терапии. Медицинский совет. – 2023. – №17(7). – С. 170–175. [Nacharov P.V., Krivopalov A.A., Shustova T.I. *Medicinskij sovet*. Medical Board. – 2023. – N17(7). – P. 170-175. (in Russian)]
12. Никифорова Г.Н., Асриян Г.Г., Гуркова М.М., Артамонова П.С. Фаготерапия при лечении больных респираторной патологией: история, современные аспекты, перспективы. Медицинский Совет. – 2021. – №6. – С. 83-91. [Nikiforova G.N., Asrijan G.G., Gurkova M.M., Artamonova P.S. *Medicinskij Sovet*. Medical Board. – 2021. – N6. – P. 83-91. (in Russian)]
13. Ногин В.Д. Множество и принцип Парето. Учебное пособие. – 2-е издание, исправленное и дополненное. – СПб.: Издательско-полиграфическая ассоциация высших учебных заведений, 2022. – 110 с. [Nogin V.D. *Mnozhestvo i princip Pareto*. Multiplicity and the Pareto principle. *Uchebnoe posobie*. – 2-e izdanie, ispravlennoe i dopolnennoe. – SPb.: Izdatel'sko-poligraficheskaja asociacija vysshih uchebnyh zavedenij, 2022. – 110 p. (in Russian)]
14. ОФС.1.7.1.0002.15 Бактериофаги. Государственная фармакопея Российской Федерации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Т.2. Москва, 2018. – С. 2518-2531. [OFS.1.7.1.0002.15 *Bakteriofagi*. Bacteriophages. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. Ministerstvo zdavoohranenija Rossijskoj Federacii. XIV izd. T.2. Moskva, 2018. – P. 2518-2531. (in Russian)]
15. Певнева А.Г., Калинин М.Е., Методы оптимизации – СПб: Университет ИТМО, 2020 – 64 с. [Pevneva A.G., Kalinkina M.E., *Metody optimizacii*. Optimization methods. – SPb: Universitet ITMO, 2020 – 64 p. (in Russian)]

## Информация об авторах

Ковязина Наталья Анатольевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: natanat.pgfa@gmail.com

Николаева Алевтина Максимовна – доктор биологических наук, профессор кафедры промышленной технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: nikolaeva.alla@gmail.com

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

Поступила 22.04.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 616.276.57.083.1

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.24 EDN: QQVPDA

**ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО И РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПОРОШКА НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ****© Поздняков Д.И., Сергеева Е.О., Юртаева Е.А., Айрапетова А.Ю., Компанцев Д.В., Петрова А.Л.***Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Пятигорск, пр. Калинина, 11**Резюме***Цель.** Экспериментальное подтверждение антимикробной и ранозаживляющей активности нового лекарственного препарата (присыпки).**Методика.** Изучение антимикробной и репаративной активности изучали на пяти образцах присыпки. Образцы с содержанием дексапантенола 5 г, глюкозамина сульфата 10 г, пектина 15 г, крахмала от 70 г (образец 1) и 50, 40, 30 и 20 г соответственно (образцы 2 - 5) и стрептоцида 10, 20, 30 и 50 г (образцы 2-5). Противомикробную активность образцов присыпки изучали *in vitro* методом диффузии в агар, используя метод «колодцев» для установления чувствительности микроорганизмов к препаратам, со статистической обработкой полученных результатов. Модель плоскостной раны у крыс получали путем депилирования кожи на поверхности спины животных после наркотизирования хлоралгидратом (350 мг/кг, внутривенно). Скальпелем проводили рассечение площадью 1,5×1,5 см<sup>2</sup>, после чего лоскут кожи полностью удаляли. В ходе исследования фиксировали изменение линейных размеров раны с точностью до 0,01 см. Размеры определяли при помощи штангенциркуля на 4-й; 8-й; 12-й; 16-й и 20-й день эксперимента. Размеры (площадь) раны выражали в см<sup>2</sup>, со статистической обработкой полученных результатов.**Результаты.** Все исследуемые образцы, содержащие стрептоцид, показали высокую антибактериальную активность разной степени интенсивности. Образцами – лидерами микробиологического исследования явились образцы №3 и №4 с содержанием стрептоцида 20% и 30% соответственно. Повышение содержания стрептоцида до 50% в образце, не приводит к статистически значимым изменениям. Применение анализируемых составов 1-5 способствует повышению скорости регенерации кожи и ускоренному заживлению плоскостной раны у крыс различной степени выраженности. При этом, исследуемые образцы демонстрируют сопоставимый уровень эффективности с препаратом сравнения – порошок «Банеоцин» в периоде наблюдения с 8-го по 16-й день и превосходят его на 20-й день эксперимента. Отмечено, что достоверных отличий между анализируемыми составами 1 - 5 не установлено.**Заключение.** Доказано, что новая лекарственная форма в виде присыпки не уступает препарату Банеоцин, удобна в дозировании и нанесении на рану, эффективна в применении. Эффективность образца 1 сопоставима с образцами, содержащими стрептоцид. Однако, для предупреждения осложнений ран путем возможного инфицирования, в качестве объекта исследования выбран образец, содержащий стрептоцида 10 г, дексапантенола 5 г, глюкозамина 10 г, пектина 15 г, крахмала 60 г. Установленное ранозаживляющее действие и антимикробная активность присыпки, могут служить основой для научных исследований по разработке нового препарата репаративного действия.**Ключевые слова:** глюкозамина сульфат, дексапантенол, стрептоцид, пектин, присыпка, антимикробная активность, регенерирующее действие**STUDY OF ANTIBACTERIAL AND WOUND HEALING EFFECTS OF NEW EXTERNAL PRODUCT (POWDER)****Pozdnyakov D.I., Sergeeva E.O., Yurtaeva E.A., Airapetova A.Yu., Kompantsev D.V., Petrova A.L.***The Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute a branch of the state budgetary educational institution of higher education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kalinina Avenue, 11, Stavropol Territory, 357524, Pyatigorsk, Russia*

### Abstract

**Objective.** Experimental confirmation of the antimicrobial and wound-healing activity of a new drug (powder).

**Methods.** The study of antimicrobial and reparative activity was studied on five samples of a powder containing dexapanthenol 5 g, glucosamine sulfate 10 g, pectin 15 g, starch from 70 g. (Sample 1) and 50, 40, 30 and 20 g, respectively (samples 2-5) and streptocide 10, 20, 30 and 50 g (samples 2-5). The antimicrobial activity of powder samples was studied in vitro by diffusion into agar, using the "well" method to establish the sensitivity of microorganisms to drugs, with statistical processing of the results obtained. A rat planar wound model was obtained by depilating the skin on the back surface of animals after narcotic treatment with chloral hydrate (350 mg/kg, intraperitoneal). The scalpel was dissected with an area of 1,5×1,5 cm<sup>2</sup>, after which the skin flap was completely removed. During the study, a change in the linear dimensions of the wound was recorded with an accuracy of 0.01 cm. The dimensions were determined using a caliper on the 4th; 8th; 12th; Day 16 and 20 of the experiment. The dimensions (area) of the wound were expressed in cm<sup>2</sup>, with statistical processing of the results obtained.

**Results.** All test samples containing streptocide showed high antibacterial activity of varying degrees of intensity. Samples – the leaders of the microbiological study were samples No. 3 and No. 4 with streptocide content of 20%, 30%, respectively. An increase in streptocide content up to 50% in the sample does not lead to statistically significant changes. The use of the analyzed compositions 1-5 contributes to an increase in the rate of skin regeneration and accelerated healing of the planar wound in rats of varying severity. At the same time, the test samples demonstrate a comparable level of efficacy with the reference preparation - Baneocin powder during the observation period from the 8th to the 16th days and exceed it on the 20th day of the experiment. It was noted that there were no significant differences between the analyzed formulations 1-5.

**Conclusions.** It has been proven that the new formulation in the form of a powder is not inferior to the product Baneocin, convenient in dosing and application to the wound, effective in use. The efficacy of sample 1 is comparable to samples containing streptocide. However, to prevent complications of wounds due to possible infection, a sample containing (g) streptocide, dexapanthenol, glucosamine, pectin, starch (10:5:10:15:60) was chosen as the subject of the study. The established wound healing effect and antimicrobial activity of the powder can serve as the basis for scientific research on the development of a new reparative drug.

**Keywords:** glucosamine sulfate, dexapanthenol, streptocide, pectin, powder, antimicrobial activity, regenerating effect

### Введение

Один из важнейших вопросов здоровья общества и здравоохранения, является травматизм населения. Травматизм, наряду с болезнями системы кровообращения и онкологическими заболеваниями является одной из основных медико-социальных проблем в большинстве стран мира. Данные Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) свидетельствуют о высоком уровне заболеваемости и, даже, смертности, вследствие травм среди лиц трудоспособного возраста, что определяет актуальность данной проблемы не только медицинскими, но и социально-экономическими аспектами. Данные последних десятилетий указывают на возрастание уровня травматизма в Российской Федерации, особенно в крупных промышленных центрах [11].

В России ежегодно регистрируется около 13 млн. больных с различными видами травм, ожогов, ушибов, ран, сопровождающихся нарушением строения и целостности тканей и нормального течения физиологических процессов [5]. Помимо этого, показатель степени травматизма возрастает и в результате проведенных военных действий, террористических актов, возникающих природных катаклизмов.

В настоящее время на фармацевтическом рынке существует большое разнообразие лекарственных препаратов, обладающих ранозаживляющим действием. Большинство лекарственных монопрепаратов обладают однонаправленным действием. Некоторые - представляют комплексы с антибиотиками или антисептическими средствами, которые, несомненно, оказывают дезинфицирующее действие, но раздражают повреждённую кожу и замедляют процесс регенерации и рубцевания. Кроме того, резистентность микроорганизмов к антибиотикам, требует применения более высоких доз, что приводит и к большей токсичности. Большинство регенерирующих препаратов, имеющихся на рынке, созданы на липофильной основе, что способствует образованию пленки на пораженном участке, создавая так называемый «парниковый

эффект» и оптимальную среду для развития микроорганизмов [1]. Широко используемые в хирургической практике жидкие лекарственные формы характеризуются отсутствием выраженной осмотической активности, что ограничивает их применение в I фазе раневого процесса [5].

Наиболее редко применяют твердые лекарственные формы (порошки). Хотя, применение лекарственной формы «присыпка» при местном лечении инфекции является весьма целесообразным. Среди всех лекарственных форм ранозаживляющие порошки, обладают такими преимуществами, как высокое сорбционное и антисептическое действие; универсальность состава; простота приготовления; удобство хранения и транспортирования [1, 5]. Следовательно, вопрос разработки и создания новых отечественных, комбинированных препаратов для быстрого заживления ран, имеющих эффективную естественную регенерацию (исключая микробную контаминацию), низкую токсичность, гипоаллергенный состав и высокую ценовую доступность, является своевременным и актуальным.

Использование биodeградируемых полимеров, имеющих полисахаридную природу, открывает возможность и перспективу в создании усовершенствованных лекарственных препаратов для лечения поврежденных кожных поверхностей [1, 10]. Ранее были разработаны составы присыпок и проведены сравнительные фармакологические исследования, которые показали, что сочетание полимеров полисахаридной природы с веществами, проявляющими репаративную активность, способствуют повышению процесса заживления, а, следовательно, снижению расходов на проведение лечения [4]. На основании проведенных исследований Компанцевым Д.В. разработан и запатентован состав присыпки для заживления ран, включающий нетоксичные, индифферентные вещества, не вызывающие аллергических реакций – крахмал, пектин, глюкозамин и D-пантенол. Одним из лекарственных средств витаминов группы В – декспантенол, способствует восстановлению поврежденных тканей и слизистых оболочек, нормализуя клеточный метаболизм и прочность коллагеновых волокон [1, 15].

Глюкозамин – вещество, вырабатываемое хрящевой тканью суставов, является компонентом хондроитина и входит в состав синовиальной жидкости. Глюкозамин, как предшественник синтеза гиалуроновой кислоты, может ускорять заживление ран и улучшать состояние кожи, ран, снижает уровень боли в состоянии покоя, улучшает синтез соединительной ткани [5].

Пектин, благодаря своим доказанным иммуномодулирующим, противовоспалительным, антиоксидантным и ранозаживляющим свойствам, находит применение, как в качестве терапевтического вещества, так и в качестве биоматериала для регенеративной медицины и биомедицинской инженерии [7, 14]. Помимо описания антибактериальных свойств пектина в литературе имеются данные о его взаимодействии с активными веществами препарата, а именно с глюкозамина гидрохлоридом. При помощи квантово-химического моделирования адсорбции, было установлено, что пектин, входящий в состав композиции обладает наибольшей энергией связывания с глюкозамином. Это гарантирует образование устойчивого в процессе хранения комплекса [12].

Основой данной присыпки является крахмал, который выполняя функцию основы для ранозаживляющей присыпки, параллельно усиливает терапевтический эффект [10]. Предварительные исследования показали, что данный состав не обладает антибактериальным действием. Однако, с точки зрения этиологии, инфекции кожи и мягких тканей, являются обычно бактериальными и во многих случаях полимикробными. Поэтому, одним из основных лечебных свойств современных средств, считается антибактериальное (фунгицидное) действие. В связи с этим, встала необходимость добавления антибактериального препарата в состав порошка.

Несмотря на многообразие препаратов антибиотиков, использование их ограничено для местного лечения, ввиду отсутствия рекомендаций для консервативного лечения раневых поверхностей. Кроме того, отмечается рост устойчивости возбудителей по отношению к местным формам антибиотиков (*S. aureus* проявляет резистентность к оксациллину, устойчивость к бета-лактамам препаратам, к аминогликозидам, линкозамидам, фторхинолонам; бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, резистентны к цефалоспорином) [9].

Одним из средств, предназначенных для лечения заболеваний кожи, гнойных ран, инфицированных ожогов и других гнойно-воспалительных процессов мягких тканей, относится стрептоцид. Стрептоцид в виде порошка для наружного применения используется в комплексной терапии как антибактериальное, противомикробное средство, снимает симптомы воспаления при инфицировании поверхностных ран и ожогов. Важно, что формирование резистентности к антимикробным препаратам у микроорганизмов происходит значительно реже, чем к антибиотикам [4, 9]. Поэтому, целесообразным является дополнительное введение стрептоцида в

вышеуказанный состав присыпки с целью обеспечения репаративной и бактерицидной ее активности.

Целью исследования явилось экспериментальное подтверждение антимикробной и ранозаживляющей активности нового лекарственного препарата (присыпки).

## Методика

Для установления оптимальных показателей антимикробной активности и регенерирующего действия, были приготовлены и изучены несколько образцов присыпок с различной концентрацией стрептоцида. В эксперименте использовали образцы порошков, представленные в табл. 1.

Таблица 1. Образцы порошков для установления ранозаживляющей и антибактериальной активности

Субстанции, г	Образец 1	Образец 2	Образец 3	Образец 4	Образец 5
Стрептоцид	-	10,0	20,0	30,0	40,0
Дексапантенол	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Глюкозамина сульфат	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
Пектин	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Крахмал	70,0	60,0	50,0	40,0	30,0

Изучение антимикробной активности исследуемых образцов проводили в соответствии с требованиями ГФ XIV [3] *in vitro* методом диффузии в агар. Определение чувствительности патогенных микроорганизмов к исследуемым образцам определяли, используя метод «колодцев» [4].

Для определения антимикробного действия готовили разведения всех образцов в соотношении 1:10. К 1 г соответствующего порошка добавляли 5 мл диметилсульфоксида (ДМСО) и 5 мл твина-80, в качестве стабилизатора и улучшения диффузии действующих веществ в агар.

В работе использовали следующие клинические штаммы: *Staphylococcus aureus* 31 (выделен из зева); *Staphylococcus epidermidis*, выделенный из гнойной раны; *Proteus mirabilis* II, выделенный из трофической язвы; *Escherichia coli* 19, выделенный из кишечника. Тест-штаммы микроорганизмов любезно предоставлены сотрудниками лаборатории микробиологии по изучению лепры ФГБУ НИИ Минздрава России города Астрахань.

В эксперименте применяли наборы коммерческих реагентов (питательные среды): питательный бульон для культивирования микроорганизмов сухой (ГРМ-бульон) производства ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», Оболенск (ФБУН ГНЦ ПМБ), РУ № ФСР 2007/00002; среда АГВ (ООО «НИЦФ Санкт-Петербург» Россия).

Инокулят тест-штаммов готовили из суточной культуры, выращенной в питательном бульоне. Полученные культуры центрифугировали, отмывали физиологическим раствором и отбирали надосадочную жидкость. Из полученного осадка готовили разведение по шкале мутности 0,5 McFarland ( $1,5 \times 10^8$  КОЕ/мл). Затем чашки Петри, заполненные средой АГВ (агар Гивенталья–Ведьминой, для постановки антибактериальной активности методом дисков) 20 мл на одну чашку, засеивали методом «газона» тампоном, смоченным в растворе тест-культур, подсушивали в термостате в течение 30 минут. Затем сверлом ( $d=6$  мм) проделывали отверстия («колодцы») на расстоянии 2,5 см от центра чашки Петри и на одинаковых расстояниях друг от друга, которые заполняли исследуемыми объектами в объеме 1 мл. После этого исследуемые чашки Петри помещали в термостат при температуре 37°C на 24 часа. По окончании этого срока проводили замеры диаметра зон угнетения роста вокруг исследуемых объектов («колодца», включая сам «колодец»). Каждый высев осуществляли не менее чем в шести повторностях. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «BioStat-2009» (Analist Soft Ins., США) [12].

Изучение ранозаживляющего действия выполнялось на половозрелых 70 крысах-самцах линии *Wistar*, массой тела 200-220 грамм, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Россия, Ленинградская обл.). Перед включением в эксперимент крысы в течение 14 дней содержались в карантинном помещении. На время исследования животные размещались в стандартных макролоновых клетках со свободным доступом к воде и пище. Подстил – древесную

гранулированную фракцию меняли 1 раз в 3 дня. Условия содержания: температура окружающего воздуха  $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ , относительная влажность  $60\pm 5\%$ , при естественной смене суточного цикла (12 часов день/12 часов ночь). Содержание и проводимые с животными манипуляции соответствовали общепринятым нормам экспериментальной этики [8].

Для проведения эксперимента создавали группы животных ( $n=10$ , каждая): А) негативный контроль (НК – животные с патологией, но без лечения); Б) группы животных с патологией, которым наносили: «Банеоцин» (далее Банеоцин); образец 1; образец 2; образец 3; образец 4; образец 5.

Исследуемые образцы 1-5 и препарат сравнения наносили тонким слоем (2 мм) на поверхность раны ежедневно на протяжении 20-ти дней с момента операции. В качестве препарата сравнения выбран порошок для наружного применения «Банеоцин», т.к. описаны данные о высокой клинической эффективности последнего при лечении инфицированных ран [2]

Модель плоскостной раны у крыс получали путем депилирования кожи на поверхности спины животных после наркотизирования хлоралгидратом (350 мг/кг, внутривенно). Скальпелем проводили рассечение площадью  $1,5\times 1,5\text{ см}^2$ , после чего лоскут кожи полностью удаляли. В ходе исследования фиксировали изменение линейных размеров раны с точностью до 0,01 см. Размеры определяли при помощи штангенциркуля на 4-й; 8-й; 12-й; 16-й и 20-й день эксперимента. Размеры (площадь) раны выражали в  $\text{см}^2$ .

Статистическую обработку результатов производили с использованием прикладного программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, США). Среднее значение выражали в виде  $M\pm SEM$ . Методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с пост-обработкой критерием Ньюмена-Кейсла при  $p<0,05$ , проводили сравнение групп средних значений. Нормальность распределения данных оценивали в тесте Шапиро-Уилка, однородность дисперсий в тесте Левена [13].

## Результаты исследования

Результаты антибактериальной активности исследуемых порошков представлены на рисунке 1 и в табл. 2.

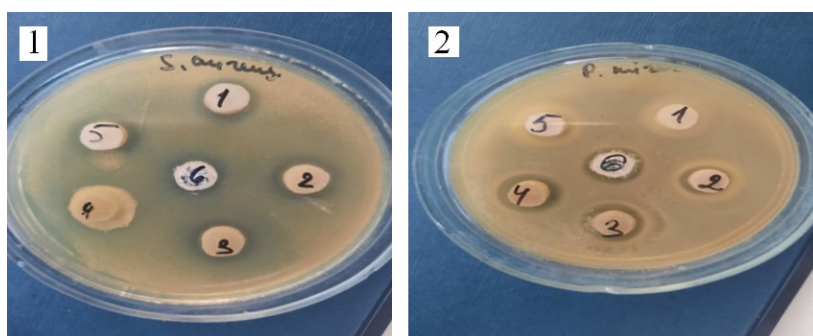


Рис. 1. Результаты изучения антибактериального влияния образцов порошков на *Staphylococcus aureus* 31 (1) и *Proteus mirabilis* II (2)

Таблица 2. Антибактериальная активность исследуемых образцов ( $n=6$ )

Тест-культуры Образец	Размеры зоны задержки роста, мм					
	1	2	3	4	5	6 (стрептоцид)
<i>Staphylococcus aureus</i> 31	-	$14,2\pm 0,6$	$17,2\pm 1,9$	$19,8\pm 0,9$	$14,7\pm 0,40$	$26,7\pm 1,5$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	$13,5\pm 1,2$	$13,7\pm 0,9$	$13,7\pm 0,6$	$12,8\pm 0,60$	$12,5\pm 0,8$
<i>Proteus mirabilis</i> II	-	$13,3\pm 0,7$	$15,5\pm 0,8$	$15,0\pm 0,9$	-	$14,2\pm 0,9$
<i>Escherichia coli</i> 19	-	$17,6\pm 1,1$	$19,5\pm 0,7$	$19,8\pm 0,9$	$16,7\pm 1,3$	$16,8\pm 0,1$



Результаты изменения площади плоскостной раны у крыс на фоне аппликации анализируемых составов и Банеоцина представлены в табл. 3.

Таблица 3. Динамика изменения площади плоскостной раны у крыс на фоне аппликации анализируемых составов и Банеоцина

Группа	День 0	День 4	День 8	День 12	День 16	День 20
НК	2,25±0,06	2,15±0,09	1,9±0,09	1,6±0,1	1,37±0,06	0,7±0,05
Банеоцин	2,25±0,08	1,92±0,09	1,56±0,08#	1,36±0,08#	1,095±0,05#	0,5±0,07#
Образец 1	2,25±0,07	1,94±0,08	1,43±0,06#	1,25±0,08#	1,03±0,1#	0,32±0,07#*
Образец 2	2,25±0,08	1,86±0,06	1,47±0,07#	1,28±0,08#	1,02±0,08#	0,24±0,06#*
Образец 3	2,25±0,09	1,91±0,06	1,49±0,06#	1,29±0,07#	1,04±0,06#	0,26±0,08#*
Образец 4	2,25±0,05	1,83±0,09	1,46±0,05#	1,23±0,07#	1±0,05#	0,27±0,09#*
Образец 5	2,25±0,09	1,8±0,09	1,48±0,08#	1,26±0,07#	1,02±0,07#	0,29±0,06#*

Примечание: # – достоверно относительно НК группы крыс; \* – достоверно относительно животных, получавших Банеоцин

## Обсуждение результатов исследования

Данные, полученные в ходе эксперимента по антибактериальной активности, позволили установить, что образец №1 не оказал антибактериального действия ни на один исследуемый тест-штамм. Зоны задержки роста во всех повторностях была равна нулю. Образец №2 в отношении как грамположительной, так и грамотрицательной биоты показал активность выше средней. Однако, в отношении *Escherichia coli 19* и *Staphylococcus aureus 31* образец №2 был более активным, зона задержки роста более 17 мм и 14 мм соответственно. Образец №3 продемонстрировал высокую антибактериальную активность. Вместе с этим можно отметить, что в отношении *Staphylococcus epidermidis* образец №3 показал худший результат по сравнению с другими используемыми тест-культурами, такими, как *Escherichia coli 19*, где была зарегистрирована зона задержки роста на уровне 19,5 мм. Антибактериальная активность образца №4 в отношении *Staphylococcus aureus 31* и *Escherichia coli 19* была идентичной на уровне 19 мм. Менее выраженную активность образец показал для тест-штаммов *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis II*. Образец №5 уступал в активности образцам 3 и 4, и в целом, был по действию сравним с образцом №2. Однако, не оказал никакого влияния на *Proteus mirabilis II*. В отношении *Escherichia coli 19* образец №5 продемонстрировал более высокую активность, по сравнению с действием на грамположительную биоту. Образец №6 (стрептоцид) оказал высокое антибактериальное действие на тест – штаммы *Staphylococcus aureus 31* и *Escherichia coli*. Размер диаметра зоны угнетения роста *Staphylococcus aureus 31* было наибольшим в этом ряду и равнялось 26 мм. В отношении *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus mirabilis II* наблюдалась менее выраженная активность 12 и 14 мм соответственно [3, 12].

Исследования влияния порошков на заживление экспериментальных плоскостных ран, показало, что применение препарата сравнения – порошка Банеоцин, способствовало повышению скорости заживления плоскостной раны у крыс в сравнении с нелечеными животными, начиная с 8-го дня применения. Так, площадь раны у крыс, которым наносили Банеоцин, была ниже аналогичной у НК группы крыс на 8-й; 12-й; 16-й и 20-й день эксперимента на 17,9%; 15,0%; 20,1%; 28,6% (все показатели  $p<0,05$ ). Применение исследуемых составов 1-5 способствовало достоверному ( $p<0,05$ ) снижению площади раны у крыс в интервале наблюдений 8-й – 16-й день исследования. Так на 20-й день эксперимента, площадь раны у животных, которым наносили анализируемые составы 1-5, была ниже, чем у НК группы животных на 54,3% ( $p<0,05$ ); 65,7% ( $p<0,05$ ); 62,9% ( $p<0,05$ ); 61,4% ( $p<0,05$ ) и 58,6% ( $p<0,05$ ) соответственно и на 37,3%; 52,9%; 49,0%; 47,1% и 43,1% (все показатели  $p<0,05$ ) меньше, чем у животных, получавших Банеоцин. Достоверных отличий в результатах, полученных при использовании образцов 1-5, не установлено.

## Заключение

Все исследуемые образцы показали высокую антибактериальную активность. Образцами-лидерами микробиологического исследования явились образцы №3 и №4 с содержанием стрептоцида 20% и 30% соответственно, хотя, следует отметить, что достоверных отличий в активности образцов не наблюдалось. Повышение содержания стрептоцида до 50% не приводило к статистически значимым изменениям. Применение анализируемых составов 1-5 способствует

повышению скорости регенерации кожи и ускоренному заживлению плоскостной раны у крыс различной степени выраженности. При этом, исследуемые образцы демонстрируют сопоставимый уровень эффективности с препаратом сравнения – порошок «Банеоцин» в периоде наблюдения с 8-го по 16-й день и превосходят его на 20-й день эксперимента. Отмечено, что достоверных отличий между анализируемыми составами 1-5 не установлено. Прогнозируемое и экспериментально обоснованное действие обусловлено комплексом биологически активных соединений присыпки, при этом наиболее предпочтительным можно считать состав 1, т.к. при сопоставимой эффективности в сравнении с другими образцами, он имеет меньше компонентов, что сводит к минимуму риск осложнений и межлекарственного взаимодействия. Однако, учитывая, что на первой стадии ранения важно подавление микрофлоры, а при заживлении ран, возможны рецидивы и осложнения с инфицированием длительно незаживающих ран [4], целесообразно введение в состав присыпки, стрептоцида. Учитывая, что при применении лекарственных препаратов, содержащих стрептоцид, возможно возникновение дерматитов, кожной сыпи и раздражение кожи вокруг ран, представляется возможным остановить свой выбор на образце 2.

Результаты курсового введения образца 2 в экспериментально-терапевтической дозе, показали выраженную репаративную активность в сочетании с антимикробным действием. Представлено, что новая лекарственная форма в виде присыпки не уступает препарату Банеоцин, удобна в дозировании и нанесении на рану, эффективна в применении.

Установленное ранозаживляющее и противомикробное действия присыпки, могут служить основой для научных исследований по разработке нового препарата репаративного действия, что позволяет расширить перечень лекарственных средств, используемых для лечения раневых поверхностей.

## Литература (references)

1. Ароян М.В., Саградян Г.В., Компанцев Д.В. Использование мальтодекстрина для лечения раневых и воспалительных процессов и перспективы создания лекарственных форм на его основе // Фармация и фармакология. – 2015. – №1(8). – С. 23-26. [Aroyan M.V., Sagradyan G.V., Kompancev D.V. *Farmaciya i farmakologiya*. Pharmacy and Pharmacology. – 2015. – N1(8). – P. 23-26. (in Russian)]
2. Буслаев О.А., Ильин И.А., Астапенко И.В. и др. Опыт применения препарата банеоцин в лечении инфицированных ран, ожогов и трофических язв // Бюллетень ВСНЦ СОРАМН. – 2006. – №4(50). – С. 44-46. [Buslaev O.A., Il'in I.A., Astapenko I.V. i dr. *Byulletin VSNC SORAMN*. Bulletin of the VSC SORAMN. – 2006. – N4(50). – P. 44-46. (in Russian)]
3. Государственная фармакопея РФ XIV издания. Минздрав РФ. Москва, 2018. URL: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>. [Gosudarstvennaya farmakopeya RF XIV izdaniya. Minzdrav RF. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition. Ministry of Health of the Russian Federation. URL: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>. Moskva, 2018. (in Russian)]
4. Козлов Р.С., Дехнич А.В. Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 2 / Под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. - Смоленск: МАКМАХ, 2010. – 415 с. [Kozlov R.S., Dekhnich A.V. *Spravochnik po antimikrobnoj terapii*. Vypusk 2. Pod red. R.S. Kozlova, A.V. Dekhnicha. Handbook of antimicrobial therapy. Issue 2 / Edited by R.S. Kozlov, A.V. Dehnich. - Smolensk: MAKMAKH, 2010. – 415 p. (in Russian) ]
5. Компанцев Д.В. Состав и технология получения присыпки ранозаживляющего действия // Патент РФ на изобретение № 2709102. Опубликовано 16.12.2019. Бюллетень №25. [Kompancev D.V. *Sostav i tekhnologiya polucheniya prisypki ranozazhivlyayushchego dejstviya*. Patent of Russian Federation № 2709102. Publication 16.12.2019. Bulletin №25 (in Russian)]
6. Кукес И.В., Поздняков Д.И., Поромов А.А. и др. Сравнительная оценка фармакологической эффективности амброксола и комбинации амброксола с глицирризиновой кислотой на модели пневмонии in vivo // Фармакология и фармакотерапия. – 2023. – №3. – С. 68-78. [Kukes I.V., Pozdnyakov D.I., Poromov A.A. i dr. // *Farmakologiya i farmakoterapiya*. Pharmacology and pharmacotherapy. – 2023. – N3. – P. 68-78. (in Russian)]
7. Лазарева Е.Б., Меньшиков Д.Д. Опыт и перспективы использования пектинов в лечебной практике // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – № 44(2). – С. 37-40. [Lazareva E.B., Menshikov D.D. *Antibiotiki i himioterapiya*. Antibiotics and chemotherapy. – 1999. – N44(2). – P. 37-40. (in Russian)]
8. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1-ая. Москва: Гриф и К., 2012. – 994 с. [Mironov A.N. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennyh sredstv*. CHast' 1-aya. Moskva: Grif i K. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part 1. Moscow, 2012. – 994 p. (in Russian)]

9. Привольнев В.В. Зубарева Н.А., Каракулина Е.В. Местное лечение раневой инфекции:антисептики или антибиотики?// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – Т.19, №2. – 2017. – С. 131-138. [Privol'nev V.V. Zubareva N.A., Karakulina E.V. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – V.19, N2. – 2017. – P. 131-138. (in Russian)]
10. Суворова А.И., Тюкова И.С., Труфанова Е.И. Биоразлагаемые полимерные составы на основе крахмала// Успехи химии. – 2000. – № 69(5). – С. 494-504. [Suvorova A.I., Tyukova I.S., Trufanova E.I. *Uspekhi himii*. Advances in chemistry. – 2000. – №69(5). – P. 494 -504. (in Russian)]
11. Хабриев Р.У., Черкасов С.Н., Егиазарян К.А., Атнаева Л.Ж. Современное состояние проблемы травматизма //Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2017. – Т.25(1). – С. 4-7. [Habriev R.U., SHerkasov S.N., Egiazaryan K.A., Attaeva L.ZH. // *Problemy social'noj gigieny, zdravoohraneniya i istorii mediciny*. Problems of social hygiene, health care and the history of medicine. – 2017. – V.25(1). – P. 4-7. (in Russian)]
12. Хаджиева З.Д., Теунова Е.А.. Изучение антимикробной активности и количественное определение биологически активных веществ в фитопластыре противовоспалительного действия // Научные ведомости. – 2010. – №22(63). – Выпуск 12/2. – С. 52-54. [Hadzhieva Z.D., Teunova E.A. *Nauchnye vedomosti*. Scientific bulletin. - 2010. – N22(63). Release 12/2. – P. 52-54. (in Russian)]
13. Davis J. Medical Statistics // A Textbook for the Health Sciences: Medical Statistics: A Textbook for the Health Sciences. American Statistician - AMER STATIST. – 2008. – P. 346.
14. Košťálová Z., Hromádková Z., Ebringerová A., Polovka M., Michaelsen T., Paulsen B. Pectins as a universal medicine // *Fitoterapia*. – 2020. – V.146, N10. – P. 46-76.
15. Gorski J., Proksch E., Baron J. et al. Dexpanthenol in Wound Healing after Medical and Cosmetic Interventions (Postprocedure Wound Healing) // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2020. – V.138, N13. – P. 2-12.

### Информация об авторах

*Поздняков Дмитрий Игоревич* – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ПМФИ – филиала ФБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. E-mail: rozdniackow.dmitry@yandex.ru

*Сергеева Елена Олеговна* – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии и иммунологии ПМФИ – филиала ФБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. E-mail: maklea@yandex.ru

*Юртаева Екатерина Алексеевна* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры микробиологии и иммунологии ПМФИ – филиала ФБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. E-mail: tyrkova.katerina@yandex

*Айрапетова Ася Юрьевна* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии ПМФИ – филиала ФБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. E-mail: asyapgf@mail.ru

*Компанцев Дмитрий Владиславович* – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой технологии фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии. E-mail: dvkompancev@mail.ru

*Петрова Алла Леонидовна* – соискатель кафедры фармацевтической химии ПМФИ – филиала ФБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. E-mail: alla.petrova.99@mail.ru

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

Поступила 22.04.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 615.322

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3. 25 EDN: RBPWIF

**ИЗУЧЕНИЕ ТРАССРЕДОВОГО ПЕРЕХОДА ПО ЦЕПИ «ПОЧВА – ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ – ВОДНЫЕ ИЗВЛЕЧЕНИЯ» ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ  
© Дьякова Н.А.***Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1**Резюме*

**Цель.** Экспериментальное изучение особенностей транссредового перехода эссенциальных элементов по цепочке «почва - лекарственное растительное сырье - настои и отвары».

**Методика.** В качестве объектов исследования использовали фармакопейные виды лекарственного растительного сырья: листья крапивы двудомной, листья подорожника большого, цветки пижмы обыкновенной, цветки липы сердцевидной, траву пустырника пятилопастного, траву полыни горькой, траву тысячелистника обыкновенного, траву горца птичьего, корни лопуха большого, корни одуванчика лекарственного. Микроэлементный состав образцов изучали масс-спектроскопическим методом после кислотно-микроволнового разложения.

**Результаты.** Изучаемые виды сырья содержат эссенциальные микроэлементы в количестве от 763 мкг/г до 9795 мкг/г. Резко выделяющимся содержанием эссенциальных микроэлементов выделяется настой листьев крапивы двудомной (более 120 мкг/мл), в остальных водных извлечениях показатель варьировал от 9,37 мкг/мл до 25,16 мкг/мл. Во всех исследуемых водных извлечениях отмечено высокое (относительно других элементов) содержание кремния, а также марганца, железа и цинка. Степень перехода различных элементов по цепочке «почва – лекарственное растительное сырье – водные извлечения» сильно варьирует. Сильно накапливаемые лекарственным растительным сырьем элементы переходят из почв в водные экстракты наиболее эффективно.

**Заключение.** Результаты исследования показали богатый микроэлементный состав изучаемого ЛРС, что может быть использовано в медицинской и фармацевтической практике для коррекции физиологических норм содержания элементов в организме человека.

*Ключевые слова:* почва; лекарственное растительное сырье; настои; отвары; эссенциальные микроэлементы

**STUDY OF TRACRADE TRANSITION ALONG THE CHAIN "SOIL - HERBAL MEDICINAL RAW MATERIALS - WATER EXTRACTION" OF ESSENTIAL TRACE ELEMENTS  
Dyakova N.A.***Voronezh State University, 1, University Square, 394006, Voronezh, Russia**Abstract*

**Objective.** An experimental study of the features of the trans-red transition of essential elements along the chain "soil - medicinal plant raw materials - infusions and decoctions".

**Methods.** Pharmacopoeial types of medicinal plant raw materials were used as study objects: dioecious nettle leaves, big plantain leaves, common fir flowers, heart-shaped linden flowers, five-lobed motherwort grass, bitter wormwood grass, common yarrow grass, avian mountain grass, common burdock roots, medicinal dandelion roots. The microelement composition of the samples was studied by mass spectroscopic method after acid-microwave decomposition.

**Results.** The studied raw materials contain essential trace elements in an amount from 763  $\mu\text{g/g}$  to 9795  $\mu\text{g/g}$ . The infusion of dioecious nettle leaves (more than 120  $\mu\text{g/mL}$ ) is released by the sharply emitting content of essential trace elements; in the remaining aqueous extracts, the indicator varied from 9.37  $\mu\text{g/mL}$  to 25.16  $\mu\text{g/mL}$ . In all the studied aqueous extracts, a high (relative to other elements) content of silicon, as well as manganese, iron and zinc was noted. The degree of transition of various elements along the chain "soil - medicinal plant raw materials - aqueous extracts" varies greatly. The elements strongly accumulated by medicinal plant raw materials are transferred from soils to water extracts most efficiently.

**Conclusion.** The results of the study showed a rich macroelement composition of the studied LMS, which can be used in medical and pharmaceutical practice to correct the physiological norms of the content of elements in the human body.

*Keywords:* soil; medicinal plant raw materials; infusions; decoctions; essential trace elements

## Введение

В настоящее время все большее внимание уделяется изучению содержания в лекарственном растительном сырье (ЛРС) не только органических биологически активных веществ органической природы, но и веществ минерального происхождения, оказывающих влияние на ход жизненно важных процессов в организме, принимая участие в различных биохимических реакциях [6, 7]. Причиной многих заболеваний является дефицит биологически значимых элементов и в данном случае лекарственные растения и препараты на их основе можно использовать как источник поступления данных элементов в организм человека, так как в ЛРС они содержатся в оптимальных соотношениях и биодоступной органически связанной [4, 5]. Многие эссенциальные элементы не только оказывают общее суммарное лечебно-профилактическое действие на организм человека совместно с комплексом биологически активных веществ лекарственных растений, но и влияют на биосинтез биологически активных веществ в ЛРС. Они являются компонентами сложной физиологической системы, участвующей в регулировании жизненных функций организма на всех этапах его развития [3].

ЛРС и лекарственные растительные препараты (ЛРП) могут служить важными источниками таких микроэлементов, как железо, медь, цинк, марганец, хром, селен, молибден, кобальт и другие [8, 9, 10]. Особый интерес в этом отношении представляют водные извлечения из ЛРС – отвары и настои – как наиболее доступные и часто используемые в медицинской и фармацевтической практике и народной медицине лекарственные формы, которые в настоящее время недостаточно изучены как дополнительные источники поступления микроэлементов в организм человека [2, 3].

Цель исследования – изучение особенностей транссредового перехода эссенциальных элементов по цепочке «почва - лекарственное растительное сырье - настои и отвары».

## Методика

В качестве объектов исследования использовали фармакопейные виды ЛРС: цветки липы сердцевидной (*Tilia cordata* Mill.), цветки пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.), листья крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.), листья подорожника большого (*Plantago major* L.), траву полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.), траву пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.), траву тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.), траву горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.), корни лопуха большого (*Arctium lappa* L.), корни одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* F.H.Wigg). В исследовании представлены разные виды ЛРС, включающие в себя различные органы или группы органов растений (листья, цветки, трава, корни), от разных форм производящих растений – травянистые и древесные формы растительности. Заготовку лекарственного растительного сырья осуществляли в экологически чистом месте в естественных зарослях в Воронежском государственном природном биосферном заповеднике в Рамонском районе Воронежской области в 2020 году. Изучаемые травы, листья и цветки заготавливали в период цветения производящих растений, корни – в начале осени [1]. Для изучения накопления эссенциальных микроэлементов в ЛРС из почвы проводили отбор проб верхних слоев почв (0-10 см от поверхности).

Из измельченного сырья отбирались образцы для анализа, которые подвергались кислотному разложению смесью кислот с использованием систем микроволновой пробоподготовки. Навеску образца помещали во фторопластовый вкладыш и добавляли 5 мл смеси азотной и плавиковой кислоты. Автоклав с пробой во вкладыше помещали в микроволновую печь и разлагали пробу, используя программу разложения, рекомендованную производителем печи. Растворенную пробу количественно переносили в пробирку объемом 15 мл, троекратно встряхивая вкладыш с крышкой с 1 мл деионизованной воды и перенося каждый смыв в пробирку, довели объем до 10 мл деионизованной водой, закрывали и перемешивали. Автоматическим дозатором со сменным наконечником отбирали аликвотную часть 1 мл и довели до 10 мл 0,5%-ной азотной кислотой, закрывали защитной лабораторной пленкой. Для контроля правильности определения использовался метод добавок. Рабочие стандартные растворы для этого готовили путем смешивания нескольких опорных многоэлементных стандартных растворов для масс-спектрометрии («Perkin-Elmer»), содержащие разные группы элементов [4, 5].

Изготовление отваров из исследуемых корней растений и настоев из остальных видов ЛРС производили по требованиям ОФС.1.4.1.0018.15 «Настои и отвары», соотношение ЛРС и воды очищенной составляло 1:10 [1]. К 1 мл водного извлечения в мерной пробирке приливали 7 мл деионизированной воды, затем 0,5 мл концентрированной азотной кислоты и проба доводили до 10 мл деионизированной водой. Элементный состав почв и ЛРС определяли методом масс-спектрографии с индуктивно связанной плазмой на приборе «ELAN-DRC» («PerkinElmer Life And Analytical Sciences», США) в соответствии с МУК 4.1.1483-03 «Определение содержания химических элементов в диагностируемых биосубстратах, препаратах и биологически активных добавках методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной аргоновой плазмой». Для контроля правильности определения использовался метод добавок. Каждое определение проводили трижды, полученные результаты статистически обрабатывали при доверительной вероятности 0,95.

Степень перехода элементов по цепочке «почва – ЛРС – водные извлечения» рассчитывали как отношение концентрации элемента на каждом предыдущем уровне миграции к последующему [2].

## Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее высокий уровень накопления эссенциальных элементов их изучаемых видов ЛРС отмечен в листьях крапивы двудомной (более 9 мг/г), для остальных видов ЛРС данный показатель составил менее 2,4 мг/г (табл. 1).

Таблица 1. Содержание эссенциальных микроэлементов в образцах ЛРС, мкг/г

Элемент	Цветки пижмы обыкновенной	Цветки липы сердцевидной	Листья подорожника большого	Листья крапивы двудомной	Трава тысячелистника обыкновенного	Трава пустырника пятилопастного	Трава полыни горькой	Трава горца птичьего	Корни лопуха большого	Корни одуванчика лекарственного	Почва
Ванадий (V)	0,54	0,28	1,79	0,54	0,58	0,76	0,25	3,33	3,18	1,16	78
Железо (Fe)	62,8	117,2	713,7	329,6	114,8	192,1	185,0	527,5	508,6	278,2	19100
Кобальт (Co)	0,23	0,19	0,41	0,22	0,21	0,56	0,20	0,83	3,73	4,25	3,3
Кремний (Si)	641	1119	1012	9279	1623	1499	1262	1240	686	2071	347000
Литий (Li)	0,599	0,049	0,628	0,071	1,644	0,284	0,074	0,578	0,929	0,316	8,5
Никель (Ni)	0,98	0,95	1,60	1,68	0,86	1,39	1,09	1,91	2,29	1,03	2,3
Марганец (Mn)	41,5	28,4	49,88	90,76	38,3	60,3	45,67	24,78	28,79	19,7	370
Медь (Cu)	2,25	1,98	3,77	5,83	6,55	6,47	12,54	5,02	8,46	5,25	3,1
Молибден (Mo)	0,37	1,36	1,817	7,696	1,15	0,67	0,925	0,552	0,754	0,21	0,87
Селен (Se)	0,004	0,006	0,16	0,35	0,028	0,030	0,041	0,021	0,32	0,24	8,5
Хром (Cr)	0,17	0,19	2,87	1,49	0,38	0,34	0,59	1,22	3,07	3,29	4,2
Цинк (Zn)	12,8	13,0	18,22	17,52	19,6	27,0	25,27	25,76	32,43	29,5	12
Всего эссенциальных микроэлементов	763	1283	1807	9734	1807	1789	1534	1831	1279	2414	366591
Всего определено элементов	42252	38531	61500	76757	32771	58066	43979	37046	48063	19064	34184

Наибольшее содержание эссенциальных микроэлементов отмечено в настое листьев крапивы двудомной (более 120 мкг/мл или 4,90% от всего элементного комплекса). Для других извлечений содержание эссенциальных микроэлементов составило от 9,37 мкг/мл (в отваре корней одуванчика лекарственного) до 25,16 мкг/мл (в настое травы тысячелистника обыкновенного) (от 0,51% до 1,95% общего элементного комплекса), что значительно меньше доли данных элементов в

исходном ЛРС, что объясняется общей низкой степенью экстракции – от 3,88% (в отваре из корней одуванчика лекарственного) до 14,56% (в настое из цветков пижмы обыкновенной) (табл. 2, 3).

Таблица 2. Содержание эссенциальных микроэлементов в водных извлечениях из ЛРС, мкг/мл

Элемент	Цветки пижмы обыкновенной	Цветки липы сердцевидной	Листья подорожника большого	Листья крапивы двудомной	Трава тысячелистника обыкновенного	Трава пустырника пятилопастного	Трава полыни горькой	Трава горца птичьего	Корни лопуха большого	Корни одуванчика лекарственного
Ванадий (V)	0,012	0,002	0,021	0,004	0,008	0,009	0,003	0,038	0,038	0,007
Железо (Fe)	0,54	0,59	4,45	2,96	0,62	1,15	1,16	3,13	3,03	0,66
Кобальт (Co)	0,0019	0,0009	0,0083	0,0030	0,0023	0,0037	0,0026	0,0115	0,01	0,0049
Кремний (Si)	8,05	9,61	10,42	118,0	22,3	15,62	12,66	12,97	6,87	7,82
Литий (Li)	0,0350	0,0016	0,0190	0,0004	0,0180	0,0080	0,0020	0,0170	0,0290	0,0110
Никель (Ni)	0,026	0,021	0,036	0,056	0,052	0,051	0,061	0,098	0,125	0,063
Марганец (Mn)	1,08	0,29	0,85	1,67	0,65	1,03	0,78	0,42	0,47	0,23
Медь (Cu)	0,12	0,074	0,157	0,047	0,069	0,139	0,317	0,127	0,125	0,062
Молибден (Mo)	0,0014	0,0020	0,0104	0,0096	0,015	0,0036	0,0053	0,0030	0,0043	0,0017
Селен (Se)	0,0002	0,0005	0,0081	0,0104	0,0005	0,0020	0,0038	0,0018	0,0080	0,0170
Хром (Cr)	0,014	0,013	0,143	0,081	0,031	0,026	0,027	0,058	0,073	0,120
Цинк (Zn)	1,23	1,24	1,81	1,37	1,39	1,41	2,46	1,84	0,83	0,37
Всего	11,11	11,85	17,97	124,21	25,16	19,45	17,48	18,71	11,61	9,37

Таблица 3. Доля эссенциальных микроэлементов в общем элементном комплексе водных извлечений из ЛРС, %

Элемент	Цветки пижмы обыкновенной	Цветки липы сердцевидной	Листья подорожника большого	Листья крапивы двудомной	Трава тысячелистника обыкновенного	Трава пустырника пятилопастного	Трава полыни горькой	Трава горца птичьего	Корни лопуха большого	Корни одуванчика лекарственного
Ванадий (V)	0,0008	0,0002	0,0010	0,0002	0,0006	0,0004	0,0002	0,0025	0,0017	0,0008
Железо (Fe)	0,0356	0,0686	0,2119	0,1167	0,0480	0,0531	0,0677	0,2073	0,1334	0,0812
Кобальт (Co)	0,0001	0,0001	0,0004	0,0001	0,0002	0,0002	0,0002	0,0008	0,0004	0,0006
Кремний (Si)	0,5300	1,1181	0,4961	4,6534	1,7260	0,7217	0,7389	0,8588	0,3024	0,9616
Литий (Li)	0,0023	0,0002	0,0009	<0,0001	0,0014	0,0004	0,0001	0,0011	0,0013	0,0014
Никель (Ni)	0,0017	0,0024	0,0017	0,0022	0,0040	0,0024	0,0036	0,0065	0,0055	0,0077
Марганец (Mn)	0,0711	0,0337	0,0405	0,0659	0,0503	0,0476	0,0455	0,0278	0,0207	0,0283
Медь (Cu)	0,0079	0,0086	0,0075	0,0019	0,0053	0,0064	0,0185	0,0084	0,0055	0,0076
Молибден (Mo)	0,0001	0,0002	0,0005	0,0004	0,0012	0,0002	0,0003	0,0002	0,0002	0,0002
Селен (Se)	<0,0001	0,0001	0,0004	0,0004	<0,0001	0,0001	0,0002	0,0001	0,0004	0,0021
Хром (Cr)	0,0009	0,0015	0,0068	0,0032	0,0024	0,0012	0,0016	0,0038	0,0032	0,0148
Цинк (Zn)	0,0810	0,1443	0,0900	0,0540	0,1076	0,0652	0,1669	0,1218	0,0365	0,0455

В исследуемых водных извлечениях отмечено относительно высокое содержание кремния, а также марганца, железа и цинка. Важнейшим источником водорастворимого кремния являются настои листьев крапивы двудомной (118 мкг/мл, или 4,65% элементного комплекса ЛФ), что объясняется, прежде всего, сравнительно высоким содержанием данного неметалла в ЛРС в силу наличия у производящего растения многочисленных полых жгучих волосков, кальцинированных у основания и силицированных на кончике стекловидным кремнием. В остальных водных

экстрактах концентрация кремния варьировала от 6,87 мкг/мл до 22,3 мкг/мл (от 0,30% до 1,72% определенного минерального комплекса). При этом степень экстракции элемента составляла от 3,87% (из корней одуванчика лекарственного) до 13,74% (из травы тысячелистника обыкновенного).

Наибольшее содержание железа выявлено в настое листьев подорожника большого (4,45 мкг/мл), наименьшее – в отваре корней одуванчика лекарственного, что составило от 0,04% до 0,21% относительного элементного комплекса. При этом, экстракцию элемента из ЛРС нельзя назвать эффективной – она варьировала от 2,37% до 8,98%.

Марганец извлекался в настои и отвары более активно – от 10,21% до 26,06%. Наибольшая концентрация металла обнаружена в настое листьев крапивы (1,67 мкг/мл), высокое его содержание (более 1 мкг/мл) отмечено в настоях цветков пижмы обыкновенной и травы пустырника пятилопастного, минимальное – в отваре корней одуванчика лекарственного (0,23 мкг/мл), что относительно общего элементного комплекса исследуемых ЛФ составило 0,02-0,07%.

Цинк хорошо экстрагировался из надземных частей растений (степень извлечения 52,23-99,34%, абсолютное содержание варьировало от 1,23 мкг/мл до 2,46 мкг/мл, относительная концентрация в элементном комплексе – от 0,05% до 0,17%), гораздо меньше – из исследуемых корней (при степени экстракции 12,54-25,52% концентрация металла в отваре составила 0,37 мкг/мл – 0,83 мкг/мл, то есть около 0,04% минерального профиля извлечений).

Сходные с цинком особенности перехода в водные извлечения отмечены для хрома, степень экстракции которого в отвары исследуемых корней составила 23,93-36,47%, что позволило создать концентрацию элемента в ЛФ на уровне 0,07-0,12 мкг/мл (0,004-0,015% всего определенного минерального комплекса). Эффективность экстракции хрома в настое надземных частей растений значительно выше – 45,01-82,35%, при этом абсолютная и относительная его концентрация ниже, чем в отварах (0,01-0,11 мкг/мл и 0,001-0,007% соответственно).

Кобальт также лучше извлекается из трав, цветков и листьев (степень перехода – от 4,58% до 20,33%), хуже элемент переходит в отвары корней (1,15-2,69%). При этом концентрации кобальта очень низки – от 0,0009 мкг/мл до 0,0115 мкг/мл, что составляет 0,0001-0,0008% элементного состава изучаемых ЛФ.

Степень перехода меди в водные извлечения составила 8,06-53,33%, а ее наибольшая концентрация отмечена в настое травы полыни горькой (0,317 мкг/мл или 0,02% элементного комплекса ЛРС). В остальных водных экстрактах содержание меди варьировало от 0,05 мкг/мл до 0,16 мкг/мл, что составляет менее 0,01% от их общего элементного состава (табл. 4).

Таблица 4. Степень экстракции эссенциальных микроэлементов из ЛРС в водное извлечение, %

Элемент	Цветки пижмы обыкновенной	Цветки липы сердцевидной	Листья подорожника большого	Листья крапивы двудомной	Трава тысячелистника обыкновенного	Трава пустырника пятилопастного	Трава полыни горькой	Трава горца птичьего	Корни лопуха большого	Корни одуванчика лекарственного
Ванадий (V)	22,22	7,50	11,58	7,96	14,31	11,75	11,52	11,46	12,08	5,86
Железо (Fe)	8,60	5,03	6,23	8,98	5,40	6,00	6,25	5,93	5,96	2,37
Кобальт (Co)	8,65	4,58	20,33	13,50	10,95	6,59	12,76	13,83	2,69	1,15
Кремний (Si)	12,56	8,59	10,29	12,72	13,74	10,42	10,03	10,46	10,00	3,78
Литий (Li)	58,43	32,65	31,05	5,07	10,95	26,50	26,15	29,21	30,93	34,81
Никель (Ni)	26,53	22,11	22,52	33,33	60,47	36,82	56,26	51,15	54,37	61,17
Марганец (Mn)	26,02	10,21	17,14	18,40	16,97	17,06	17,12	16,77	16,43	11,68
Медь (Cu)	53,33	37,37	41,74	8,06	10,53	21,43	25,24	25,34	14,82	11,81
Молибден (Mo)	3,78	1,49	5,70	1,25	13,04	5,41	5,70	5,43	5,73	8,10
Селен (Se)	45,00	83,33	50,55	29,71	17,86	67,43	93,66	86,33	24,91	70,83
Хром (Cr)	82,35	68,42	29,95	54,36	81,58	75,49	45,01	47,24	23,93	36,47
Цинк (Zn)	96,09	95,38	99,34	78,20	70,92	52,23	95,13	71,40	25,52	12,54
Всего	14,56	9,23	9,94	12,76	13,92	10,88	11,65	10,22	9,08	3,88



Относительно высокая эффективность перехода в водные извлечения отмечена для никеля и селена (от 22,11% до 61,17% и от 24,91% до 93,66% соответственно). Концентрация никеля в настоях и отварах варьировала от 0,021 мкг/мл до 0,125 мкг/мл, а селена – от 0,0002 мкг/мл до 0,017 мг/кг, что составляло соответственно тысячные и десятитысячные доли процентов от определенно элементного комплекса. Содержание остальных эссенциальных микроэлементов являлось невысоким как в ЛРС, так и в водных извлечениях. Так, концентрация лития варьировала от 0,0004 мкг/мл до 0,035 мкг/мл (при степени экстракции от 5,07% до 58,43%), ванадия – от 0,002 до 0,021 мкг/мл (эффективность перехода в ЛФ – от 7,50% до 22,22%), молибдена – от 0,001 мкг/мл до 0,015 мкг/мл (эффективность экстракции от 1,25% до 13,04%). Их содержание в общем элементном комплексе не превышало 0,01%.

Исследование степени перехода определяемых элементов по цепочке «почва – ЛРС – водные извлечения» показало, что степень перехода различных элементов по изучаемой цепочке сильно варьирует (таблица 5). Сильно накапливаемые ЛРС элементы по классификации А.И. Перельмана, переходят из почв в водные экстракты наиболее эффективно. Наибольшей была степень перехода цинка - варьировала от 30,83% (в отвар корней одуванчика лекарственного) до 238,18% (в настое травы полыни горькой). Элементы, отнесенные в изучаемом ЛРС к группе среднего захвата ЛРС, также достаточно эффективно переходили по цепочке «почва – ЛРС - водные извлечения». Степень перехода меди в трассредовой цепи варьировала от 15,16% (настой листьев крапивы двудомной) до 102,10% (настой травы пустырника пятилопастного), никеля – от 9,13% (в настое цветков липы сердцевидной) до 54,13% в (в отваре корней лопуха), хрома – от 3,10% (в ЛРП липы сердцевидной) до 28,57% (в ЛРП корней одуванчика лекарственного), молибдена – от 1,61% (настой цветков липы сердцевидной) до 17,24% (настой травы тысячелистника обыкновенного), марганца – от 0,78% (ЛФ липы сердцевидной) до 4,51% (ЛФ крапивы двудомной), лития – от 0,04% (настой листьев крапивы двудомной) до 4,12% (настой цветков пижмы обыкновенной). У других эссенциальных микроэлементов степень перехода в цепи «почва - ЛРС - водные извлечения» была ниже и варьировала для кобальта в диапазоне 0,26%-3,48%, для селена – 0,02%-2,00%, для ванадия 0,03%-0,49%, для кремния – 0,02%-0,34%, для железа – 0,03%-0,16%.

Таблица 5. Степень перехода эссенциальных микроэлементов в цепочке «почва - ЛРС - водное извлечение», %

Элемент	Цветки пижмы обыкновенной	Цветки липы сердцевидной	Листья подорожника большого	Листья крапивы двудомной	Трава тысячелистника обыкновенного	Трава пустырника пятилопастного	Трава полыни горькой	Трава горца птичьего	Корни лопуха большого	Корни одуванчика лекарственного
Ванадий (V)	0,15	0,03	0,27	0,06	0,11	0,11	0,04	0,49	0,49	0,09
Железо (Fe)	0,03	0,03	0,23	0,15	0,03	0,06	0,06	0,16	0,16	0,03
Кобальт (Co)	0,60	0,26	2,53	0,90	0,70	1,12	0,77	3,48	3,04	1,48
Кремний (Si)	0,02	0,03	0,03	0,34	0,06	0,05	0,04	0,04	0,02	0,02
Литий (Li)	4,12	0,19	2,29	0,04	2,12	0,89	0,23	1,99	3,38	1,29
Никель (Ni)	11,30	9,13	15,67	24,35	22,61	22,25	26,66	42,48	54,13	27,39
Марганец (Mn)	2,92	0,78	2,31	4,51	1,76	2,78	2,11	1,12	1,28	0,62
Медь (Cu)	38,71	23,87	50,76	15,16	22,26	44,73	102,10	41,03	40,43	20,00
Молибден (Mo)	1,61	2,33	11,91	11,03	17,24	4,16	6,06	3,44	4,97	1,95
Селен (Se)	0,02	0,06	0,95	1,22	0,06	0,24	0,45	0,21	0,94	2,00
Хром (Cr)	3,33	3,10	20,47	19,29	7,38	6,11	6,32	13,72	17,49	28,57
Цинк (Zn)	102,50	103,33	158,26	114,17	115,83	117,52	238,18	153,26	68,97	30,83

## Заключение

Таким образом, изучен трассредовой переход эссенциальных микроэлементов по цепочке «почва – ЛРС – водные извлечения». Изучаемые виды сырья содержат эссенциальные микроэлементы в количестве от 763 мкг/г до 9795 мкг/г. Резко выделяющимся содержанием эссенциальных микроэлементов выделяется настой листьев крапивы двудомной (более 120 мкг/мл), в остальных водных извлечениях показатель варьировал от 9,37 мкг/мл до 25,16 мкг/мл. Во всех исследуемых

водных извлечений отмечено высокое (относительно других элементов) содержание кремния, а также марганца, железа и цинка. Степень перехода различных элементов по цепочке «почва - ЛРС - водные извлечения» сильно варьирует. Сильно накапливаемые ЛРС элементы переходят из почв в водные экстракты наиболее эффективно. Результаты исследования показали богатый микроэлементный состав изучаемого ЛРС, что может быть использовано в медицинской и фармацевтической практике для коррекции физиологических норм содержания элементов в организме человека.

## Литература (references)

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. Издание XIV. Том 4. – М.: ФЭМБ, 2018. – 1883 с. [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. Izdanie XIV, Tom 4. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. Edition XIV. V. 4. Moscow: FEMB, 2018. – 1883 p. (in Russian)*]
2. Гравель И.В., Иващенко Н.В., Самылина И.А. Микроэлементный состав спазмолитического сбора и его компонентов // Фармация. – 2011. – №1. – С. 9-11. [Gravel' I.V., Ivashchenko N.V., Samylina I.A. *Farmaciya. Pharmacy.* – 2011. – N1. – P. 9-11. (in Russian)]
3. Гравель И.В., Нгуен Т.Н.К., Алексеева Н.А., Тарасенко О.А. Изучение минерального состава сырья и водных извлечений двух видов мяты // Фармация. – 2013. – №3. – С. 24-27. [Gravel' I.V., Nguen T.N.K., Alekseeva N.A., Tarasenko O.A. *Farmaciya. Pharmacy.* – 2013. – N3. – P. 24-27. (in Russian)]
4. 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.21, N1. – P. 175-180. (in Russian)]
5. Дьякова Н.А. Изучение минерального комплекса корней одуванчика лекарственного // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №2. – С. 171-186. [D'yakova N.A. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy.* – 2022. – V.21, N2. – P. 171-176. (in Russian)]
6. 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)]
7. 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)]
8. Hill C. H., Matrone G. Chemical parameters in the study of in vivo and in vitro interactions of transition elements // Federation Proceedings. – 1970. – N29(4). – P. 1474-1481.
9. Li J., Assmann S.M. Mass Spectrometry. An Essential Tool in Proteome Analysis // Plant Physiology. – 2000. – N123(3). – P. 807-810.
10. Wada O., Yanagisawa H. Trace elements, with special reference to the usefulness and safety of zinc // Medicine and Drug Journal. – 1997. – N33(12). – P. 126-134.

## Информация об авторах

Дьякова Нина Алексеевна – доктор фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: Ninochka\_V89@mail.ru

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

Поступила 15.06.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 615.322, 581.192

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3. 26 EDN: RKJTVV

**ИЗУЧЕНИЕ МИНЕРАЛЬНОГО И АМИНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ЛИСТЬЕВ ЕЖЕВИКИ СИЗОЙ (RUBUS CAESIUS L.)**

© Ильина М.Б., Сергунова Е.В.

*Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.**Резюме*

**Цель.** Проведение качественного и количественного анализа аминокислотного и элементного состава листьев ежевики сизой (*R. caesius* L.).

**Методика.** Объектами исследования являлись листья ежевики сизой (*Rubus caesius* L.), собранные на территории Московской области в августе 2022 г. Обнаружение аминокислот проводилось методами тонкослойной хроматографии и капиллярного электрофореза. Для изучения минерального состава использовалась атомно-адсорбционная спектроскопия после минерализации сырья.

**Результаты.** В листьях ежевики сизой идентифицировано 16 аминокислот, среди которых незаменимые аргинин, валин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин и фенилаланин, и заменимые аланин, глицин, пролин, серин, тирозин, глутамин. Преобладающими аминокислотами в листьях являются пролин (1,31%), аргинин (1,05%) и лейцин (1,03%). Суммарное содержание аминокислот в сырье составило 6,03%. В листьях ежевики сизой обнаружено 8 элементов, среди которых присутствуют микроэлементы (Fe, Mn, Zn, Cu, Cr), регулирующие работу органов и систем организма человека. Содержание тяжелых металлов и мышьяка не превышало допустимых значений.

**Заключение.** Листья ежевики сизой являются перспективными для использования в качестве лекарственного растительного сырья – источника аминокислот и минералов.

*Ключевые слова.* Ежевика сизая, *Rubus caesius*, листья, аминокислоты, элементный состав, капиллярный электрофорез, атомно-адсорбционная спектроскопия

**TUDY OF THE MINERAL AND AMINO ACID COMPOSITION OF THE LEAVES OF THE EUROPEAN DEWBERRY (RUBUS CAESIUS L.)**

Ilina M.B., Sergunova E.V.

*The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov Univesity), 8-2, Trubetskaya St., 119992, Moscow, Russia**Abstract*

**Objective.** To conduct a qualitative and quantitative analysis of the amino acid and elemental composition of the leaves of the European dewberry.

**Methods.** The objects of the study were the leaves of the European dewberry (*Rubus caesius* L.) collected on the territory of the Moscow region. The detection of amino acids was carried out by thin-layer chromatography and capillary electrophoresis. Atomic adsorption spectroscopy was used to study the mineral composition after mineralization of raw materials.

**Results.** As a result of the study, 16 amino acids have been identified in the leaves of the European dewberry, including essential arginine, valine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, threonine, phenylalanine and nonessential alanine, glycine, proline, serine, tyrosine, glutamine. The predominant amino acids in the leaves are proline (1.31%), arginine (1.05%) and leucine (1.03%). The total content of amino acids in the raw material was 6.03%. 8 elements were found in the leaves of the European dewberry, among which there are trace elements (Fe, Mn, Zn, Cu, Cr) that regulate the work of organs and systems of the human body. The content of heavy metals and arsenic did not exceed the permissible values.

**Conclusion.** The leaves of the European dewberry are promising for use as medicinal plant raw materials – a source of amino acids and minerals.

**Keywords:** European dewberry, *Rubus caesius*, amino acids, elemental composition, capillary electrophoresis, atomic adsorption spectroscopy

## Введение

Ежевика – группа культивируемых и дикорастущих растений, составляющих подрод *Rubus* рода *Rubus* семейства розоцветные (*Rosaceae*). Таксон «Ежевика» включает в себя множество видов, имеющих как схожие признаки анатомического описания, так и индивидуальные для конкретного вида отличия. В общем, подрод *Rubus* объединяет кустарники с прямостоячими или стелющимися побегами, покрытыми шипами, имеющие сложные листья с 3-5(7) листочками, правильные пятичленные цветки белого или розоватого оттенка, сочные синие, фиолетовые или черные плоды – многокостянки [5, 10].

Помимо широкого применения в пищевой промышленности, ежевика интересна в качестве источника лекарственного растительного сырья за счёт содержания различных групп биологически активных веществ (БАВ). Так, например, и плоды и листья ежевики богаты соединениями фенольной природы, среди которых флавоноиды, танины, фенольные кислоты [7, 17, 18]. Плоды являются источником витаминов, жирных и органических кислот [7].

Изучена и описана антиоксидантная активность ежевики, обусловленная фенольными соединениями и аскорбиновой кислотой [7, 13, 17], противовоспалительная [11, 20] и противоопухолевая активность [11], имеются данные о гипогликемической активности листьев ежевики [19]. Одним из наиболее распространенных видов ежевики является ежевика сизая (*Rubus caesius* L.) – дикорастущий кустарник с побегами до 1,5 м в длину, с тройчатыми листьями и заметным отличительным сизым налётом на плодах и стеблях. Произрастает ежевика сизая вдоль рек, в оврагах, по опушкам на территории Европы, Средней и Малой Азии, на Кавказе, в Крыму. В силу своей доступности для заготовки сырья, данный вид интересен для глубокого изучения и рассмотрения с точки зрения медицинского применения.

Среди различных групп БАВ важное значение как для растений, так и для организма человека и животных имеют аминокислоты, так как они являются строительным материалом для клетки и организма в целом. Из выявленных 300 аминокислот в природе 20 являются протеиногенными – составными единицами белков живых организмов [1].

По биологической ценности аминокислоты делятся на две группы: 1) Незаменимые, синтез которых в организме невозможен. Среди них: аргинин, валин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин. 2) Заменимые – синтезируются в организме, поступление их с пищей не обязательно. Такими аминокислотами являются аланин, аспарагин, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота, глутамин, глицин, пролин, серин, тирозин, цистеин.

Помимо участия в синтезе белков, аминокислоты играют также роль в обеспечении здоровья нервной системы, мышечной ткани, в выработке гормонов и проч. Живые организмы постоянно находятся в непосредственном контакте с окружающей средой и получают из нее химические элементы, которые накапливаются в тканях и имеют немалое значение для обеспечения нормального метаболизма, являясь, например, составляющей частью многих ферментов (табл. 1).

Одним из источников химических элементов является лекарственное растительное сырьё (ЛРС). Элементный состав сырья представлен макро- и микроэлементами. К первой группе относятся калий, натрий, магний, кальций. Микроэлементы содержатся в малых количествах, среди них такие элементы, как железо, цинк, марганец, медь, хром и т.д. [2, 4]. Среди минералов, несущих пользу для организма человека, имеется ряд элементов, превышенное количество которых способно нанести вред здоровью.

Для оценки безопасности ЛРС необходимо определение содержания таких элементов, которыми являются тяжелые металлы и мышьяк. Согласно ОФС.1.5.3.0009.15 ГФ РФ XIV для лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов имеется предельное допустимое содержание тяжелых металлов и мышьяка, указанное в табл. 2.

Таблица 1. Роль некоторых минеральных элементов в организме человека

Элемент	Функции
Кальций (Ca)	Отвечает за возбудимость нервных и мышечных клеток и высвобождение нейромедиаторов; активизирует процесс свертываемости крови
Магний (Mg)	В растительной клетке является составной частью хлорофилла. В животном организме участвует в синтезе и обмене белков, в митохондриальных процессах; расслабляет гладкую мускулатуру; снижает артериальное давление; угнетает агрегацию тромбоцитов
Натрий (Na)	Поддерживают постоянство внеклеточной жидкости, возбудимость клеточных мембран, осмотическую концентрацию крови, кислотно-щелочной баланс, а также участвуют в активации многих ферментов.
Калий (K)	
Железо (Fe)	Входит в состав гемоглобина, окислительно-восстановительных ферментов; регулирует метаболизм витаминов группы В,
Цинк (Zn)	Кофактор многих ферментов, необходимых для нормального протекания биохимических процессов; участвует в процессе деления клеток, формировании Т-клеточного иммунитета; необходим для роста волос, ногтей, регенерации кожи.
Медь (Cu)	Играет роль в трансформации ряда гормонов: адреналина, норадреналина, дофамина, серотонина; участвует в антиоксидантной защите клеток.
Марганец (Mn)	Принимает участие в обмене углеводов, аминокислот и холестерина; необходим для нормальной секреции инсулина.

Таблица 2. Предельное допустимое содержание тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах

Элемент	Предельное содержание, мг/кг
Свинец (Pb)	6,0
Кадмий (Cd)	1,0
Ртуть (Hg)	0,1
Мышьяк (As)	0,5

Изучение качественного и количественного состава аминокислот, анализ содержания макро-и микроэлементов в листьях ежевики сизой являлось целью данного исследования.

## Методика

Объектами исследования являлись листья ежевики сизой, собранные в период максимально полного развития производящего растения, в августе 2022 г., на территории Московской области. Сырьё подвергалось воздушно-теневого сушке в течение 10-14 дней. Влажность сырья составила 12,5%. Качественный состав и количественное определение минеральных веществ в листьях ежевики сизой проводили методом атомно-адсорбционной спектроскопии на спектрометре «Квант-з». Подготовка проб проводилась сухой и мокрой минерализацией.

Сухая минерализация. В фарфоровую чашку, предварительно промытую горячим раствором азотной кислоты и затем водой дистиллированной, помещали точную навеску сырья (около 2,0 г.). Навеску средней пробы замачивали в 96% этиловом спирте из расчета 5 мл спирта на 1 г сырья. Чашки (тигли) с навеской, накрывали часовым стеклом и выдерживали при комнатной температуре в течение 12-48 ч. Чашки переносили на электроплитку, осторожно высушивали и, постепенно увеличивая нагрев, выдерживали на плитке до начала обугливания. Чашки с высушенными пробами помещали в холодную электропечь. Минерализацию проб проводили постепенно, повышая температуру электропечи на 50°C через каждые 30 мин. и доводя ее до 450°C – продолжали минерализацию при этих условиях до получения серой золы. Чашу с золой вынимали из электропечи, охлаждали до комнатной температуры и серую золу смачивали водой и 1 мл раствора азотной кислоты (1:1). Затем кислоту досуха выпаривали на электроплитке со слабым нагревом и снова помещали чашу с пробой в электропечь, постепенно доводя температуру до 300°C, и выдерживали 30 мин. Минерализацию считали законченной, когда зола стала белого или слегка окрашенного цвета, без обугленных частиц (при наличии обугленных частиц повторяли обработку золы раствором азотной кислоты или водой, снова доозоляли). Полученную золу растворяли при нагревании в азотной кислоте (1:1) из расчета 1-5 мл кислоты на навеску в

зависимости от зольности продукта. Раствор выпаривали досуха. Сухой остаток растворяли в 1%-ной азотной до объема 15-20 мл [6].

Мокрая минерализация. Точную навеску сырья (2,0 г) помещали в колбу Кьельдаля, добавляли 15 мл воды, перемешивали. В колбу с пробой вносили азотную кислоту из расчета 10 мл на каждые 5 г сырья и выдерживали не менее 15 мин. Затем в колбу вносили 2-3 стеклянных шарика для равномерности кипения, закрывали грушевидной пробкой и нагревали на электроплитке слабо, затем сильнее, упаривая содержимое колбы до объема 3-5 мл. Колбу охлаждали, вносили 10 мл азотной кислоты, содержимое упаривали до объема 5 мл, после чего охлаждали. Эту процедуру повторяли еще 2 раза. В колбу вносили 10 мл азотной кислоты, 2 мл серной кислоты, 2 мл перекиси водорода из расчета на каждые 5 г сырья. Содержимое колбы упаривали до объема 5 мл, не допуская образования коричневой окраски жидкости. При появлении коричневой окраски нагревание прекращали. Колбу охлаждали до комнатной температуры, добавляли 5 мл азотной кислоты и 2 мл перекиси водорода и снова нагревали до появления белых паров серного ангидрида. Минерализацию считали законченной, если раствор после охлаждения остается бесцветным. Для удаления остатков кислот в охлажденную колбу добавляли 10 мл воды и кипятили 10 мин с момента выделения белых паров, затем охлаждали. Добавление воды и нагревание повторяли еще 2 раза [6].

Обнаружение аминокислот проводилось методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) в следующих условиях [9]: Пробоподготовка: 2,5 г сырья (точная навеска), помещали в коническую колбу на 100 мл, добавляли 50 мл воды, нагревали на водяной бане в течение 30 мин.; Пластика: «Sorbfil» ПТСХ-АФ-А (10×15 см) Подвижная фаза: н-бутанол: кислота уксусная ледяная: вода (4:1:1); Детектор: 1% -раствор нингидрина спиртовой

Качественный и количественный анализ свободных и связанных аминокислот в листьях ежевики сизой определяли методом капиллярного электрофореза на аппарате «Капель – 105М» («Люмэкс», Санкт-Петербург, Россия). Для проведения пробоподготовки и подбора оптимальных условий методики руководствовались ГОСТ Р 52347-2005 «Комбикорма, комбикормовое сырье. Определение содержания лизина, метионина, треонина, цистина и триптофана методом капиллярного электрофореза» и практическим руководством по использованию систем капиллярного электрофореза «Капель» [3].

Навеску сырья (1,0 г) подвергали гидролизу раствором кислоты хлористоводородной 6 М в течение 16-18 часов при температуре  $110 \pm 5^\circ\text{C}$ . Полное разделение протеиногенных аминокислот достигалось получением фенилизотиокарбамильных производных.

Условия эксперимента: 1) Капилляр – Лэфф. / Лобц. = 65/75 см, ID = 50 мкм, 2) Буфер – фосфатный 30мМ,  $\beta$ -циклодекстрин 4 мМ (рН 7,4), 3) Напряжение – +25кВ, 4) Ввод пробы – 150 мбар×с, 5) Температура –  $30^\circ\text{C}$ , 6) Детектирование – УФ при длине волны 254 нм.

## Результаты исследования

В результате исследования была получена хроматограмма ТСХ анализа аминокислот, схема которой указана на рисунке 1, и электрофореграмма, полученная в ходе изучения аминокислотного состава методом капиллярного электрофореза (рис. 2).

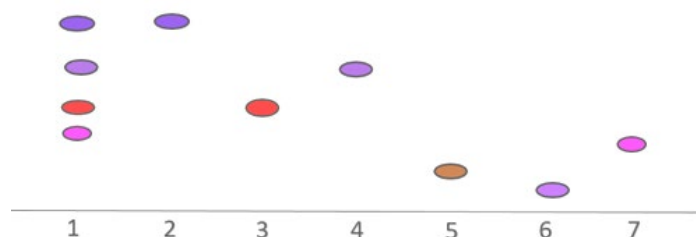


Рис. 8. Схема хроматограммы аминокислот в листьях ежевики сизой (*R.caesius* L.) 1 – извлечение из сырья, 2 – РСО  $\beta$ -Аланина ( $R_f=0,42$ ), 3 – РСО L-Треонина ( $R_f=0,35$ ), 4 – РСО L-Глутамина ( $R_f=0,40$ ), 5 – РСО L-Пролина ( $R_f=0,28$ ), 6 – РСО L-Аспарагина ( $R_f=0,16$ ), 7 – РСО Глицина ( $R_f=0,33$ )

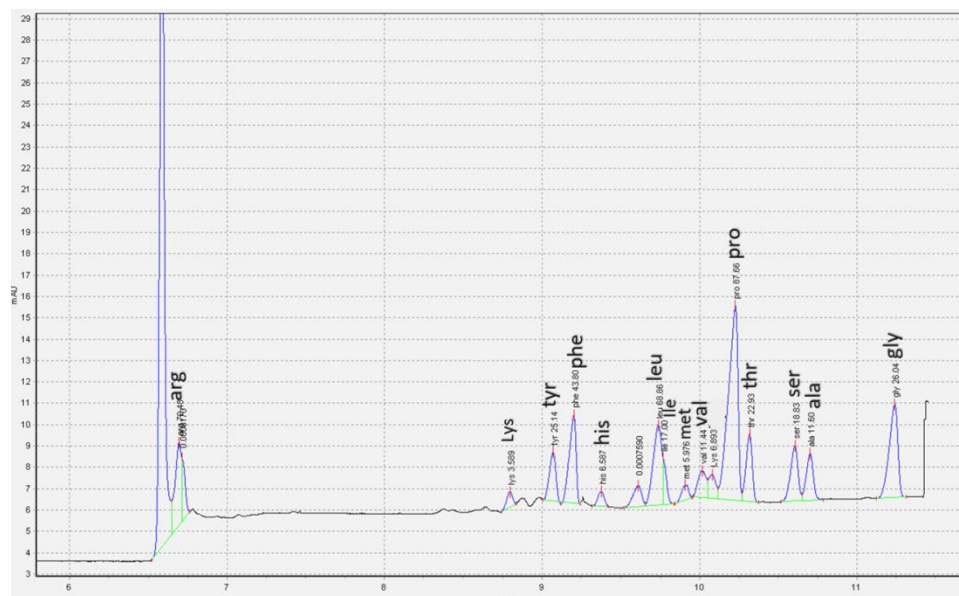


Рис. 2. Электрофореграмма аминокислот в листьях ежевики сизой (*R.caesius L.*)

На электрофореграмме отсутствует аминокислота глутамин (время выхода более чем 11,5 мин.), однако её присутствие в сырье было доказано методом ТСХ. Количественное содержание найденных аминокислот представлено в табл. 3.

Таблица 3. Содержание заменимых и незаменимых аминокислот в листья ежевики сизой ( $n=3$ ,  $f=2$ ,  $P=95\%$ ,  $T(f, P) = 4,302$ )

Наименование	Содержание, %
Аргинин (Arg)	1,05±0,02
Лизин (Lys)	0,05±0,01
Тирозин (Tyr)	0,37±0,02
Фенилаланин (Phe)	0,65±0,04
Гистидин (His)	0,10±0,02
Лейцин (Leu)	1,03±0,04
Изолейцин (Ile)	0,25±0,01
Метионин (Met)	0,09±0,02
Валин (Val)	0,17±0,02
Пролин (Pro)	1,31±0,04
Треонин (Thr)	0,34±0,05
Серин (Ser)	0,28±0,02
Аланин (Ala)	0,17±0,02
Глицин (Gly)	0,39±0,04

Для оценки безопасности сырья было определено содержания свинца, кадмия, ртути и мышьяка в листьях ежевики сизой. Результаты проведенного анализа с указанием метода минерализации представлены в табл. 4.

Таблица 4. Результаты определения содержания тяжелых металлов и мышьяка в листьях ежевики сизой ( $n = 3$ ,  $f = 2$ ,  $P = 95\%$ ,  $T(f, P) = 4,302$ ).

Элемент	Содержание, мг/кг	Тип минерализации
Свинец (Pb)	0,081±0,016	Сухая
Кадмий (Cd)	0,058±0,012	Сухая
Ртуть (Hg)	0,0046±0,0009	Мокрая
Мышьяк (As)	0,265±0,053	Сухая

Следующем этапе исследования являлось изучение состава макро- и микроэлементов в сырье и их количественное содержание (табл. 5-6).

Таблица 5. Содержание макроэлементов в листьях ежевики сизой (n=3, f=2, P=95 %, T (f, P)=4,302)

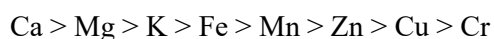
Элемент	Содержание, мг/г	Содержание, %	Тип минерализации
Кальций (Ca)	27,96±2,80	2,80	сухая
Магний (Mg)	19,66±1,97	1,97	
Калий (K)	4,36±0,87	0,44	мокрая
	2,43±0,49	0,24	сухая

Таблица 6. Содержание микроэлементов в листьях ежевики сизой (n=3, f=2, P=95%, T (f, P)=4,302)

Элемент	Содержание, мг/кг	Содержание, %	Тип минерализации
Железо (Fe)	220,16±44,03	0,022	мокрая
	159,10±31,82	0,016	сухая
Марганец (Mn)	120,08±24,02	0,012	мокрая
	146,33±29,27	0,015	сухая
Медь (Cu)	50,76±10,15	0,0051	мокрая
	18,58±3,72	0,0019	сухая
Цинк (Zn)	34,78±6,96	0,0035	мокрая
	120,85±24,17	0,012	сухая
Хром (Cr)	2,38±0,48	0,00024	мокрая
	5,06±1,01	0,00051	сухая

### Обсуждение результатов исследования

В результате ТСХ анализа на пластинке были обнаружены красно-фиолетовые пятна, свидетельствующие о наличии в листьях ежевики сизой таких аминокислот, как β-аланин, L-глутамин, глицин и незаменимая аминокислота L-треонин. На основании более детального и точного анализа аминокислотного состава методом капиллярного электрофореза в листьях ежевики сизой были обнаружены заменимые (аланин, глицин, пролин, серин, тирозин) и незаменимые (аргинин, валин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, фенилаланин) аминокислоты. На основании полученных результатов анализа минерального состава, наблюдается ряд накопления элементов в листьях ежевики сизой в порядке уменьшения их содержания:



Высокое содержание кальция (за счет большого количества кристаллов и друз оксалата кальция в листьях ежевики сизой), калия и магния подтверждается ранее проведенными исследованиями [14, 15]. Данная закономерность, причем, характерна для разных видов ежевики, культивируемых и дикорастущих. При этом, в некоторых исследованиях [12, 16] наряду с кальцием, было показано высокое накопление ионов цинка, что говорит о влиянии места произрастания растения и времени сбора сырья.

Содержания свинца, кадмия, ртути и мышьяка в листьях ежевики сизой не превышает предельные допустимые значения, что свидетельствует о безопасности данного лекарственного растительного сырья.

### Заключение

В ходе настоящего исследования был проведен качественный и количественный анализ аминокислотного и элементного состава листьев ежевики сизой. Было доказано наличие 15 аминокислот, из которых 6 заменимых – аланин, глицин, пролин, серин, тирозин, глутамин, и 9 незаменимых – аргинин, валин, гистидин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин и фенилаланин. Преобладающими аминокислотами в сырье являются пролин (1,31%), аргинин (1,05%) и лейцин (1,03%). Суммарное содержание идентифицированных аминокислот методом капиллярного электрофореза составило 6,03%.



Минеральный состав листьев ежевики сизой представлен рядом элементов, из которых преобладающими являются кальций (Ca) и магний (Mg). Среди микроэлементов большую часть занимают железо (Fe) и марганец (Mn). Содержание тяжелых металлов и мышьяка в сырье не превышало допустимых значений.

Таким образом, листья ежевики сизой представляют собой интересное и перспективное сырьё для дальнейших исследований и использования в медицинской практике как в нативном виде для приготовления водных извлечений, так в качестве субстанции для производства лекарственных форм и комплексных препаратов.

## Литература (references)

1. Джаббарова С.М., Хошимова В.Б. Аминокислоты химическое вещество в живом организме. So 'ngi ilmiy tadqiqotlar nazariyasi. – 2023. – Т.6, №3. – С. 37-39. [Jabbarova, S. M., & Hashimova, V.B. So 'ngi ilmiy tadqiqotlar nazariyasi. – 2023. – V.6, N3. – P. 37-39. (In Russian)]
2. Канжигалина З.К., Касенова Р.К., Орадова А.Ш. Биологическая роль и значение микроэлементов в жизнедеятельности человека. Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2013. – №. 5-2. – С. 89-91. [Kanzhigalina Z.K., Kasenova R.K., & Oradova A.S. Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta. Bulletin of the Kazakh National Medical University. – 2013. – N5-2. – P. 89-91. (In Russian)]
3. Комарова Н.В., Каменцев Я.С. Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза «Капель» - СПб.: ООО «Веда. – 2006. – 212 с. [Komarova, N. V., & Kamentsev, Ya. S. Prakticheskoe rukovodstvo po ispol'zovaniju sistem kapilljarnogo jelektroforeza «Kapel'». Practical guide to the use of capillary electrophoresis systems «Kapel'» - Saint-Petersburg.: ООО «Veda. – 2006. – 212 p. (In Russian)]
4. Кучинский М. Витамины и минералы в рационах //Животноводство России. – 2016. – №10. – С. 53-55. [Kuchinsky M. Zhivotnovodstvo Rossii. Animal husbandry of Russia. – 2016. – N10. – P. 53-55. (In Russian)]
5. Rubus // Плантариум. Растения и лишайники России и сопредельных стран: открытый онлайн атлас и определитель растений. 08.10.2023. URL: <https://www.plantarium.ru/page/view/item/44387.html>. [Rubus // Plantarium. Rasteniya i lishajniki Rossii i sopredel'nyh stran: otkrytyj onlajn atlas i opredelitel' rastenij. Plantarium. Plants and lichens of Russia and neighboring countries: open online galleries and plant identification guide. 08.10.2023. URL: <https://www.plantarium.ru/page/view/item/44387.html>. (In Russian)]
6. Руководство, Р. 4.1. 1672-03 «Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище». М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России. - 2004, 240 с. [Rukovodstvo, P. 4.1. 1672-03 «Rukovodstvo po metodam kontrolja kachestva i bezopasnosti biologicheskii aktivnyh dobavok k pishhe». Manual on methods of quality control and safety of biologically active food additives. Moscow: Federal Center of State Sanitary and Epidemiological Supervision of the Ministry of Health of Russia. – 2004, P. 240. (In Russian)]
7. Сафронова И.В. и др. Содержание и фармакологические свойства биологически активных компонентов ежевики. Инновации и продовольственная безопасность. – 2017. – №4. – С. 96-106. [Safronova I.V., Goldina I.A., Gaidul K.V., & Kozlov V.A. Innovacii i prodovol'stvennaja bezopasnost'. Innovations and Food Safety. – 2017. – N4. – P. 96-106. (In Russian)]
8. Тармаева И.Ю., Боева А.В. Минеральные вещества, витамины: их роль в организме. Проблемы микронутриентной недостаточности – Иркутск: ИГМУ. – 2014. – 89 с. [Tarmayeva I.Yu., Boeva A.V. Problemy mikronutrientoj nedostatochnosti. Problemy mikronutrientoj nedostatochnosti. - Irkutsk: IGMU– 2014. – 89 p. (In Russian)]
9. Тринеева О.В., Сливкин А.И., Сафонова Е.Ф. Состав метаболома крапивы двудомной, произрастающей на территории центрального черноземья (обзор). Химия растительного сырья. – 2022. – №2. – С. 5-18. [Trineeva O. V., Slivkin A.I., & Safonova E.F. Himija rastitel'nogo syr'ja. Chemistry of plant raw materials – 2022. – N2. – P. 5-18. (In Russian)]
10. "Rubus L." Plants of the World Online. Board of Trustees of the Royal Botanic Gardens, Kew. 22.11.2023. URL: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:735608-1>.
11. Gil-Martínez L. et al. Phytochemicals Determination, and Antioxidant, Antimicrobial, Anti-Inflammatory and Anticancer Activities of Blackberry Fruits // Foods. – 2023. – V.12. – N7. – P. 1505.
12. Ionciă R. Researches upon the Heavy Metals Content of Rubus caesius L.(Rosaceae) // Current Health Sciences Journal. – 2010. – V.36, N1. – P. 48-51.
13. Junior T. K. et al. Chemical composition, antioxidant, antimicrobial and cytotoxic/cytoprotective activity of non-polar extracts of grape (Vitis labrusca cv. bordeaux) and blackberry (Rubus fruticosus) seeds // Molecules. – 2021. – V.26. – №. 13. – P. 4057.

14. Kalak T. High efficiency of the bioremoval process of Cu (II) ions with blackberry (*Rubus L.*) residues generated in the food industry // *Des. Water Treat.* – 2021. – V.238. – P. 174-197.
15. Koczka N., Stefanovits-Banyai E., Prokaj E. Element composition, total phenolics and antioxidant activity of wild and cultivated blackberry (*Rubus fruticosus L.*) fruits and leaves during the harvest time // *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca.* – 2018. – V. 46., N2. – P. 563-569.
16. Misimović M., Lakić Ž., Maličević Z. Effects of different plant extracts on the mineral content of blackberry leaf (*R. fruticosus*) in organic production // *Agriculture & Forestry/Poljoprivreda i Sumarstvo.* – 2020. – V. 66. – N1. – P. 143-151.
17. Paczkowska-Walendowska M. et al. Blackberry leaves as new functional food? Screening antioxidant, anti-inflammatory and microbiological activities in correlation with phytochemical analysis // *Antioxidants.* – 2021. – V.10., N12. – P. 1945.
18. Robinson J. A. et al. Blackberry polyphenols: Review of composition, quantity, and health impacts from in vitro and in vivo studies // *Journal of Food Bioactives.* – 2020. – V.9. – P. 40-51.
19. Schädler V., Dergatschewa S. *Rubus caesius L.* leaves: Pharmacognostic analysis and the study of hypoglycemic activity // *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology.* – 2017. – V.7., N5. – P. 501.
20. Shahbazi R. et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of fermented plant foods // *Nutrients.* – 2021. – V.13., N5. – P. 1516.

### Информация об авторах

*Ильина Маргарита Борисовна* – аспирант кафедры фармацевтического естествознания Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета). E-mail: rita221096@yandex.ru

*Сергунова Екатерина Вячеславовна* – доктор фармацевтической наук, доцент, профессор кафедры фармацевтического естествознания Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета). E-mail: srgvev@mail.ru

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

Поступила 15.06.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 615.071+615.322

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.27 EDN: RUOPCH

**ФАРМАКОГНОСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СЫРЬЯ ГАРМАЛЫ ОБЫКНОВЕННОЙ (PEGANUM HARMALA), СОБРАННОЙ В АХТУБИНСКОМ РАЙОНЕ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ © Макарова А.Р., Власенко М.Ю., Землянская И.В., Яницкая А.В.***Волгоградский государственный медицинский университет», Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших борцов, 1**Резюме*

**Цель.** Изучение сырья Гармалы обыкновенной трава, заготовленного в популяциях, произрастающих в Нижнем Поволжье, для оценки возможности импортозамещения данного вида сырья.

**Методика.** В работе приводятся результаты анализа макроскопических и микроскопических признаков сырья Гармалы обыкновенной трава (*Peganum harmala herbae*), заготовленной в Ахтубинском районе Астраханской области, количественного определения содержания основных действующих веществ. Оценка содержания алкалоидов проводилась методом алкалометрического титрования и прямым спектрофотометрическим методом. Содержание дубильных веществ – методом перманганатометрического титрования. Содержание флавоноидов – дифференциальным спектрофотометрическим методом.

**Результаты.** Содержание алкалоидов в пересчете на пеганин, методом алкалометрического титрования составило 2,4%. Прямым спектрофотометрическим методом пеганина - 1,6%, гармина – 0,15%. Содержание дубильных веществ в пересчете на катехин, методом перманганатометрического титрования составило 2,02%. Содержание флавоноидов в пересчете на гиперозид, дифференциальным спектрофотометрическим методом составило 0,25%.

**Заключение.** Сделан вывод, что сырье «Гармалы обыкновенной трава» заготовленное в популяциях, произрастающих в Астраханской области не уступает по своим показателям зарубежному, и может рассматриваться как альтернатива импорту.

**Ключевые слова:** лекарственное растительное сырье, алкалоиды, флавоноиды, Гармала обыкновенная, спектрофотометрия, гармин, пеганин

**PHARMACOGNOSTIC ANALYSIS OF PEGANUM HARMALA RAW MATERIALS COLLECTED IN THE LOWER VOLGA REGION POPULATION****Makarova A.R., Vlasenko M.Yu., Zemlyanskaya I.V., Yanitskaya A.V.***Volgograd State Medical University, 1, ploshhad' Pavshih borcov, 400131, Volgograd, Russia**Abstract*

**Objective.** Study of raw materials of Garmala herb harvested in populations growing in the Lower Volga region to assess the possibility of import substitution of this type of raw material.

**Methods.** The paper presents the results of analysis of macroscopic and microscopic features of raw materials of Peganum Harmala herb (*Peganum Harmala herbae*), harvested in Akhtubinsk district of Astrakhan region, quantitative determination of the content of the main active substances. The alkaloid content determined by alkalimetric titration and direct spectrophotometric method. The content of tannins by permanganatometric titration method. Flavonoid content by differential spectrophotometric method.

**Results.** The content of alkaloids in terms of peganine by the method of alkalimetric titration was 2.4%. By direct spectrophotometric method, peganine is 1.6%, garmine is 0.15%. The content of tannins in terms of catechin by permanganatometric titration was 2.02%. The content of flavonoids in terms of hyperoside by differential spectrophotometric method was 0.25%.

**Conclusions.** Raw material Peganum harmala herb (*Peganum harmala herbae*) harvested in populations growing in the Astrakhan region is not inferior to foreign ones. It can be an alternative to import.

**Keywords:** medicinal plant material, alkaloids, flavonoids, Peganum harmala, spectrophotometry, garmin, peganin

## Введение

Гармала обыкновенная (*Peganum harmala* L.) – растение семейства Парнолистниковые (Zygophyllaceae), распространенный в аридном поясе Евразии от Средиземноморья до Монголии и Тибета [6, 22]. В составе Гармалы обыкновенной содержатся хиназолиновые (пеганин) и  $\beta$ -карболиновые алкалоиды (гармин, гарман) и их производные [3].

Пеганин обладает противопаркинсоническим, гипертензивным, миорелаксантным, стимулирующим дыхание, антисекреторным и цитопротекторным действием, и чаще всего применяется в неврологической практике, а также при бронхиальной астме, обладая способностью расслаблять бронхиальную стенку [7, 23]. Дезоксипеганина гидрохлорид, препарат на основе сырья Гармалы обыкновенной является антихолинэстеразным средством и применяется при миастении и миопатоподобных синдромах, при гемиплегии, гемипарезе [2].

Гармин обладает большим количеством фармакологических свойств, основные из них: противовоспалительное, нейропротекторное, противовирусное и антибактериальное [24]. Некоторые работы указывают на ингибирующее действие гармина и гармана на процесс агрегации тромбоцитов, а также антидепрессантное воздействие за счет ингибирования моноаминоксидазы [9]. В настоящее время гармин включен в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации [10, 18]. Гармин входит в состав препарата «Ново-Пассит», включенного в Государственный реестр, отпускаемого без рецепта [13].

В Советском союзе заготовки сырья Гармалы обыкновенной травы велись на территории Казахской ССР, Киргизской ССР и Узбекской ССР. В настоящее время данное сырье является импортным. Качество сырья регламентируется ВФС 42-879-79 [19]. В целях обеспечения импортозамещения и лекарственной безопасности поиск отечественных источников лекарственного растительного сырья является важной задачей фармации. В Российской Федерации Гармала обыкновенная распространена на территории Волгоградской, Астраханской областей, в республиках Калмыкия и Дагестан [3, 4]. Ее популяции, произрастающие в данных регионах, могут стать альтернативными источниками для сырья «Гармалы обыкновенной трава».

Цель исследования – изучение сырья Гармалы обыкновенной трава, заготовленного в популяциях, произрастающих в Нижнем Поволжье, для оценки возможности импортозамещения данного вида сырья.

## Методика

Материалом для выполнения работы послужило сырье «Гармалы обыкновенной трава», собранное на территории Астраханской области в Ахтубинском районе в июле 2023 г. Макроскопический анализ лекарственного растительного сырья «Гармалы обыкновенной трава» проводили с использованием стереомикроскопа Bresser Advance ICD 10x-160x в соответствии со стандартными методами согласно ОФС 1.5.1.0002 «Травы» [14].

Описание микроскопических признаков составляли, используя ОФС 1.5.3.0003 «Микроскопический и микрохимический анализ лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения» Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания [15]. Микропрепараты изучали с помощью микроскопа Zeiss «Primo Star». Снимки изготовленных микропрепаратов были сделаны с помощью цифрового фотоаппарата Zeiss «Axioscam 105 color».

Содержание дубильных веществ определяли методом перманганатометрического титрования, согласно ОФС.1.5.3.0008 (Метод 1) [16].

Количественное определение содержания флавоноидов проводилось методом дифференциальной спектрофотометрии. Метод, основывался на получении комплекса с алюминия хлоридом, и снятии спектров на спектрофотометре при длине волны 390-450 нм. Экстракция проводилась 70% спиртом, соотношение 1:50 [8]. Количественное определение содержания алкалоидов было проведено двумя методами: 1) Спектрофотометрическим методом, этот метод рекомендуется для определения содержания карболиновых и хиназолиновых алкалоидов. 2) Методом, основанным на алкалометрическом титровании. Методика была взята из ФС.2.5.0096.18, так как в термопсисе ланцетовидном также содержатся алкалоиды хиназолиновой группы [20].

## Результаты исследования и их обсуждение

Исследуемое сырье Гармалы обыкновенной трава представляет собой цельные густооблиственные стебли с плодами. Стебли бороздчатые, цилиндрические, ребристые, желтовато-зеленого цвета, длиной от 5 до 80 мм, толщиной до 8 мм. Листья сидячие, очередные, длиной 4-5 см, дважды перисто-рассеченные, хрупкие, в сырье они часто ломаются и представлены отдельными линейными сегментами. Жилкование целого листа – перистое, отдельного сегмента листа – параллельное. Плод представляет собой шаровидную трехгнездную коробочку с многочисленными семенами. Семена коричневые или буровато-серые, клиновидные, трехгранные, длиной 3-4 мм, с бугорчатой поверхностью (рис. 1).

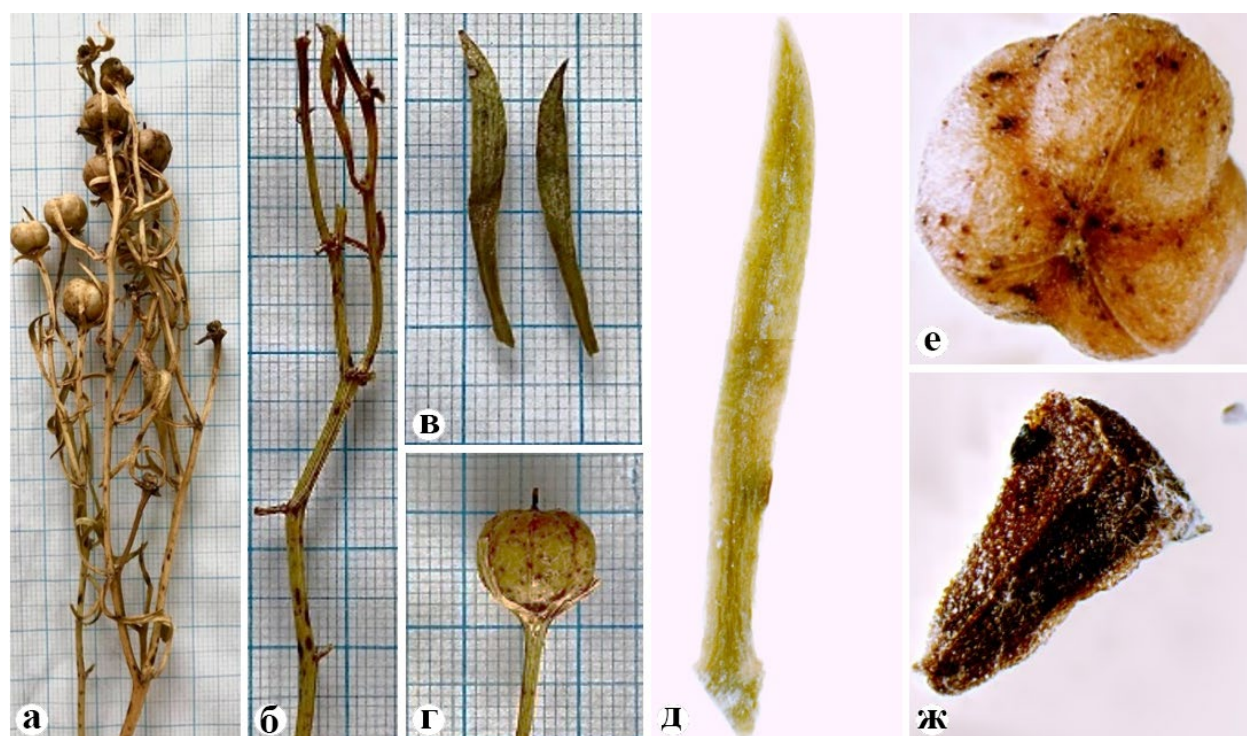


Рис. 1. Сырье Гармалы обыкновенной трава: а – общий вид сырья; б – стебель; в – сегменты листа; г – плод; д – сегмент листа; е – плод (вид снизу); ж – семя

Внешние признаки исследуемого сырья Гармалы обыкновенной трава (*Peganum Harmala herbae*) полностью соответствуют описанию в ВФС 42-879-79, а также ряду литературных источников [10, 11, 13].

**Микроскопические признаки.** Эпидермис листа состоит из двух типов клеток, которые образуют перемежающиеся полосы, вытянутые вдоль сегмента листовой пластинки: мелких полигональных изодиаметричных и крупных вытянутых. В полосах с изодиаметричными клетками, располагаются многочисленные устьица аномоцитного типа, окруженные 3-5 околоустьичными клетками. Устьица крупные, эллиптические, размер составляет около 30 мкм. Кутикула толстая, возле устьиц образует складки. На верхнем эпидермисе, у оснований сегментов листовой пластинки встречаются редкие, простые, одноклеточные волоски. В мезофиле листа встречаются группы идиобластов со скоплениями мелких игольчатых кристаллов оксалата кальция, часто образующих сростки. Поскольку основную массу сырья составляют стебли и плоды, было проведено микроскопическое исследование этих частей растения.

При микроскопическом анализе плодов рассматривали микропрепараты кожицы и мякоти околоплодника. Клетки эпидермиса полигональной формы с характерными простыми поровыми каналами, покрыты толстым слоем кутикулы. Стенки клеток эпидермиса плода очень толстые. Устьица аномоцитного типа. Устьичная щель сверху прикрыта кутикулой, образующей радиальные складки вокруг устьица. Мякоть околоплодника состоит из паренхимных клеток, между которыми расположены группы каменных клеток из брахисклереид.

На поперечном срезе стебля наблюдается вторичное беспучковое строение, характерное для двудольных растений. Под эпидермисом 1-2 слоя пластинчатой колленхимы. Ассимилирующая

паренхима без межклетников. Эндодерма состоит из крупных эллиптических клеток со слегка извилистыми стенками, вытянутых вдоль границы центрального осевого цилиндра. Перицикл представлен сплошным склеренхимным кольцом. Флоэма, камбий и ксилема расположены сплошными слоями, образовавшимися в результате слияния первичных открытых коллатеральных пучков (рис. 2).

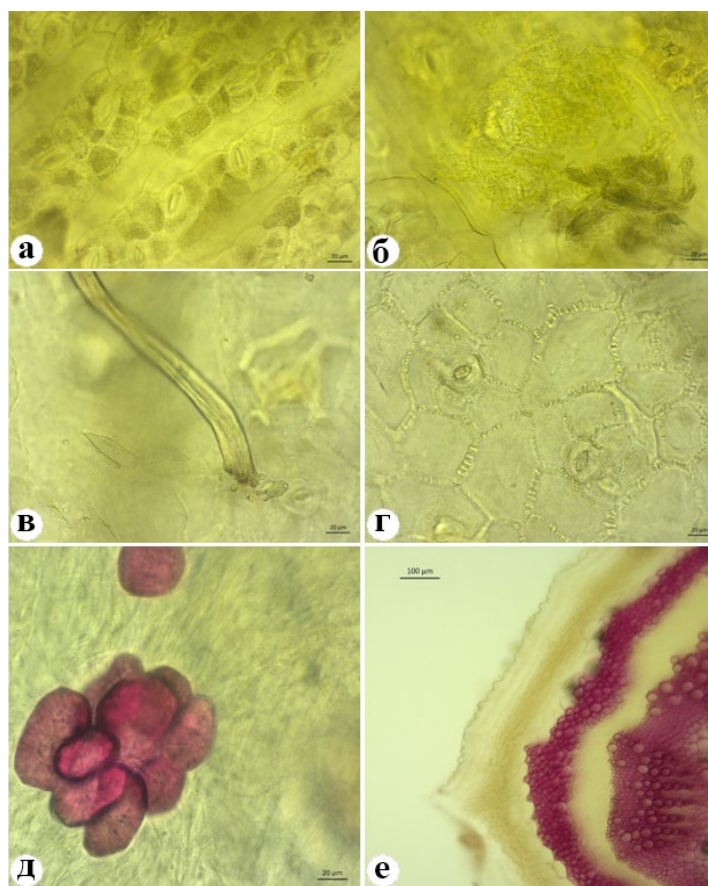


Рис. 2. Фрагменты микроскопии сырья Гармалы обыкновенной трава. а – лист Гармалы обыкновенной; б – клетка мезофилла с мелкими игольчатыми кристаллами; в – одноклеточный простой волосок; г – клетки эпидермиса с характерными поровыми каналами; д – каменные клетки; е – поперечный срез стебля.

Определение содержания флавоноидов проводили методом дифференциальной спектрофотометрии, который основан на образовании комплекса с алюминия хлоридом [17]. Сырье измельчали и просеивали через сито с отверстиями 2 мм. В колбу помещали 1,0 г сырья, прибавляли 50 мл спирта 70%, и нагревали на водяной бане с обратным холодильником 30 мин., затем охлаждали и фильтровали в колбу вместимостью 100 мл, а затем доводили до метки спиртом 70% (раствор А). Далее в колбу вместимостью 25 мл, помещали 2 мл полученного раствора А и 2 мл алюминия хлорида и доводили до метки 70% спиртом. Выдерживали в темноте 40 мин., а затем с помощью спектрофотометра снимали спектры при длине волны 390-450 нм.

Анализ спектра показал, что полученные результаты близки к значению спектров комплекса гиперозид – алюминия гидрохлорид. В литературных источниках определение флавоноидов в сырье «Гармалы обыкновенной трава» также приводится в пересчете на гиперозид [12]. Для расчетов была использована формула, взятая из ФС.2.5.0061 [21].

$$X = \frac{A \cdot 100 \cdot 25 \cdot 100}{A_{1\text{CM}}^{1\%} \cdot a \cdot 10 \cdot (100 - W)}$$

, где  $A$  – оптическая плотность раствора А испытуемого раствора;  $A_{1\text{CM}}^{1\%}$  – удельный показатель поглощения комплекса гиперозид с алюминия хлоридом при длине волны 410 нм, равный 380;  $a$  – навеска сырья, г;  $W$  – влажность сырья, %.

В результате проведенного исследования, количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в сырье Гармалы обыкновенной составило 0,25%.

По нормативной документации содержание алкалоидов в сырье «Гармалы обыкновенной трава» проводится гравиметрическим методом с использованием летучих органических растворителей, кислот и щелочей, которые являлись не безопасными для применения, а процесс выделения достаточно длительный и трудоемкий, и в настоящее время не соответствует требованиям GMP [1]. В ряде источников приводятся 2 более современных и менее трудоемких метода: спектрофотометрии и алкалиметрического титрования [8].

Было проведено определение алкалоидов двумя этими методами. При определении суммы алкалоидов спектрофотометрическим методом навеска сырья помещалась в колбу, заливалась 2% раствором хлороводородной кислоты (в соотношении 1:30). Колбу ставили на водяную баню в течение 30 мин. Затем извлечение охлаждалось и фильтровалось. Сырье, которое осталось в колбе, заливали экстрагентом (1:30) и повторяли экстракцию снова. Затем извлечение объединялись и являлись объектом исследования. Далее с помощью метода прямой спектрофотометрии, были сняты УФ-спектры, при длине волны в диапазоне 200-500 нм, т.к в этом диапазоне находятся экстремумы спектров карболиновых и хинализиновых алкалоидов. При анализе спектров были получены результаты 314,5 нм (характерная длина волны для гармина) и 263 нм (характерная для пеганина). Расчеты проводились с использованием закона аддитивности Бугера-Ламберта-Бэра. Была использована система двух линейных уравнений:

$$D_{263} = E_1^{(263)} * C_1 + E_2^{(263)}$$
$$D_{315} = E_1^{(315)} * C_1 + E_2^{(315)}$$

, где E1 и E2– коэффициент поглощения пеганина и гармина при 263 и 315 нм, C1 и C2 – содержание (%) пеганина и гармина в исследуемом растворе.

Далее учитывая коэффициент поглощения при длинах волн 263 и 315 нм, линейное уравнение приобрело вид:

$$D_{264} = 570 \times C_1 + 142 \times C_2$$
$$D_{315} = 36 \times C_1 + 708 \times C_2$$

Затем по методу Крамера были найдены корни уравнений и получены результаты. Содержание пеганина составило 1,6%, а содержание гармина – 0,15% [8]. Данный метод оказался неудобным, так как снятие спектров оказалось затруднительным процессом, вследствие достаточно темного цвета извлечения и массы случайных пиков сопутствующих веществ, которые влияют на показания спектрофотометра, вызывая неточность.

При определении суммы алкалоидов методом алкалиметрического титрования, мы использовали методику, приведенную в ФС.2.5.0096.18 [20]. Для получения извлечения были использованы: 10,0 г сырья, 100 мл хлороформа и 5 мл аммиака 25%, оставлено на 15 ч., а затем профильтровано через вату (раствор А). Далее в 50 мл раствора А осуществляли отгонку органической фазы, прибавляли 2 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия, 8 мл воды и 10 мл 0,1 М хлористоводородной кислоты, оставляли на 10 мин. и фильтровали (раствор Б). Затем к 10,0 мл раствора Б, прибавляли 10 мл воды, 2 капли метилового красного и титровали 0,1 М раствором натрия гидроксида до желтого окрашивания. Параллельно проводили контрольный опыт. Расчет результатов проводился по формуле:

$$X = \frac{(V_0 - V) * 0,018 * 100 * 20 * 100 * 100}{50 * 10 * a * (100 - W)}, \text{ где:}$$

0,018 – количество алкалоидов в пересчете на пеганин (рассчитанное с учетом молекулярной массы), соответствующее 1 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, г;  $V_0$  – объем 0,1 М раствором натрия гидроксида, пошедшего на титрование контрольного опыта, г;  $V$  – объем 0,1 М раствором натрия гидроксида, пошедшего на титрование испытуемого раствора, мл;  $a$  – навеска сырья, г;  $W$  – влажность сырья, %.

Расчет результатов по формуле показал, что содержание алкалоидов в пересчете на пеганин составило 2,4%. Метод алкалиметрического титрования оказался наиболее удобным, простым при расчете результатов и более точным, чем метод спектрофотометрии.

Количественное содержание дубильных веществ проводилось в соответствии с методикой, указанной в ОФС.1.5.3.0008 (Метод 1). Применялось перманганатометрическое титрование до

золотисто-желтого окрашивания, индикатор – индигосульфокислота, параллельно проводился контрольный опыт. Для расчетов использовалась формула:

$$X = \frac{(V - V_1) * 0,004157 * 250 * 100 * 100}{a * 25 * (100 - W)},$$

где V – объём калия перманганата раствора 0,02 М, израсходованного на титрование водного извлечения, мл; V1 – объём калия перманганата раствора 0,02 М, израсходованного на титрование в контрольном опыте, мл; a – навеска испытуемого образца, г; W – влажность испытуемого образца, %; 0,00415 – количество дубильных веществ, соответствующее 1 мл калия перманганата раствора 0,02 М (в пересчёте на танин), г.

В результате содержание дубильных веществ в пересчете на катехин составило 2,02%. Сырье Гармалы обыкновенной трава, произрастающее на территории Киргизии, содержит дубильных веществ 2,1%. На территории Астраханской области (окрестности г. Астрахани) 2,06%.

По ВФС 42-879-79 сумма алкалоидов в сырье должна быть не ниже 1,5%. В литературных источниках приводятся данные определенные методом алкалиметрического титрования для сырья, заготовленного в Киргизии – 3,8%, в Узбекистане – от 1,5% до 3,5%, в Астраханской области (окрестности г. Астрахани) – 3,98% [5, 11, 12]. Исследуемое сырье содержит 2,4% алкалоидов, определенных алкалиметрическим титрованием.

При использовании метода спектрофотометрии в сырье заготовленном в Киргизии определено содержание алкалоидов в пересчете на гармин 0,05%, в пересчете на пеганин 1,62% [8]. Исследуемое сырье содержит алкалоидов в пересчете на гармин 0,15% и в пересчете на пеганин 1,6%.

Таким образом содержание алкалоидов в исследуемом сырье сопоставимо с таковым в сырье, собранном в других популяциях и соответствует требованиям нормативной документации.

## Выводы

1. Сырье «Гармалы обыкновенной трава» заготовленное в популяциях, произрастающих в Астраханской области не уступает по своим показателям зарубежному по содержанию флавоноидов (в пересчете на гиперозид 0,25%), дубильных веществ (2,02%), алкалоидов (в пересчете на пеганин 2,4% методом алкалиметрического титрования), методом спектрофотометрического титрования пеганина – 1,6%, гармина – 0,15% и может рассматриваться как альтернатива импорту.
2. При определении подлинности сырья, помимо микроскопии листьев, которая ранее приводилась в нормативной документации целесообразно также проводить микроскопический анализ плодов и стеблей, поскольку они имеют характерные признаки, которые позволяют точнее идентифицировать сырье, особенно если оно измельченное.

## Литература (references)

1. Адекенова А.С. Отечественные стандартные образцы гроссгемина, цинаропикрина и гармина для контроля качества производства оригинальных лекарственных средств: Дис. ... докт. фил. наук. – КГМУ, 2016. – 143 С. [Adekenova A.S. *Otechestvennyye standartnye obrazcy grossgемина, cinaropikrina i garmina dlya kontrolya kachestva proizvodstva original'nyh lekarstvennyh sredstv (doctoral dis.)*. Domestic standard samples of grossgemin, cynaropicrin and garmin for quality control of production of original medicines (Doctoral Thesis). – KSMU, 2016. – 143 p. (in Russian)]
2. Видаль С. Лекарственные препараты в России – 2017 // М.: Видаль Рус. – 2017. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1775> [M.: *Vidal' Rus*. М.: Vidal Rus. – 2017. URL: <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/1775> (in Russian)]
3. Ворожекина С.С., Бакташева Н.М. Исследование популяций гармалы обыкновенной в Калмыкии // Проблемы сохранения и рационального использования биоразнообразия Прикаспия и сопредельных регионов. – 2005. – С. 19-22. [Vorozhekina S.S., Baktasheva N.M. *Problemy sohraneniya i racional'nogo ispol'zovaniya bioraznoobraziya Prikaspiya i sopredel'nyh regionov*. Problems of conservation and rational use of biodiversity of the Caspian Sea and adjacent regions. – 2005. – P. 19-22. (in Russian)]
4. Глухова М., Чабакова А.К. Гармала обыкновенная как перспективное лекарственное растение астраханской области // Актуальные проблемы науки, производства и химического образования / Под



- ред. / Э.Ф. Матвеевой, С.Б. Носачева. – Астрахань: Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева, 2023. – С. 7. [Glukhova M., Chabakova A.K. *Aktual'nye problemy nauki, proizvodstva i himicheskogo obrazovaniya / Pod red. E.F. Matveevoj, S.B. Nosacheva*. Actual problems of science, production and chemical education / Ed. E.F. Matveeva, S.B. Nosachev. – Astrakhan: V.N. Tatishchev Astrakhan State University, 2023. – P. 7. (in Russian)]
5. Глухова М.В., Чабакова А.К., Ягмыров Э. Определение алкалоидов и дубильных веществ в гармале обыкновенной // *Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов: исследования, инновации и технологии*. – 2024. – С. 44. [Gluhova M.V., Chabakova A.K., Yagmyrov E. *Fundamental'nye i prikladnye problemy polucheniya novyh materialov: issledovaniya, innovacii i tekhnologii*. Fundamental and applied problems of obtaining new materials: research, innovations and technologies. – 2024. – P. 44. (in Russian)]
  6. Гребенников К.А. Распространение и экологические особенности *Peganum harmala* L. В окрестностях озера Баскунчак (Астраханская область) // *Аридные экосистемы*. – 2017. – Т.23, №1. – С. 60-63. [Grebennikov K.A. *Aridnye ekosistemy*. Arid Ecosystems. – 2017. – V.23, N.1. – P. 60-63. (in Russian)]
  7. Жураев З.А., Азамов Д.А., Мустаев Б.Т. Эффективность растения Гармала обыкновенная (*Peganum harmala*) при дезинфекции от микроорганизмов, а также при лечении простуды, гриппа и подобных инфекционных заболеваний // *World science: problems and innovations*. – 2022. – С. 244-248. [Zhuraev Z.A., Azamov D.A., Mustaev B.T. *Mirovaya nauka: problemy i innovacii*. World science: problems and innovations. – 2022. – P. 244-248. (in Russian)]
  8. Круглов Д.С., Величко В.В., Юсупбаева А.Т. Содержание алкалоидов в различных органах *Peganum Garmala* l. в онтогенезе // *Химия растительного сырья*. – 2023. – Т.1. – С. 157-164. [Kruglov D.S., Velichko V.V., Yusupbaeva A.T. *Himiya rastitel'nogo syr'ya*. Chemistry of plant raw materials. – 2023. – V.1. – P. 157-164. (in Russian)]
  9. Кароматов И.Д. Применение гармалы обыкновенной (дикой руты, могильника) в древней и современной медицинской практике: обзор // *Традиционная медицина*. – 2014. – №3(38). – С.22-27. [Karomatov I.D. *Tradicionnaya medicina*. Traditional Medicine. – 2014. – N. 3 (38). – P. 22-27. (in Russian)]
  10. Келимханова С.Е., Бижанова М.С. Гармала обыкновенная – один из перспективных источников отечественного сырья // *Инновации в здоровье нации*. – 2015. – С. 270-274. [Kelimkhanova S.E., Bizhanova M.S. *Innovacii v zdorov'e nacii*. Innovations in the health of the nation. – 2015. – P. 270-274. (in Russian)]
  11. Кароматов И.Д., Исмоилова М.З. Гармала обыкновенная – перспективное лекарственное растение // *Биология и интегративная медицина*. – 2018. – №7. – С. 27-50. [Karomatov I.D., Ismoilova M.Z. *Biologiya i integrativnaya medicina*. Biology and Integrative Medicine. – 2018. – N7. – P. 27-50. (in Russian)]
  12. Круглов Д.С., Юсупбаева А.Т. Биологически активные соединения гармалы обыкновенной // *Сибирский медицинский вестник*. – 2021. – №3. – С. 63-66. [Kruglov D.S., Yusupbaeva A.T. *Sibirskij medicinskij vestnik*. Siberian Medical Bulletin. – 2021. – N.3. – P. 63-66. (in Russian)]
  13. Ново-Пассит® // Государственный реестр лекарственных средств – 2022. URL: [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=5e60cfd5-343f-406f-adcc-dfa407a444f6](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5e60cfd5-343f-406f-adcc-dfa407a444f6) [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennykh sredstv. State Register of Medicines. – 2022 URL: [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=5e60cfd5-343f-406f-adcc-dfa407a444f6](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5e60cfd5-343f-406f-adcc-dfa407a444f6) (in Russian)]
  14. ОФС 1.5.1.0002 Травы // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-2/travy/>. [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. XV izdanie. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV edition. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-2/travy/> (in Russian)]
  15. ОФС 1.5.3.0003 Микроскопический и микрохимический анализ лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-1/mikroskopicheskiy-i-mikrokhimicheskiy-analiz-lekarstvennogo-rastitelnogo-syrya-i-lekarstvennykh-sred/> [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. XV izdanie. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV edition. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-1/mikroskopicheskiy-i-mikrokhimicheskiy-analiz-lekarstvennogo-rastitelnogo-syrya-i-lekarstvennykh-sred/> (in Russian)]
  16. ОФС.1.5.3.0008.15 Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-5-3-0008-15-opredelenie-soderzhaniya-dubilnyh-veshhestv-v-lekarstvennom-rastitelnom-syre-i-lekarstvennyh-rastitelnyh-preparatah> [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. XV izdanie. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV edition. URL: <https://pharmacopoeia.ru/ofs-1-5-3-0008-15-opredelenie-soderzhaniya-dubilnyh-veshhestv-v-lekarstvennom-rastitelnom-syre-i-lekarstvennyh-rastitelnyh-preparatah> (in Russian)]

17. ОФС Количественное определение флавоноидных соединений в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах растительного происхождения // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. XV izdanie. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV edition. (in Russian)*]
18. Постановление Правительства РФ от 07.02.2024 № 135 "О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации" (в ред. Постановления Правительства РФ от 19.12.2018 N 1598). URL: <http://government.ru/docs/all/152068/> [Resolution of the Government of the Russian Federation from 07.02.2024 N 135 "On Amendments to Some Acts of the Government of the Russian Federation" (in edition of the Resolution of the Government of the Russian Federation from 19.12.2018 N 1598). URL: <http://government.ru/docs/all/152068/> (in Russian)]
19. Тихонов В.Н., Калинкина Г.И., Сальникова Е.Н. Трава гармалы обыкновенной – herba Peganii Harmalae // Лекарственные растения, сырье и фитопрепараты / Под ред. / С.Е. Дмитрука – Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2004. – Т.2. – С. 100-101. [Tikhonov V.N., Kalinkina G.I., Salnikova E.N. *Lekarstvennyye rasteniya, syr'e i fitopreparaty. / Pod red. S.E. Dmitruka. Medicinal plants, raw materials and phytopreparations / Ed. S.E. Dmytruk — Tomsk: Siberian State Medical University, 2004. – V.2. – P. 100-101. (in Russian)*]
20. ФС.2.5.0096.18 Термопсиса ланцетного трава // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. URL: <https://e-ecolog.ru/docs/NMsKmmCIC1xg7OFF-q82T> [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. XV izdanie. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV edition. URL: https://e-ecolog.ru/docs/NMsKmmCIC1xg7OFF-q82T (in Russian)*]
21. ФС.2.5.0061 Боярышника плоды // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/2/2-3/boyaryshnika-plody/> [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. XV izdanie. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV edition. URL: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/2/2-3/boyaryshnika-plody/ (in Russian)*]
22. *Peganum harmala* L. // International Plant Names Index (IPNI) – 2024. URL: <https://www.ipni.org/n/159459-3>.
23. Singh V.K., Mishra, V., Tiwari, S., et al. Anti-secretory and cyto-protective effects of peganine hydrochloride isolated from the seeds of *Peganum harmala* on gastric ulcers // *Phytomedicine*. – 2013. – V.20. – N.13. – P. 1180-1185.
24. Zhang L., Li D., Yu S. Pharmacological effects of harmine and its derivatives: a review // *Archives of pharmacal research*. – 2020. – V.43. – P. 1259-1275.

### Информация об авторах

Макарова Анастасия Руслановна – студентка ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: [agliulova34@gmail.com](mailto:agliulova34@gmail.com)

Власенко Марина Юрьевна – студентка ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: [marina.vlasenko.01@bk.ru](mailto:marina.vlasenko.01@bk.ru)

Землянская Инна Владимировна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: [ignis@list.ru](mailto:ignis@list.ru)

Яницкая Алла Владимировна – кандидат биологических наук, заведующая кафедрой фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Волгоградского государственного медицинского университета» Минздрава России. E-mail: [a.yanitskaya@yandex.ru](mailto:a.yanitskaya@yandex.ru)

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

Поступила 17.04.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 615.19

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.28 EDN: SIEJEE

**РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ЦВЕТКАХ КАШТАНА КОНСКОГО РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНОВ ПРОИЗРАСТАНИЯ**© Дунилин А.Д.<sup>1</sup>, Тринева О.В.<sup>1</sup>, Ковалева Т.Ю.<sup>2</sup><sup>1</sup>Воронежский государственный университет, 394006, Россия, Воронеж, Университетская пл., 1.<sup>2</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2*Резюме*

**Цель.** Разработка и валидация методики определения флавоноидов в цветках каштана конского различных регионов произрастания.

**Методика.** Сумму флавоноидов в лекарственном растительном сырье, заготовленном в Ленинградской, Московской, Воронежской, Волгоградской областях и Ставропольском крае во время цветения в 2023 г. определяли с помощью методики для данного вида сырья, разработанной ранее, на основе метода количественного определения флавоноидов в цветках бузины черной (*Sambucus nigra L.*) ГФ РФ XIV ФС.2.5.0008.15. Выбор регионов заготовки сырья был обусловлен, во-первых, традиционным естественным ареалом культивирования данного растения (рис. 1), во-вторых, необходимостью оценки влияния совокупности природных факторов окружающей среды на накопление флавоноидов в цветках.

**Результаты.** Содержание флавоноидов в зависимости от региона варьировало от 3,30 до 4,55%. Наибольшее содержание флавоноидов в пересчете на рутин показали цветки, заготовленные в Ставропольском крае (4,55%), что может быть связано с самым благоприятным сочетанием климатических условий региона. Валидация, как завершающий этап разработанной методики, была проведена на примере сырья, заготовленного в Воронежской области. Были определены такие показатели как специфичность методики, линейность и предел обнаружения, правильность методики, прецизионность методики на этапе сходимости.

**Заключение.** В результате исследования установлена валидность разработанной методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин в цветках каштана конского. Полученные результаты валидации позволяют рекомендовать методику для количественного определения флавоноидов в цветках каштана конского. Определена вариабельность накопления данной группы БАВ в сырье (от 3,30 до 4,55%) в зависимости от совокупности эколого-географических факторов региона произрастания. Рекомендован унифицированный критерий оценки качества данного сырья для будущего проекта ФС «Цветки каштана конского обыкновенного» по показателю «Количественное определение» суммы флавоноидов в пересчете на рутин не менее 2%.

*Ключевые слова:* цветки каштана конского, количественное определение флавоноидов, валидация методики

**DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A METHODOLOGY FOR THE DETERMINATION OF FLAVONOIDS IN HORSE CHESTNUT FLOWERS OF VARIOUS GROWING REGIONS**Dunilin A.D.<sup>1</sup>, Trineva O.V.<sup>1</sup>, Kovaleva T.Yu.<sup>2</sup><sup>1</sup>Voronezh State University, 1, Universitetskaya Pl., 394006, Voronezh, Russia<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8-2, Trubetskaya St., 2119991, Moscow, Russia*Abstract*

**Objective.** Development and validation of a methodology for the determination of flavonoids in horse chestnut flowers of various growing regions.

**Methods.** The amount of flavonoids in medicinal plant raw materials harvested in the Leningrad, Moscow, Voronezh, Volgograd regions and Stavropol territory during flowering in 2023 was determined using a technique for this type of raw material developed earlier, based on the method of quantitative

determination of flavonoids in the flowers of black elderberry (*Sambucus nigra* L.) GF RF XIV FS.2.5.0008.15. The choice of regions for harvesting raw materials was determined, firstly, by the traditional natural area of cultivation of this plant (Fig. 1), secondly, the need to assess the influence of a combination of natural environmental factors on the accumulation of flavonoids in flowers.

**Results.** The content of flavonoids varied from 3.30 to 4.55% depending on the region. The highest content of flavonoids in terms of rutin was shown by flowers harvested in the Stavropol Territory (4.55%), which may be due to the most favorable combination of climatic conditions in the region. Validation, as the final stage of the developed methodology, was carried out using the example of raw materials harvested in the Voronezh region. Such indicators as specificity of the technique, linearity and limit of detection, correctness of the technique, precision of the technique at the convergence stage were determined.

**Conclusion.** As a result of the study, the validity of the developed methodology for quantifying the amount of flavonoids in terms of rutin in horse chestnut flowers was established. The obtained validation results allow us to recommend a technique for the quantitative determination of flavonoids in horse chestnut flowers. The variability of accumulation of this group of BAS in raw materials (from 3.30 to 4.55%) was determined depending on the combination of ecological and geographical factors of the growing region. A unified criterion for evaluating the quality of this raw material is recommended for the future FS project "Horse chestnut flowers" according to the indicator "Quantitative determination" of the amount of flavonoids in terms of rutin of at least 2%.

*Keywords:* horse chestnut flowers, quantitative determination of flavonoids, validation of the technique

## Введение

Флавоноиды – обширная группа полифенольных антиоксидантов, являющихся вторичными метаболитами, встречающимися преимущественно в надземной части растений [17,26-28]. Данная группа химических соединений оказывает благотворное влияние на организм человека, в частности укрепляя стенки капилляров. Данное свойство важно при лечении заболеваний вен, связанных с увеличением проницаемости их стенки [14,22,23,25].

Каштан конский (*Aesculus hippocastanum* L.) растение рода Конский каштан (*Aesculus* L.), семейства Конскокаштановые (*Hippocastanaceae* A.Rich.) является перспективным лекарственным растительным сырьем (ЛРС), широко используемом при различных сосудистых заболеваниях в официальной и народной медицине многих стран [1]. Фармакопейным сырьем на данный момент являются семена каштана конского, в народной медицине используют также цветки, листья, кору, почки и коробочки каштана [15,16,21,24]. Согласно литературным данным известно, что в цветках каштана конского содержатся флавоноиды, а также другие группы биологически активных веществ (БАВ). Нормативная документация на данный вид сырья в настоящее время не разработана. Следовательно, при комплексном изучении фитохимического состава цветков актуальным следует считать исследование состава флавоноидов и разработку методик их идентификации и количественного определения для последующего включения в проект ФС на данное растительное сырье.

Целью работы являлась разработка и валидация методики определения флавоноидов в цветках каштана конского различных регионов произрастания.

## Методика

Объектом исследования служили высушенные воздушно-теневым методом цветки каштана конского обыкновенного, заготовленные в Петрозаводском городском округе, Ленинградской, Московской, Воронежской, Волгоградской областях и Ставропольском крае во время цветения в 2023 г. Выбор регионов заготовки сырья был обусловлен, во-первых, традиционным естественным ареалом культивирования данного растения (рис. 1), во-вторых, необходимостью оценки влияния совокупности природных факторов окружающей среды на накопление флавоноидов в цветках. Обобщенные данные о характеристике природных условий в изучаемых регионах заготовки цветков каштана конского за последние 30 лет (на примере Европейской части РФ) приведены в табл. 1. В работе использованы данные официальных сайтов [2,6-13,18,20].



Рис. 1. Природный ареал культивирования каштана конского обыкновенного на территории РФ [19]

Таблица 2. Характеристика природных условий в изучаемых регионах заготовки цветков каштана конского

№	Климатический фактор	Регион заготовки					
		Петрозаводский городской округ	Ленинградская обл.	Московская обл.	Воронежская обл.	Волгоградская обл.	Ставропольский край
1	Среднегодовое количество осадков, мм в год	756	667,7	669	518	363	767
2	Тип почв	Подзолы иллювиально-железистые и иллювиально-гумусовые без разделения (подзолы иллювиально-мало- и многогумусовые)	Подзолы глеевые торфянистые и торфяные преимущественно иллювиально-гумусовые	Дерново-подзолистые преимущественно мелко- и неглубоко подзолистые	Черноземы обыкновенные	Черноземы южные	Черноземы южные и обыкновенные мицелярно-карбонатные (черноземы глубокие карбонатные)
3	Среднегодовая температура, °С	3,8	6,3	5,8	10	12	9,9
4	Количество солнечных дней	63	85	105	138	158	140
5	Климатический пояс	Умеренный					
6	Тип климата	Атлантико-континентальный		Умеренно континентальный		Континентальный	Умеренно континентальный
7	Средняя температура января, °С	-8,7	-7,9	-9	-10	-7	-3,5
8	Средняя температура июля, °С	+18,1	+17,5	+18,3	+20	+24	+22,4

Для определения суммы флавоноидов адаптировали известную фармакопейную методику их количественного анализа методом дифференциальной спектрофотометрии [3]. Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ «Спектр», СПб, Россия). Валидация методики проведена в соответствии с ОФС «Валидация аналитических методик» ГФ

РФ XV издания [3]. Статистическая обработка результатов проведена в Microsoft Excel 2016. Озвучивание сырья при проведении экстракции проводили на ультразвуковой бане «Град 40-35» (Россия).

### Обсуждение результатов исследования

Вид спектров поглощения извлечений из цветков относительно растворов сравнения демонстрировал наличие выраженного пологого максимума в диапазоне  $407\pm 2$  нм, что свидетельствовало о возможности использования стандартного образца рутина для проведения пересчета суммы флавоноидов (рис. 2 а и б).

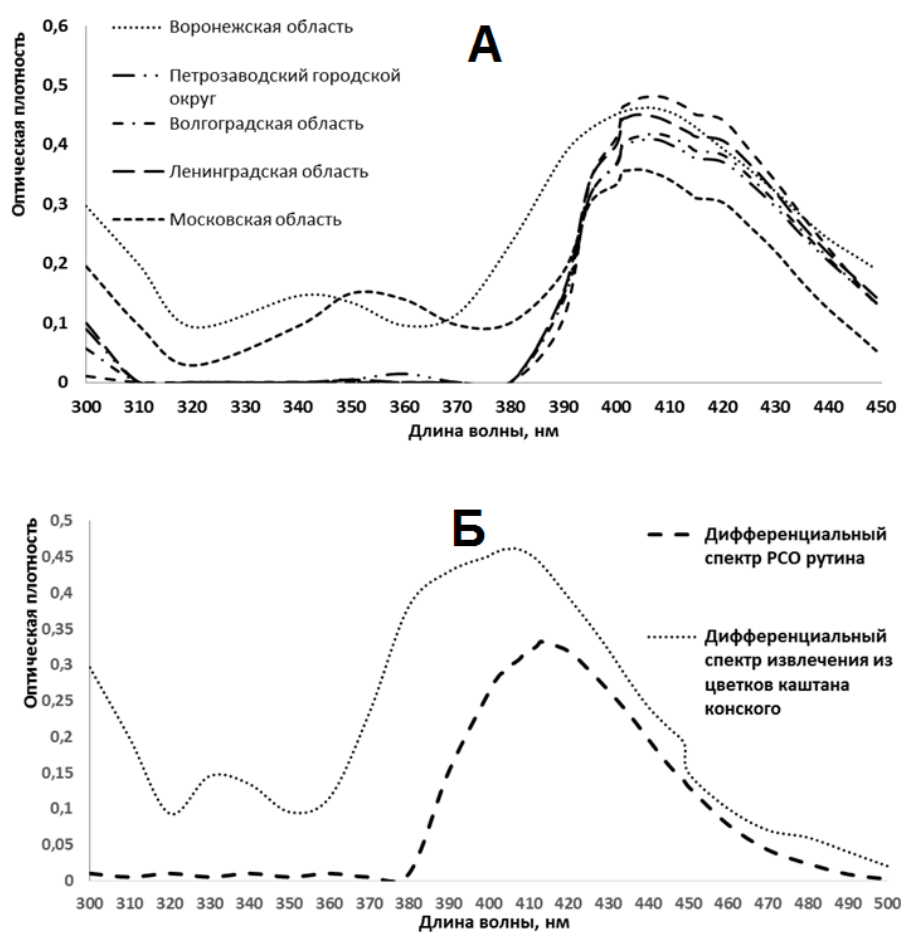


Рис. 2. Вид дифференциальных спектров поглощения: А – спектр поглощения комплекса флавоноидов с алюминием цветков каштана конского различных регионов произрастания; Б – спектр поглощения комплекса РСО рутина с алюминием

В предыдущих исследованиях нами были подобраны оптимальные условия извлечения суммы флавоноидов из данного ЛРС [4,5] (на примере цветков, заготовленных от растения в Воронежской области) (табл. 2).

Учитывая, что изучение технологических параметров, позволяющих максимально полно извлекать биологически активные вещества из растительного сырья приобретает все большую актуальность, проведено также изучение влияния ультразвука (УЗ) на извлечение флавоноидов из цветков каштана конского. Извлечение БАВ из цветков каштана проводили, нагревая точную навеску измельченных цветков каштана со спиртом этиловым на ультразвуковой бане при температуре  $45^{\circ}\text{C}$  и частотой 50 Гц, с обратным холодильником по выше описанным параметрам.

Таблица 2. Выбор оптимальных условий извлечения суммы флавоноидов из цветков каштана конского

Исследуемый параметр извлечения	Содержание суммы флавоноидов, %					
	Вода	Спирт этиловый				
Экстрагент		20%	40%	50%	70%	96%
	2,10±0,03	2,27±0,04	3,89±0,10	3,77±0,02	4,36±0,11	3,63±0,04
Сырье: экстрагент	Однократная 1:50	Однократная 1:100		Двукратная 1:50		Двукратная 1:100
	3,51±0,1	2,8±0,08		3,65±0,11		4,51±0,14
Время экстракции, мин.	30	60		90		120
	3,71±0,07	4,40±0,09		4,00±0,08		3,48±0,07
Временя созревания окраски	50 мин.					
Стабильность комплекса флавоноидов во времени	С 50 до 60 минуты после добавления комплексообразователя					
Оптимальное соотношение извлечения и алюминия хлорида 2%	1:1			1:2		
	4,53±0,1			4,78±0,11		
Подкисление раствором уксусной кислоты	С добавлением уксусной к-ты			Без добавления уксусной к-ты		
	3,37±0,11			4,46±0,13		

Результаты сравнительной оценки двух способов выделения флавоноидов из цветков приведены в табл. 3, из которой следует, что при использовании водяной бани (суммарно по исследуемым параметрам получения извлечения) количество извлекаемых флавоноидов в два раза выше, чем при использовании УЗ-экстракции.

Таблица 3. Сравнительная характеристика способов экстракции флавоноидов из цветков каштана конского

Параметр получения извлечения	УЗ-баня	Водяная баня	
Размер частиц			
	0,5 мм	3,74±0,12	3,60±0,11
	1,0 мм	2,30±0,07	5,23±0,016
2,0 мм	1,46±0,04	1,47±0,04	
Концентрация спирта			
	40%	2,37±0,07	3,40±0,11
	50%	1,85±0,05	4,37±0,14
70%	2,30±0,07	5,23±0,16	
Время экстракции			
	30 мин.	1,12±0,03	1,86±0,06
	60 мин.	2,30±0,07	5,23±0,16
120 мин.	1,27±0,04	1,79±0,05	

Методика количественного определения: Аналитическую навеску измельченной до порошкообразного состояния растительного сырья помещали в колбу конической формы (объем 100 мл), 1 грамм (точная навеска) заливали в соотношении 1:50 спиртом этиловым 70%. Экстракцию осуществляли в течение 30 минут на водяной бане с обратным холодильником. Для получения раствора А, извлечение охлаждали и фильтровали через бумажный фильтр «Белая лента» в мерную колбу на 100 мл. Сырье и фильтр возвращали в коническую колбу заливали в соотношении 1:50 спиртом этиловым 70% и повторяли экстракцию в течении 30 мин. охлаждали и фильтровали через бумажный фильтр «Белая лента» в ту же мерную колбу на 100 мл, при необходимости доводили объем спиртом этиловым 70% до метки (раствор А).

Рабочий раствор готовили в мерной колбе объемом 25 мл, куда помещали 1,0 мл раствора А, и 2,0 мл 2% раствора алюминия хлорида в 95% спирте этиловом, объем раствора доводили до метки 95% спиртом этиловым.

Раствор сравнения: 1,0 мл раствора А, доведенного 95% спиртом этиловым до метки в мерной колбе вместимостью 25,0 мл.

Оптическую плотность измеряли через 50 мин. после добавления алюминия хлорида в кювету с толщиной слоя 10 мм.

Параллельно измеряли оптическую плотность РСО рутина. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 1,0 мл 0,05% раствора рутина, 2,0 мл 2% раствора алюминия хлорида в 95% спирте этиловом и доводили объем раствора 95% спиртом до метки. Раствор сравнения: в мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 1,0 мл 0,05% РСО рутина и доводили объем раствора 95% спиртом до метки.

Приготовление РСО рутина и алюминия хлорида проводили в соответствии с НД [3]. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин (X) в процентах в абсолютно сухом сырье вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot a \cdot 100 \cdot 1 \cdot 25 \cdot (100 - W)}$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора после взаимодействия с AlCl<sub>3</sub>; A<sub>0</sub> – оптическая плотность РСО рутина после взаимодействия с AlCl<sub>3</sub>; a – масса сырья, г; a<sub>0</sub> – масса СО рутина, г; W – потеря в массе при высушивании, %.

С использованием разработанной методики было определено содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин при анализе цветков каштана конского различных регионов произрастания (табл. 4).

Таблица 4. Содержание суммы флавоноидов в цветках каштана конского различных регионов произрастания, в пересчете на рутин (%)

Регион произрастания	Сумма флавоноидов, %
Петрозаводский городской округ	3,41±0,11
Ленинградская область	4,46±0,14
Московская область	3,30±0,11
Воронежская область	3,30±0,11
Волгоградская область	3,53±0,11
Ставропольский край	4,55±0,15

Содержание флавоноидов в зависимости от региона варьировало от 3,30 до 4,55%. Наибольшее содержание флавоноидов в пересчете на рутин показали цветки, заготовленные в Ставропольском крае (4,55%), что может быть связано с самым благоприятным сочетанием климатических условий региона (табл. 1).

В результате расчета метрологических характеристик разработанной методики (на примере цветков каштана конского, произрастающих на территории Воронежской области) установлено, что относительная ошибка с доверительной вероятностью 95% составляет около 3%, т.е. находится в пределах случайной ошибки (табл. 5).

Таблица 5. Метрологическая характеристика методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин в цветках каштана конского (P=95 %; n=6)

X <sub>ср</sub>	S <sup>2</sup>	S	S <sub>хср</sub>	ΔX	ΔX <sub>ср</sub>	ε, %	ε <sub>ср</sub> , %
3,29743	0,010377	0,10187	0,04159	0,26181	0,10688	7,94	3,24

Валидация, как завершающий этап разработанной методики, была проведена на примере сырья, заготовленного в Воронежской области. Принятое опорное значение 3,32×10<sup>-4</sup> г/мл извлечения.

При установлении специфичности методики использовался метод добавок. К извлечению добавляли 0,5 мл 0,05% РСО рутина, что сопровождалось гиперхромным смещением максимума поглощения комплекса флавоноидов цветков каштана конского с алюминия хлоридом на дифференциальном спектре (рис. 3).



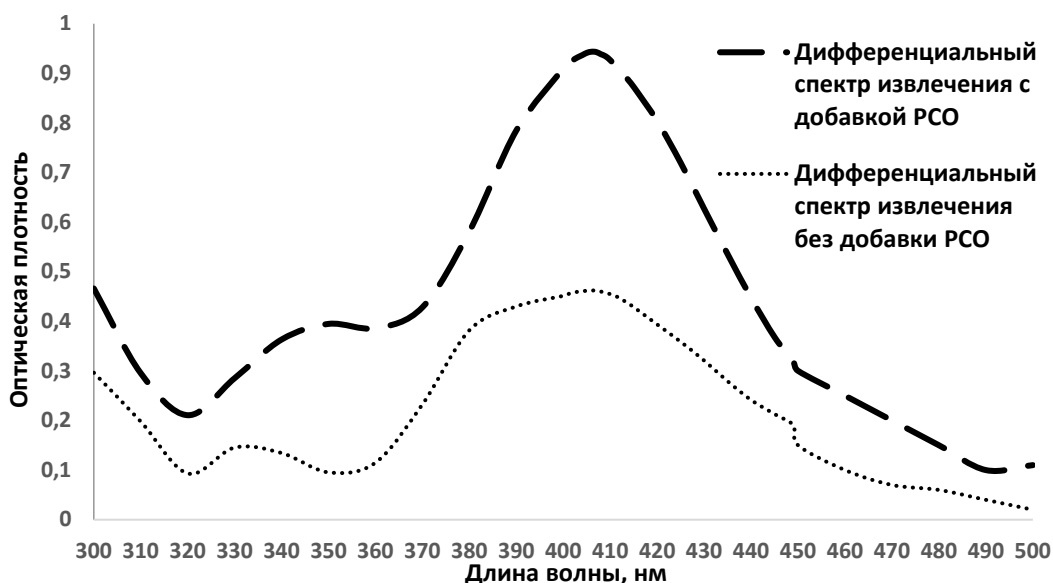


Рис. 3. Вид дифференциальных спектров поглощения комплексов алюминия с флавоноидами каштана конского при оценке специфичности методики

Для установления области линейности методики измеряли оптическую плотность 6 аликвот извлечения из цветков каштана конского обыкновенного в диапазоне от 70 до 130% от номинального значения, в результате чего была получена градуировочная зависимость (рис. 4).

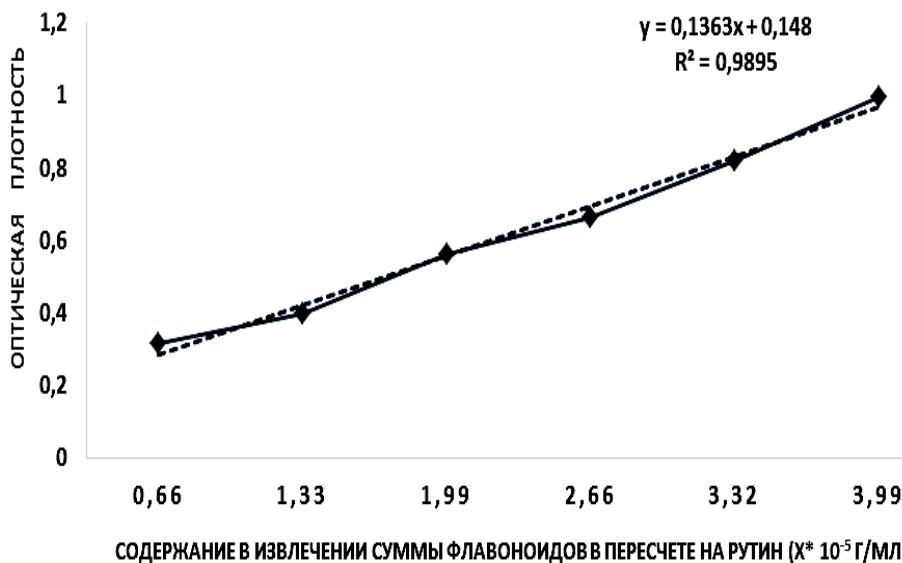


Рис. 4. Градуировочная зависимость величины оптической плотности от содержания суммы флавоноидов в пересчете на рутин в анализируемом растворе

При определении показателя предел обнаружения установлено, что наименьшее количество определяемого вещества в образце, которое может быть обнаружено по разработанной методике, составило  $0,2 \times 10^{-5}$  г/мл.

Оценку правильности разработанной методики проводили методом «введено-найдено» на четырех уровнях концентраций в 3 повторностях каждый (табл. 6). Процент восстановления методики соответствовал требованиям к данному показателю ( $100 \pm 5\%$ ).

Таблица 6. Определение правильности методики количественного определения суммы флавоноидов в цветках каштана конского

Было (принятое опорное значение) г суммы флавоноидов в извлечении	Добавлено РСО рутина, г	Ожидаемое содержание, г	Полученное содержание, г	% восстановления
0,0003323578	0,00035	0,0006823578	0,000702706	102,98
			0,000705882	103,45
			0,0006661420	97,62
	0,00025	0,0005823578	0,000553019	95,00
			0,000585186	100,50
			0,000587940	100,96
	0,0005	0,0008323578	0,000797561	95,82
			0,000786100	95,00
			0,000840623	100,99
	0,000625	0,0009823578	0,000110695	112,68
			0,001012886	103,11
			0,001072103	109,14
Средний % восстановления методики				101,44

Прецизионность методики на этапе сходимости выявляли на 6 параллельных определениях в одних условиях на одном и том же оборудовании одним и тем оператором за один рабочий день (табл. 7).

Таблица 7. Определение сходимости методики количественного определения флавоноидов в цветках каштана конского

Номер опыта	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, %
1	3,27
2	3,32
3	3,18
4	3,19
5	3,40
6	3,42
Среднее значение (SD, %)	3,30
Относительное стандартное отклонение (RSD), %	3,09

Таким образом, в результате исследования установлена валидность разработанной методики количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на рутин в цветках каштана конского (табл. 8).

Таблица 8. Валидационные характеристики методики количественного определения в цветках каштана конского обыкновенного суммы флавоноидов в пересчете на рутин

Характеристика	Значение
Правильность	R = 101,44%
Сходимость	RSD = 3,09%
Линейность	$y=0,1363x+0,148$ , $R^2 = 0,9895$
Минимальное значение, %	3,18
Максимальное значение, %	3,42
Среднее значение, %	3,30
Значение доверительного интервала (P=95%), %	$3,30 \pm 0,10688$
Область линейности	$0,66-3,99 \times 10^{-5}$ г/мл извлечения
Предел обнаружения	$0,2 \times 10^{-5}$ г/мл извлечения

## Заключение

Таким образом, разработана и валидирована методика количественного содержания суммы флавоноидов в пересчете на рутин в цветках каштана конского методом дифференциальной спектрофотометрии. Полученные результаты валидации позволяют рекомендовать методику для количественного определения флавоноидов в цветках каштана конского. Определена вариабельность накопления данной группы БАВ в сырье (от 3,30 до 4,55%) в зависимости от совокупности эколого-географических факторов региона произрастания. На основании проведенных исследований можно рекомендовать унифицированный критерий оценки качества данного сырья для будущего проекта ФС «Цветки каштана конского обыкновенного» по показателю «Количественное определение» суммы флавоноидов в пересчете на рутин не менее 2%.

## Литература (references)

1. Белов П.В. Фармакогностическое исследование каштана конского обыкновенного (*Aesculus hippocastanum* L.) как перспективного источника биологически активных веществ: Дис. ... канд. фармацевт. наук. - Самара. – 2020. – 164 с. [Belov P.V. *Farmakognosticheskoe issledovanie kashтана konskogo obyknovennogo (Aesculus hippocastanum L.) kak perspektivnogo istochnika biologicheskii aktivnykh veshchestv (doctoral dis.)*. Pharmacognostic study of horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.) as a promising source of biologically active substances (Doctoral Thesis). – Samara, 2020. – 164 p. (in Russian)]
2. Геоинформационная система «Метео измерения онлайн» – URL: [https://thermo.karelia.ru/weather/w\\_precips.shtml](https://thermo.karelia.ru/weather/w_precips.shtml) [*Geoinformatsionnaya sistema «Meteo izmereniya onlain»*. Geographic information system «Meteorological measurements online». - URL: [https://thermo.karelia.ru/weather/w\\_precips.shtml](https://thermo.karelia.ru/weather/w_precips.shtml) (in Russian)]
3. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания. – URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea15> [*Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XIV izdaniya*. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition. – URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea14> (in Russian)]
4. Дунилин А.Д., Чистякова А.С. Изучение флавоноидов цветков каштана конского обыкновенного // 90 лет - от растения до лекарственного препарата: достижения и перспективы : Сборник материалов юбилейной международной научной конференции, Москва, 10-11 июня 2021 года. – Москва, 2021. – С. 196-200. [Dunilin A.D., Chistyakova A.S. *Izuchenie flavonoidov tsvetkov kashтана konskogo obyknovennogo. 90 let - ot rasteniya do lekarstvennogo preparata: dostizheniya i perspektivy: Sbornik materialov yubileinoi mezhdunarodnoi nauchnoi konferentsii*. 90 years - from a plant to a medicinal product: achievements and prospects: Collection of materials of the jubilee international scientific conference, Moscow, June 10-11, 2021. – Moscow, 2021. – P. 196-200. (in Russian)]
5. Евсиков Ф.Д., Дунилин А.Д., Гудкова А.А. и др. Влияние ультразвука на извлечение БАВ из каштана цветков // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств : Сборник трудов 8-й Международной научно-методической конференции, Воронеж, 31 марта – 02 апреля 2022 года / Под общей редакцией А.С. Беленовой, А.А. Гудковой. – Воронеж, 2022. – С. 213-219. [Evsikov F.D., Dunilin A.D., Gudkova A.A. i dr. *Vliyanie ul'trazvuka na izvlechenie BAV iz kashтана tsvetkov. Puti i formy sovershenstvovaniya farmatsevticheskogo obrazovaniya. Aktual'nye voprosy razrabotki i issledovaniya novykh lekarstvennykh sredstv: Sbornik trudov 8-i Mezhdunarodnoi nauchno-metodicheskoi konferentsii*. Ways and forms of improving pharmaceutical education. Topical issues of the development and research of new medicines: Proceedings of the 8th International Scientific and Methodological Conference, March 31 – April 02, Voronezh, 2022. – P. 213-219. (in Russian)]
6. Единый государственный реестр почвенных ресурсов России. – URL: <https://egrpr.esoil.ru/content/2poc.html> [*Edinyi gosudarstvennyi reestr pochvennykh resursov Rossii*. Unified State Register of Soil Resources of Russia URL: <https://egrpr.esoil.ru/content/2poc.html> (in Russian)].
7. Климатическое районирование. – URL: <https://nationalatlas.ru/tom2/146-150.html> [*Klimaticheskoe raionirovanie*. Climatic zoning. - URL: <https://nationalatlas.ru/tom2/146-150.html> (in Russian)] .
8. Климатические условия Волгоградской области. – URL: <https://hikersbay.com/climate-conditions/russia/volgograd/klimaticheskie-usloviya-v-volgograd.html?lang=ru> [*Klimaticheskie usloviya Volgogradskoi oblasti*. Climatic conditions of the Volgograd region. - URL: <https://hikersbay.com/climate-conditions/russia/volgograd/klimaticheskie-usloviya-v-volgograd.html?lang=ru> (in Russian)]
9. Климатические условия Воронежской области. – URL: <https://hikersbay.com/climate-conditions/russia/voronezh/klimaticheskie-usloviya-v-voronezh.html?lang=ru> [*Klimaticheskie usloviya*

- Voronezhskoi oblasti*. Climatic conditions of the Voronezh region. - URL: <https://hikersbay.com/climate-conditions/russia/voronezh/klimaticheskie-usloviya-v-voronezh.html?lang=ru> (in Russian)]
10. Климатические условия Московской области. – URL: <https://weatherarchive.ru/Pogoda/Moscow?ysclid=lu4cbzhrsb202423709> [*Klimaticheskie usloviya Moskovskoi oblasti*. Climatic conditions of the Moscow region. - URL: <https://weatherarchive.ru/Pogoda/Moscow?ysclid=lu4cbzhrsb202423709> (in Russian)]
  11. Климат республики Карелия. – URL: <https://ru.climate-data.org/азия/российская-федерация/республика-карелия/петрозаводск-393/> [*Klimat respubliki Kareliya*. Climate of the Republic of Karelia– URL: <https://ru.climate-data.org/азия/российская-федерация/республика-карелия/петрозаводск-393/> (in Russian)]
  12. Климат Ставропольского края. – URL: <https://ru.climate-data.org/азия/российская-федерация/стравропольский-край/страврополь-884/> [*Klimat Stavropol'skogo kraja*. Climate of the Stavropol Territory. - URL: <https://ru.climate-data.org/азия/российская-федерация/стравропольский-край/страврополь-884/> (in Russian)]
  13. Количество солнечных дней. – URL: <https://anyroad.ru/city/weather/sunnydays/санкт-петербург,ленинградская-область> [*Kolichestvo solnechnykh dnei*. Number of sunny days. - URL: <https://anyroad.ru/city/weather/sunnydays/санкт-петербург,ленинградская-область> (in Russian)]
  14. Кнорринг Г.Ю. Обоснование и эффективность комбинированной терапии хронических анальных трещин и геморроя // Амбулаторная хирургия. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 106-110. [Knorring G.Yu. *Ambulatornaya khirurgiya*. Outpatient surgery. – 2022. – V. 19, N2. – P. 106-110. (in Russian)]
  15. Куркин В.А., Белов П.В., Рыжов В.М. Количественное определение суммы флавоноидов в почках каштана конского обыкновенного // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, №2. – С. 47-51. [Kurkin V.A., Belov P.V., Ryzhov V.M. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. Chemical and Pharmaceutical Journal. – 2019. – V. 53, N2. – P. 47-51. (in Russian)]
  16. Саушкина А.С., Савченко Л.Н., Лихота Т.Т. Фитохимическое исследование листьев и цветков каштана конского обыкновенного // III Гаммермановские чтения: Сборник научных трудов научно-методической конференции, Санкт-Петербург, 31 января – 03 февраля 2017 года. – Санкт-Петербург, 2017. – С. 110-113. [Saushkina A.S., Savchenko L.N., Likhota T.T. *Fitokhimicheskoe issledovanie list'ev i tsvetkov kashтана kоnskogo obyknovennogo*. III Gammermanovskie chteniya: Sbornik nauchnykh trudov nauchno-metodicheskoi konferentsii, Sankt-Peterburg, – Sankt-Peterburg, 2017. – P. 110-113. III Hammermann readings: Collection of scientific papers of the scientific and methodological conference, St. Petersburg, 2017. – St. Petersburg, 2017. – P. 110-113. (in Russian)]
  17. Тринеева О.В., Сливкин А.И., Сафонова Е.Ф. Состав метаболома крапивы двудомной, произрастающей на территории Центрального Черноземья (обзор) // Химия растительного сырья. – 2022. – № 2. – С. 5-18. [Trineeva O.V., Slivkin A.I., Safonova E.F. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. Chemistry of plant raw material. – 2022. – N2. – P. 5-18. (in Russian)]
  18. ФГБУ «Северо-Западное управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды». – URL: [www.meteo.nw.ru](http://www.meteo.nw.ru) [FGBU «Severo-Zapadnoe upravlenie po gidrometeorologii i monitoringu okruzhayushchei sredy». FSBI «North-West Department for Hydrometeorology and Environmental Monitoring». - URL: [www.meteo.nw.ru](http://www.meteo.nw.ru) (in Russian)]
  19. Энциклопедия лекарственных растений. – URL: [https://lektrava.ru/encyclopedia/kashtan-konskiy/?sphrase\\_id=181770](https://lektrava.ru/encyclopedia/kashtan-konskiy/?sphrase_id=181770) [*Entsiklopediya lekarstvennykh rastenii*. Encyclopedia of medicinal plants. - URL: [https://lektrava.ru/encyclopedia/kashtan-konskiy/?sphrase\\_id=181770](https://lektrava.ru/encyclopedia/kashtan-konskiy/?sphrase_id=181770) (in Russian)]
  20. 365 по Цельсию. – URL: [https://pogoda.365c.ru/russia/voronezh/po\\_mesyacam?ysclid=lu4dwlcn5803644606](https://pogoda.365c.ru/russia/voronezh/po_mesyacam?ysclid=lu4dwlcn5803644606) [365 po Tsel'siyu. 365 Celsius - URL: [https://pogoda.365c.ru/russia/voronezh/po\\_mesyacam?ysclid=lu4dwlcn5803644606](https://pogoda.365c.ru/russia/voronezh/po_mesyacam?ysclid=lu4dwlcn5803644606) (in Russian)]
  21. Bielarska A.M., Jasek J.W., Kazimierzak R. et al. Red horse chestnut and horse chestnut flowers and leaves: a potential and powerful source of polyphenols with high antioxidant capacity // *Molecules*. – 2022. – V.27(7). – P. 2279.
  22. Ciumărnean L., Milaciu M.V., Runcan O. et al. The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases // *Molecules* – 2020. – V.25(18). – P. 4320.
  23. Grijalva-Guiza R.E., Jiménez-Garduño A.M., Hernández L.R. Potential benefits of flavonoids on the progression of atherosclerosis by their effect on vascular smooth muscle excitability // *Molecules*. – 2021. – V.26(12). – P. 3557.
  24. Owczarek A., Kołodziejczyk-Czepas J., Marczuk P. et al. Bioactivity potential of *Aesculus hippocastanum* L. flower: phytochemical profile, antiradical capacity and protective effects on human plasma components under oxidative/nitrative stress in vitro // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2021. – V.14(12). – P. 1301.
  25. Ramos R.T.M., Bezerra I.C.F., Ferreira M.R.A. et al. Spectrophotometric quantification of flavonoids in herbal material, crude extract, and fractions from leaves of *Eugenia uniflora* Linn. // *Pharmacognosy Research*. – 2017. – V.9(3). – P. 253-260.
  26. Saeed N., Khan M.R., Shabbir M. Antioxidant activity, total phenolic and total flavonoid contents of whole plant extracts *Torilis leptophylla* L. // *BMC Complement Altern Med*. – 2012. – V.12. – P. 221.

27. Sankhalkar S., Vernekar V. Quantitative and qualitative analysis of phenolic and flavonoid content in *Moringa oleifera* Lam and *Ocimum tenuiflorum* L. // Pharmacognosy Research. – 2016. – V.8(1). – P. 16-21.
28. Tungmunnithum D., Thongboonyou A., Pholboon A. et. al. Flavonoids and other phenolic compounds from medicinal plants for pharmaceutical and medical aspects: An overview // Medicines (Basel). – 2018. – V.5(3). – P. 93.

### Информация об авторах

*Дунилин Александр Денисович* – аспирант 1-го года обучения кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», инженер-химик. E-mail: ad.dunilin@gmail.com

*Тринеева Ольга Валерьевна* – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет». E-mail: trineevaov@mail.ru

*Ковалева Татьяна Юрьевна* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России» (Сеченовский университет). E-mail: kovaleva\_t\_yu@staff.sechenov.r

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

Поступила 07.05.2024

Принята к печати 20.09.2024

УДК 615.1

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.29 EDN: SLEVKA

**РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ПРАВОВОЙ КОМПЕТЕНТНОСТИ СПЕЦИАЛИСТА АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ**© **Кашина Е.В., Мезенцева Е.С.***Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2**Резюме*

**Цель.** Целью исследования является разработка и обоснование модели правовой компетентности специалиста аптечной организации.

**Методика.** Исследование проводилось с применением метода контент-анализа открытых источников и нормативных правовых актов. В исследовании использованы научные публикации российского информационно-аналитического портала eLibrary.ru, электронного фонда диссертаций ФГБУ «Российская государственная библиотека». Дополнительно были применены методы: логический, систематизации, обобщения и группировки данных.

**Результаты.** На основании действующих нормативных правовых актов авторы формулируют значимость для фармацевтического специалиста правовых знаний, умений и навыков в его профессиональной деятельности. Проведен анализ литературных источников дефиниции «правовая компетентность» в различных отраслях научных знаний, предложено свое определение правовой компетентности специалиста аптечной организации. Изучены модели правовой компетентности специалистов разных профессиональных сфер.

**Заключение.** Авторами разработана и предложена модель правовой компетентности специалиста аптечной организации, содержащая трехкомпонентную структуру.

*Ключевые слова:* правовая компетентность, компоненты, фармацевтический работник, аптечная организация

## CREATION OF A MODEL OF LEGAL COMPETENCE OF A PHARMACY ORGANIZATION

Kashina E.V., Mezentseva E.S.

*Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaja St., 614990, Perm, Russia**Abstract*

**Objective.** The aim of the study was to review the concept of legal competence for the development of a model of legal competence of a pharmacy organization.

**Methods.** Scientific publications of the Russian information and analytical portal eLibrary.ru, the electronic fund of dissertations of the Federal State Budgetary Institution "Russian State Library". The review of literary sources and normative legal acts was carried out using methods of content analysis, systematization, generalization and grouping of data.

**Results.** Based on the current regulatory legal acts, the authors formulate the importance for a pharmaceutical specialist of legal knowledge, skills and abilities in his professional activity. The analysis of literary sources of the definition of "legal competence" in various branches of scientific knowledge is carried out, and a definition of the legal competence of a pharmacy organization is proposed. The models of legal competence of specialists in various professional fields have been studied.

**Conclusion.** The authors have developed and proposed a model of legal competence of a pharmacy organization, which contains a three-component structure.

*Keywords:* legal competence, components, pharmacist, pharmacy

**Введение**

Формирование правовой грамотности граждан является одной из приоритетных задач государственной политики Российской Федерации [18]. Данная политика обеспечивается за счет взаимодействия федеральных государственных органов, государственных органов субъектов РФ,

и поддерживается в различных сферах деятельности и уровнях образования [9]. Ранее нами изучены требования ФГОС и профессиональных стандартов фармацевтического профиля, которые предполагают развитие ряда компетенций, обеспечивающих для фармацевтического специалиста правовую направленность [11]. В Российской Федерации в настоящее время акцент делается на компетентно ориентированное образование. Таубэ А.А. утверждает, что «такой подход оценивает результат полученного образования не как сумму усвоенной информации, а как способность специалиста к критическому анализу проблемных ситуаций на основе системного подхода, принимать решения и действовать в профессиональной ситуации» [21].

Целью исследования является разработка и обоснование модели правовой компетентности специалиста аптечной организации.

## Результаты исследования и их обсуждение

В рамках данного исследования, проведен контент-анализ открытых источников, отражающих основное содержание понятия «правовая компетентность». Для проведения поиска использованы ключевые слова: «правовая компетентность». В настоящее время, в связи с обширностью сфер исследования правовой компетентности, содержание данного понятия трактуется отечественными авторами с различных позиций (табл. 1).

Таблица 1. Варианты дефиниции «правовая компетентность»

Фамилия и инициалы авторов, отрасли научных знаний	Содержание понятия
Денисенко И.К. Социальная философия, 09.00.11	«В процессе правовой социализации личность приобретает правовую компетентность, которая включает в себя не только определенный уровень правовых знаний, но и определенную установку. Установка выражает отношение индивида к правовым нормам, которое проявляется в определенной готовности, суждении или поведении личности или социальных групп в значимых ситуациях» [6].
Певцова Е.А. Теория и история права и государства; история учений о праве и государстве, 12.00.01	«Усвоение правовых ценностей, знаний, умений, норм поведения в сфере права, создает основу правовой компетентности» [19].
Агамиров А.К., Гурин С.В., Кузнецова Н.О. Общая педагогика, история педагогики и образования 13.00.01	«Профессионально-правовая компетентность будущих специалистов сферы сервиса и туризма - интегративное свойство личности будущих специалистов, позволяющее эффективно разрешать проблемно-правовые ситуации в профессиональной деятельности» [1]. «Под правовой компетентностью понимается способность человека эффективно решать возникающие в жизни проблемы правовыми способами» [5]. «Интегративное свойство личности, системообразующее знания, умения и способности к построению правовых отношений, проявлению правовой грамотности, получению правового знания и осуществлению правового управления» [15].
Дударева В.А., Кожин С.А. Общественное здоровье и здравоохранение 14.02.03	«Проблемной областью при оказании медико-социальной помощи несовершеннолетним является недостаточная правовая компетентность специалистов, оказывающих медико-социальную помощь детскому населению» [7]. «Необходимо углубленное обучение врачей правовым вопросам, компетентность в которых повышает их удовлетворенность осуществлением профессиональной деятельности» [13].
Жигулин А.А., Кархалев И.В. Юридическая психология; психология развития, акмеология 19.00.06; 19.00.13	«Правовая компетентность представляет собой сложную интегративную характеристику личности, отражающую уровень ее правовой осведомленности, осознание и восприятие социально-правового опыта, готовность и способность строить свое социально-профессиональное поведение в соответствии с действующими правовыми нормами, способность к нравственно-правовой самооценке своей жизнедеятельности, а также наделенную совокупностью компетенций, оказывающих активное влияние на процессы личностно-профессионального развития и достижений специалиста» [8]. «Правовая, психологическая, акмеологическая компетентность взаимодействуют друг с другом на основе профессиональной компетентности в структуре деятельности. Психосинтез правовой и акмеологической компетентности, профессионализма деятельности и профессионализма личности реализуется в инвариантах профессионализма» [10].

В результате проведенного анализа установлено, что дефиниция «правовая компетентность» не имеет однозначного толкования, данное понятие является междисциплинарным. Значительная доля авторов определяет правовую компетентность, как интегративное качество личности, которая обладает определенным уровнем правовых знаний, умений и навыков.

Ряд авторов в понятие «правовая компетентность» включают элементы, характеризующие будущего специалиста в рамках профессиональной деятельности, как подструктуру профессиональной компетентности [1, 13]. В то же время большинство работ рассматривает правовую компетентность в более широком смысле – включая компоненты не только правомерной профессиональной деятельности, а также совершенствование личности, направленной на осуществление правовых норм на благо государства и общества [7, 8, 15].

Авторы, приведенные в таблице 2, обозначали важность формирования правовой компетентности у специалистов различных сфер деятельности. Однако нами не выявлены работы, посвященные правовой компетентности фармацевтических специалистов. Деятельность фармацевтического работника регламентирована многочисленными нормативными правовыми актами (НПА), которые подвергаются постоянным изменениям. Регулярная актуализация знаний законодательства РФ – одно из требований Правил надлежащей аптечной практики (НАП) [17]. Помимо соблюдения Правил НАП, в аптечной организации разрабатываются и утверждаются локальные нормативные акты, в том числе стандартные операционные процедуры. Данные инструкции должны соответствовать требованиям различных НПА. Принимая во внимание возможные негативные правовые последствия в фармацевтической деятельности, считаем необходимым говорить о формировании правовой компетентности специалиста аптечной организации. Под правовой компетентностью мы понимаем совокупность правовых знаний, умений и навыков, и правового сознания, а также готовность осуществлять профессиональную деятельность в рамках действующего законодательства.

Для разработки определения и структуры данного понятия нами были изучены модели правовой компетентности специалистов разных профессиональных сфер (табл. 2).

Таблица 2. Модели правовой компетентности специалистов различных профессиональных сфер

Фамилия, инициалы автора	Год	Объект исследования	Структурные компоненты
Волох Т.С. [2]	2006	Будущие учителя	Мотивационный Когнитивный Деятельностно-рефлексивный
Смирнов В.А. [20]	2007	Специалисты противопожарной службы МЧС России	Личностный Деятельностный (поведенческий) Подкомпоненты: аксиологический, когнитивный, профессионально-практический, аффективный
Агамиров А.К. [1]	2011	Специалисты по сервису и туризму	Мотивационно-ценностный Когнитивный Практико-профессиональный Самообразовательный
Лукаш О.А. [16]	2013	Студенты колледжа культуры	Когнитивный Мотивационный Деятельностный Личностный
Князева А.Г. [12]	2017	Бакалавры социальной работы в университете	Мотивационный Когнитивный Деятельностный Рефлексивный
Громакова Н.В. [4]	2020	Студенты медицинской образовательной организации	Когнитивный Эмоционально-волевой Мотивационно-деятельностный Аксиологический
Кузнецова Н.О. [14]	2020	Специалисты по рекламе и связям с общественностью	Информационно-правовой Коммуникативный Когнитивный Нормативно-управленческий
Грак Д.В. [3]	2023	Педагоги общеобразовательной организации	Блоки модели: Теоретико-методологический Задачный Субкомпетентностный Содержательно-развивающий Контрольно-результативный



Наиболее распространенными элементами данных моделей являются: когнитивный, мотивационно-ценностный, рефлексивный, деятельностный.

На основании изученных моделей правовой компетентности, нами предложена модель правовой компетентности специалиста аптечной организации. В структуре данной модели нами выделено три основных компонента: когнитивный, ценностный, поведенческий (рис. 1).

КОГНИТИВНЫЙ	ЦЕННОСТНЫЙ	ПОВЕДЕНЧЕСКИЙ
<p>1. Сформированность основ правовых знаний</p> <p>2. Знание актуальных НПА, регулирующих фармацевтическую деятельность</p> <p>3. Знание механизмов реализации и защиты прав человека и гражданина</p>	<p>1. Осознание ценности права</p> <p>2. Принятие прав и свобод человека и гражданина</p> <p>3. Ценность правовых аспектов фармацевтической деятельности</p>	<p>1. Готовность и способность применять правовые знания</p> <p>2. Владение способами защиты нарушенных прав</p> <p>3. Стремление к совершенствованию правовых знаний</p>

Рис. 1. Модель правовой компетентности специалиста аптечной организации

Когнитивный компонент содержит следующие структурные элементы: 1) Сформированность основ правовых знаний. Знание основ теории государства и права, источников правовой информации. 2) Знание актуальных НПА, регулирующих фармацевтическую деятельность (ФД). 3) Осмысленность НПА, регламентирующих ФД. 4) Знание своих прав, обязанностей, ограничений, а также правового статуса других субъектов профессиональной деятельности. 5) Знание механизмов реализации и защиты прав человека и гражданина. Знание проблемно-правовых ситуаций, встречающихся в профессиональной деятельности.

Обладая данными знаниями, фармацевтический работник может осуществлять профессиональную деятельность более уверенно и грамотно.

Ценностный компонент отражает: 1) Осознание ценности права. Понимание, осознанность работником значимости законов и его ответственность за свои действия. Уважение к закону приводит к поддержанию порядка и стабильности в обществе. 2) Принятие прав и свобод человека и гражданина. Ценностное отношение фармацевтического работника к правам других, при его взаимодействии с руководителем, коллегами, лицами, обращающимися в аптечную организацию. 3) Ценность правовых аспектов фармацевтической деятельности. Ценностное отношение к своим профессиональным правам, обязанностям и ограничениям.

Данный компонент позволит фармацевтическому работнику учитывать систему ценностей современного общества. Принимая во внимание ценностные ориентиры, специалист может руководствоваться этой системой для построения своего поведения.

Третьим компонентом модели правовой компетентности специалиста аптечной организации является поведенческий компонент.

В качестве элементов поведенческого компонента выступают: 1) Готовность и способность применять правовые знания. Действия специалиста соизмеряются с нормами и требованиями права, это выражается в готовности нести ответственность. Владение методами поиска, анализа и применения правовой информации. 2) Владение способами защиты нарушенных прав. Применение правовых мер, направленных на предупреждение, устранение противоправных последствий. Правовые знания специалиста становятся средствами правовой самопомощи. 3) Стремление к совершенствованию правовых знаний. Проведение мероприятий по повышению уровня правовых знаний специалиста аптечной организации в формах самообразования и дополнительного профессионального образования (программы повышения квалификации и профессиональной переподготовки).

В процессе профессиональной подготовки все три компонента модели выступают в неразрывном единстве. Описанная нами модель может быть рассмотрена с точки зрения профессиональных компетенций, формируемых при подготовке фармацевтического работника.

Исходя из содержания вышеуказанных компонентов, нами разработаны индикаторы, определяющие сформированность правовой компетентности специалиста аптечной организации по правовым знаниям, системе ценностей, умениям и навыкам (табл. 3).

Таблица 3. Индикаторы сформированности правовой компетентности специалиста аптечной организации

Компоненты модели	Индикаторы сформированности правовой компетентности
Когнитивный	Знает основные источники правовой информации Знает элементы конституционно-правового статуса человека и гражданина в РФ Знает положения актуальных НПА, регулирующих фармацевтическую деятельность Знает последствия несоблюдения требований, установленных источниками права Знает правовые методы досудебного урегулирования спора
Ценностный	Соблюдает принцип доверия к закону и действиям государства Признает и уважает права покупателя (пациента) Осознает необходимость защиты своих прав, личной ответственности за соблюдение прав и законных интересов других участников надлежащей аптечной практики Осознает ценность непрерывного совершенствования своих правовых знаний
Поведенческий	Способен самостоятельно осуществлять поиск и применение актуальной правовой информации Умеет интерпретировать правовые нормы, давать оценку неправомерному поведению и предвидеть его юридические последствия Соблюдает права потребителей (пациентов) при осуществлении профессиональной деятельности (право на информацию, врачебная тайна, конфиденциальность) Владеет алгоритмом действий защиты прав в случае их нарушения Стремится к повышению уровня правовой грамотности

Наличие индикаторов, разработанных с учетом структуры правовой компетентности, позволит выявить динамику эффективности формирования правовой компетентности специалиста аптечной организации. Эффективность формирования правовой компетентности специалиста аптечной организации может быть оценена и дифференцирована по трем уровням: низкий, базовый и высокий.

Низкий уровень характеризуется невысоким уровнем знаний общих и специальных норм права, осознанием и проявлением личной ответственности не в полной мере, потерей доверия к правовым институтам и законодательству, отсутствием необходимых правовых умений и навыков.

Базовый уровень характеризуется наличием в необходимом объеме знаний общих и специальных норм права, толерантным отношением к правам и законным интересам большинства участников надлежащей аптечной практики, осознанно проявляемой ответственностью в профессиональной деятельности, достаточно сформированным объемом правовых умений и навыков.

Высокий уровень характеризуется глубокими и системными знаниями общих и специальных норм права, проявлением эмпатии и ответственности ко всем участникам надлежащей аптечной практики, умением применять правовые знания, для решения проблемно-правовых ситуаций.

Оценивание фармацевтического работника по каждому компоненту модели возможно с помощью фонда оценочных средств.

## Заключение

Результаты исследования показали, что правовая компетентность специалиста аптечной организации объединяет личностный и профессиональный аспекты, через совокупность взаимосвязанных элементов. Условия формирования правовой компетентности фармацевтических работников, определенные на основе теоретического анализа проблемы, могут служить методической основой при реализации основных профессиональных образовательных программ, а также при разработке дополнительной профессиональной программы фармацевтического

образования. Данные настоящего исследования требуют эмпирической проверки, что составляет перспективу дальнейшей работы.

## Литература (references)

1. Агамиров А.К. Самопроектирование как эффективный способ формирования профессионально-правовой компетентности будущих специалистов неюридического профиля // Вестник Тамбовского университета. Серия: Гуманитарные науки. – 2008. – № 12(68). – С. 72-76. [Agamirov A.K. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Gumanitarnye nauki.* – 2008. – N12(68). – P. 72-76. (in Russian)]
2. Волох Т.С. Развитие социально-правовой компетентности будущего учителя (на материале педагогических дисциплин): Автореф. дис. ... канд. педагогич. наук. – Омск, 2006. – 19 с. [Volokh T. S. *Razvitie sotsial'no-pravovoi kompetentnosti budushchego uchitelya (na materiale pedagogicheskikh distsiplin) (kand. dis.).* Development of the socio-legal competence of the future teacher (based on the material of pedagogical disciplines) (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Omsk, 2006. – 19 p. (in Russian)]
3. Грак ДВ. Развитие правовой компетентности педагога общеобразовательной организации: Автореф. дис. канд. педагогич. наук. – Красноярск, 2023. – 24 с. [Grak D. V. *Razvitie pravovoi kompetentnosti pedagoga obshcheobrazovatel'noi organizatsii (kand. dis.).* Development of legal competence of a teacher of a general education organization (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Krasnoyarsk, 2023. – 24 p. (in Russian)]
4. Громакова Н.В., Плотникова И.Е. Педагогические условия формирования правовой компетентности студентов медицинской образовательной организации // Известия Воронежского государственного педагогического университета. – 2020. – № 2(287). – С. 74-77. [Gromakova N. V., Plotnikova I.E. *Pedagogicheskie usloviya formirovaniya pravovoi kompetentnosti studentov meditsinskoj obrazovatel'noi organizatsii // Izvestiya Voronezhskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta.* – 2020. – N 2(287). – P. 74-77. (in Russian)]
5. Гурин С.В. Формирование правовой компетентности будущего учителя в учебно-воспитательном процессе вуза: Автореф. дис. канд. педагогич. наук. – Мурманск, 2004. – 24 с. [Gurin S.V. *Formirovanie pravovoi kompetentnosti budushchego uchitelya v uchebno-vospitatel'nom protsesse vuza (kand. dis.).* Formation of the legal competence of the future teacher in the educational process of the university (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Murmansk, 2004. – 24 p. (in Russian)]
6. Денисенко И.К. Правовая социализация и правовая компетентность личности // Общество и право. – 2012. – № 2(39). – С. 262-266. [Denisenko I. K. *Pravovaya sotsializatsiya i pravovaya kompetentnost' lichnosti // Obshchestvo i pravo.* – 2012. – N 2(39). – P. 262-266. (in Russian)]
7. Дударева В.А. Совершенствование организации оказания медицинской помощи детскому населению на региональном уровне с учетом факторной обусловленности здоровья: Автореф. дис. ... канд. медиц. наук. – М., 2021. – 24 с. [Dudareva V. A. *Sovershenstvovanie organizatsii okazaniya meditsinskoj pomoshchi detskomu naseleniyu na regional'nom urovne s uchetom faktornoj obuslovlennosti zdorov'ya (kand. dis.).* Improving the organization of medical care for children at the regional level, taking into account the factor conditionality of health (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2021. – 24 p. (in Russian)]
8. Жигулин А.А. Правовая компетентность студента профессионального колледжа: особенности развития // Вестник Тамбовского университета. Серия: Гуманитарные науки. – 2010. – № 3(83). – С. 163-166. [Zhigulin A.A. *Pravovaya kompetentnost' studenta professional'nogo kolledzha: osobennosti razvitiya // Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya: Gumanitarnye nauki.* – 2010. – N 3(83). – P. 163-166. (in Russian)]
9. Закон Пермского края от 05.04.2022 N 59-ПК «О правовом просвещении граждан на территории Пермского края» (принят ЗС ПК 17.03.2022) // Бюллетень законов Пермского края, правовых актов губернатора Пермского края, Правительства Пермского края, исполнительных органов государственной власти Пермского края", N 14, том 1, 11.04.2022 [Zakon Permskogo kraja ot 05.04.2022 N 59-ПК «O pravom prosveshchenii grazhdan na territorii Permskogo kraja» (prinyat ZS PK 17.03.2022) // Byulleten' zakonov Permskogo kraja, pravovykh aktov gubernatora Permskogo kraja, Pravitel'stva Permskogo kraja, ispolnitel'nykh organov gosudarstvennoi vlasti Permskogo kraja", N 14, V.1, 11.04.2022 (in Russian)]
10. Кархалев И.В. Акмеологические особенности развития правовой компетентности сотрудников наркоконтроля: Автореф. дис. ... канд. психолог. наук. – М., 2007. – 22 с. [Karkhalev I. V. *Akmeologicheskie osobennosti razvitiya pravovoi kompetentnosti sotrudnikov narkokontrolya (kand. dis.).* Acmeological features of the development of legal competence of drug control officers (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2007. – 22 p. (in Russian)]
11. Кашина Е.В., Мезенцева Е.С. От требований ФГОС к профессиональной деятельности: правовая компетентность специалиста аптечной организации // Современная фармация: вызовы, ожидания, решения: Материалы Всероссийской конференции. – Пермь, 2023. – С. 122-126. [Kashina E.V., Mezentseva E.S. *Ot trebovanii FGOS k professional'noi deyatel'nosti: pravovaya kompetentnost' spetsialista*

- aptechnoi organizatsii // Sovremennaya farmatsiya: vyzovy, ozhidaniya, resheniya: Materialy Vserossiiskoi konferentsii. – Perm', 2023. – P. 122-126. (in Russian)]*
12. Князева А.Г. Формирование профессионально-правовой компетентности бакалавров социальной работы в университете: Дис. канд. педагогич. наук. – Орел, 2017. – 176 с. [Knyazeva A. G. *Formirovanie professional'no-pravovoi kompetentnosti bakalavrov sotsial'noi raboty v universitete (kand. dis.)*. Formation of professional and legal competence of bachelors of social work at the University (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Orel, 2017. – 176 p. (in Russian)]
  13. Кожин С.А. Состояние и пути развития кадрового потенциала врачей анестезиологов-реаниматологов: Автореф. дис. канд. медич. наук. – СПб., 2022. – 23 с. [Kozhin S.A. *Sostoyanie i puti razvitiya kadrovogo potentsiala vrachei anesteziologov-reanimatologov (kand. dis.)*. The state and ways of developing the human potential of anesthesiologists and resuscitators (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Saint-Petersburg, 2022. – 23 p. (in Russian)]
  14. Кузнецова Н. О. Правовая компетентность специалистов по рекламе и связям с общественностью // Вестник Самарского университета. История, педагогика, филология. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 54-59. [Kuznetsova N. O. *Pravovaya kompetentnost' spetsialistov po reklame i svyazyam s obshchestvennost'yu // Vestnik Samarskogo universiteta. Istoriya, pedagogika, filologiya. – 2018. – V. 24, N 4. – P. 54-59. (in Russian)]*
  15. Кузнецова Н.О. Формирование правовой компетентности специалистов по рекламе и связям с общественностью в процессе профессиональной подготовки: Автореф. дис. канд. педагогич. наук. – Самара, 2000. – 21 с. [Kuznetsova N.O. *Formirovanie pravovoi kompetentnosti spetsialistov po reklame i svyazyam s obshchestvennost'yu v protsesse professional'noi podgotovki (kand. dis.)*. Formation of legal competence of advertising and public relations specialists in the process of professional training (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Samara, 2000. – 21 p. (in Russian)]
  16. Лукаш О.А. Формирование правовой компетентности студентов колледжа культуры в процессе подготовки к профессиональной деятельности: Автореф. дис. канд. педагогич. наук. – Тула, 2013. – 24 с. [Lukash O. A. *Formirovanie pravovoi kompetentnosti studentov kolledzha kul'tury v protsesse podgotovki k professional'noi deyatel'nosti (kand. dis.)*. Formation of legal competence of students of the College of Culture in the process of preparation for professional activity (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Tula, 2013. – 24 p. (in Russian)]
  17. Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения [Электронный ресурс]: приказ Минздрава России от 31.08.2016 N 647н (Зарегистрировано в Минюсте России 09.01.2017 N 45113) – Режим доступа: <http://www.pravo.gov.ru> [Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchei aptechnoi praktiki lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya [Elektronnyi resurs]: prikaz Minzdrava Rossii ot 31.08.2016 N 647n (Zaregistrirvano v Minyuste Rossii 09.01.2017 N 45113) – Rezhim dostupa: <http://www.pravo.gov.ru> (in Russian)]
  18. Основы государственной политики Российской Федерации в сфере развития правовой грамотности и правосознания граждан (утв. Президентом РФ 28.04.2011 N Пр-1168) // «Российская газета», N 151, 14.07.2011 [Osnovy gosudarstvennoi politiki Rossiiskoi Federatsii v sfere razvitiya pravovoi gramotnosti i pravosoznaniya grazhdan (utv. Prezidentom RF 28.04.2011 N Pr-1168) // «Rossiiskaya gazeta», N 151, 14.07.2011 (in Russian)]
  19. Певцова Е.А. Проблемы формирования правового сознания учащейся молодежи (теоретико-правовые аспекты): Автореф. дис. ... докт. юридич. наук. – М., 2006. – 46 с. [Pevtsova E.A. *Problemy formirovaniya pravovogo soznaniya uchashcheysya molodezhi (teoretike-pravovye aspekty) (doctoral dis.)*. Problems of formation of legal consciousness of students (theoretical and legal aspects) (Doctoral Thesis). – Moscow, 2006. – 46 p. (in Russian)]
  20. Смирнов В.А. Формирование профессионально-правовой компетентности специалистов противопожарной службы МЧС России в вузе: Автореф. дис. ... канд. педагогич. наук. – М., 2007. – 23 с. [Smirnov V. A. *Formirovanie professional'no-pravovoi kompetentnosti spetsialistov protivopozharnoi sluzhby MChS Rossii v vuze (kand. dis.)*. Formation of professional and legal competence of specialists of the fire service of the Ministry of Emergency Situations of Russia at the university (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2007. – 23 p. (in Russian)]
  21. Таубэ А.А. Реализация компетентностного подхода в подготовке кадров высшей квалификации для фармацевтической промышленности // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 213-222. [Taube A. A. *Realizatsiya kompetentnostnogo podkhoda v podgotovke kadrov vysshei kvalifikatsii dlya farmatsevticheskoi promyshlennosti // Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii. – 2021. – V. 20, N 4. – P. 213-222. (in Russian)]*

### **Информация об авторах**

*Кашина Елена Викторовна* – старший преподаватель кафедры организации, экономики и истории фармации факультета очного обучения ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: elenakashina30@mail.ru

*Мезенцева Екатерина Сергеевна* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации, экономики и истории фармации факультета очного обучения ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: vorozhtcova.e@gmail.com

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

Поступила 04.06.2024

Принята к печати 20.09.2024

## ЮБИЛЕИ

УДК

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.30 EDN: TAOLXQ

### КАФЕДРА АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ С КУРСОМ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ – ПОСТУПАТЕЛЬНОЕ ДВИЖЕНИЕ ПО ЗАДАННОМУ РАНЕЕ ВЕКТОРУ

© Покусаева В.Н.

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

#### Резюме

В статье изложена история создания и основные этапы развития кафедры акушерства и гинекологии Смоленского государственного медицинского института (ныне университета) с 1923 по 2023 годы. В основу статьи положена информация, полученная из архивных источников и воспоминаний сотрудников кафедры.

### DEPARTMENT OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY WITH A COURSE OF PRENATAL DIAGNOSTICS - FORWARD MOVEMENT ALONG A GIVEN VECTOR

Pokusaeva V.N.

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

#### Abstract

The article presents the history of the creation and the main stages of development of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Smolensk State Medical Institute (now university) from 1923 to 2023. The article is based on information obtained from archival sources and memoirs of the department staff.

В 2023 г/ отпраздновала вековой юбилей одна из старейших кафедр Смоленского государственного медицинского университета – кафедра акушерства и гинекологии (в настоящее время кафедра акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики). За 100 лет кафедра прошла долгий и насыщенный путь, приобрела заслуженный авторитет как среди практикующих врачей, так в научных сообществах. Традиционно это одна из самых интересных и любимых студентами кафедр Смоленского вуза.



Рис. 1. «Школа Российского общества акушеров-гинекологов Смоленск, Брянск», посвященная 100-летию кафедры акушерства и гинекологии (СГМУ, 14 сентября 2023 г.)

Очевидно, что история любого коллектива – это история людей, которые его создавали, в нем работали, под чьим руководством появлялись новые достижения в педагогической, лечебной, научной работе. В этой статье мне бы хотелось отразить исторические события и даты через призму историй персоналий, определивших вектор движения кафедры, тех, кто твердой рукой вел ее этим курсом вне зависимости от обстоятельств и времени.



Рис. 2. Заведующие кафедрой акушерства и гинекологии Смоленского государственного медицинского института /университета (1923-2021 гг.)

В 1923 г. при медицинском факультете Смоленского государственного университета в соответствии с потребностями образовательного процесса была организована кафедра акушерства и гинекологии. Ее создателем и первым заведующим был 45-летний профессор Николай Васильевич Марков. Сын дьякона, студент медицинского факультета Московского университета, уже после второго курса он получал премию имени профессора Захарьина как лучший студент. Был участником нелегального революционного студенческого землячества, там же познакомился с будущим народным комиссаром здравоохранения Николаем Александровичем Семашко. Был лично знаком с Львом Николаевичем Толстым и, как считал сам Николай Васильевич Марков, долгие субботние разговоры с писателем на религиозно-нравственные темы определили мировоззрение будущего ученого. Во многом поэтому, получив в 1901 г. диплом лекаря с отличием, он не остался в университете, а пошел в Земство, где проработал 12 лет. Активно занимаясь организацией медицинской помощи, не прекращал исследовательской работы, публиковался в ведущих научных медицинских журналах. Благодаря своим достижениям получил бесплатную научную командировку за границу и несколько месяцев стажировался в Париже у известного хирурга Дуаена. Во время Первой мировой войны был мобилизован на фронт и с 1914 по 1918 г. служил старшим ординатором в лазаретах и госпиталях Юго-Западного фронта. Продолжая заниматься наукой, писал статьи уже не о разрывах матки и выкидышах, а об огнестрельных ранах. После демобилизации работал в Липецке, в Астраханском мединституте, организовал и первый год заведовал кафедрой в Нижнем Новгороде, откуда и был направлен в Смоленск для создания кафедры акушерства и гинекологии. Первыми сотрудниками кафедры стали супруга первого декана медфакультета Мина Александровна Дыхно, имевшая 15-летний стаж врачевания, и вчерашние выпускники медфака МГУ – Ф.А. Боканов, Е.И. Боканова, С.В. Кисин, А.Ф. Носович. В 30-е годы к ним присоединились выпускники смоленского мединститута – К.К. Комешко, Б.И. Ресин, К.Е. Ефимов, П.М. Вольский, Е.И. Голубчик-Йоффе, Е.М. Суханов, Л.И. Быковская, П.И. Кузьмина, А.С. Сонкин, Е.Г. Степанова и П.А. Степанова.

Клиническая база кафедры первоначально располагалась на Покровке: 25 гинекологических коек на втором этаже главного корпуса и 12 акушерских в специально отведенном для этого бараке. В

довоенное время коечный фонд акушерско-гинекологической базы кафедры постепенно расширялся за счет передачи гинекологам всего второго этажа больницы на Покровке (до 130 гинекологических коек) и исторического здания 2-й Советской больницы (ныне больница скорой медицинской помощи) под 110 акушерских коек.



Рис. 3. Слева – акушерская клиника, справа – гинекологическая клиника (Смоленск, 1924 г.)

Понимая, что этого недостаточно для оказания помощи смоленским жительницам, профессор Марков стал инициатором создания в областном центре Акушерско-Гинекологической Клиники. По его собственным воспоминаниям, «не встретив достаточного сочувствия со стороны местных организаций и со стороны Наркомздрава», он обратился с ходатайством лично к Председателю Совнарком Молотову, который «отнесся к этому делу очень сочувственно» и благодаря вмешательству высокого лица, начала строиться клиника на 150 коек (сейчас это старый корпус областной больницы). После окончания строительства здание сразу не было введено в строй, так как этому помешала Великая Отечественная война.

Николай Васильевич был не только большим ученым, врачом, организатором здравоохранения. Ему приходилось принимать участие в Воскресном Университете, читать популярные лекции, он был Членом Лекторского Бюро, издал 2 научно-популярные брошюры («Выкидыш» и «Рак матки»), которые выдержали многочисленные переиздания. В 1935 г. за свои научные работы Квалификационной Комиссией при Наркомздраве Николай Васильевич был удостоен учёного звания профессора и учёной степени доктора медицинских наук без защиты диссертации. Годом позже Учёный Совет Московского Областного Института Акушерства и Гинекологии избрал его научным руководителем и заместителем директора. Однако проработав 8 месяцев в Москве, ввиду «отсутствия культурной квартиры» профессор вернулся в Смоленск, где продолжил плодотворно работать до Великой Отечественной войны. В общей сложности под его руководством за 18 довоенных лет сотрудниками кафедры и клиники было выполнено свыше 100 научных работ, защищено 6 кандидатских диссертаций, издано 2 монографии. В 1927 г. в гинекологической клинике медфака впервые в Смоленске было сделано переливание крови. Научные направления были сконцентрированы на проблемах мочеполовых свищей, пересадки мочеточников в толстую кишку, гинекологической онкопатологии, обезболивании родов.

Это штрихи биографии человека, заложившего вектор развития кафедры на столетия: беззаветная преданность профессии врача и педагога, scrupulousness в научных исследованиях, честное врачевание и активная жизненная позиция. Эти традиции десятилетиями бережно передавались преподавателями из поколения в поколение.

Великая Отечественная война на 3 года прервала плодотворную деятельность института, который к тому времени признавался одним из крупнейших вузов страны. С первых дней войны для работы в эвакуогоспиталях были направлены доцент Кирилл Константинович Комешко и ассистент Прасковья Андреевна Степанова – будущие руководители кафедры. Сверхштатный ассистент Лидия Ивановна Быковская была мобилизована раньше, сразу после начала Второй мировой войны – 10 сентября 1939 года. Исполняя свой врачебный и гражданский долг, до конца войны наши преподаватели самоотверженно лечили раненых, организовывали работу медицинской службы и руководили эвакуационными госпиталями.





Рис. 4. Сотрудники кафедр – участники Великой Отечественной войны

18-летней девчонкой будущий доцент Галина Васильевна Юденич добровольно записалась в ряды Рабоче-крестьянской Красной Армии и, окончив школу радиопеленгаторов, была направлена командиром отделения на фронт. 15-летний подросток Валера, будущий заведующий кафедрой Валерий Михайлович Соколов, чудом эвакуированный из блокадного Ленинграда, пытался добровольцем попасть на фронт. Получив отказ в военкомате, поступил в 10 класс Ивановской спецшколы ВВС и по ее окончании служил в армии бортмехаником до 1951 г. В тылу врага Великую Победу ковали будущие сотрудники кафедры: врач Шабалина Анна Ивановна и фельдшер Мамонтова Дора Прокофьевна. Старшеклассница Лидия Прокофьевна Вахтина работала бригадиром на военном заводе, а Зоя Фёдоровна Упит – на Барнаульском меланжевом комбинате.

Осенью 1944 г. Смоленский медицинский институт возобновил свою работу. Вернувшиеся с фронта и из эвакуации преподаватели начали восстановление клинических баз и организацию учебного процесса. Профессор Н.В. Марков в Смоленск больше не вернулся. Возглавить кафедру был приглашен из Воронежа профессор Семен Маркович Клейн. Видный ученый, клиницист, педагог. Родился в Литве, начал образование в университете города Нанси во Франции, рядовым пехотинцем участвовал в Первой мировой войне, дважды был тяжело ранен, попал в плен к австрийцам, 3 года находился в лагере для военнопленных. Вернувшись после войны в Воронеж, закончил там медицинский факультет и с 1925 г. начал преподавать в Воронежском мединституте. В годы Великой Отечественной войны продолжал преподавательскую деятельность и заведовал кафедрой в объединенном институте Воронеж-Ульяновск. В 1944 г. защитил докторскую диссертацию. Прибыв в Смоленск в начале 1945 г., организовал работу в условиях практически полной разрухи. Сначала начала работать учебная база 2-й клинической больницы (Красный Крест), располагавшая только 30 гинекологическими и 25 акушерскими койками. В последующие 15 лет клиническая база кафедры расширилась до 120 акушерских и 140 гинекологических коек за счет ввода в строй отделений областной и железнодорожной больниц. Профессор Клейн принимал деятельное участие в организации родовспоможения на Смоленщине, был главным акушером-гинекологом Смоленской области. В те годы на кафедре работали как вернувшиеся с фронта преподаватели, так и уже вновь прибывшие ученики Семена Марковича Клейна: П.А. Степанова, К.К. Комешко, Л.И. Быковская, П.Д. Сидоренко, А.С. Сонкин, А.И. Шабалина, А.С. Сажина-Яновская, Л.П. Вахтина, Т.М. Попова, Г.В. Юденич, З.Ф. Упит, Д.П. Мамонтова, В.Е. Герасимова, К.Ф. Волознева, Н.П. Найденова. В тематику научной работы включаются актуальнейшие в те годы темы: послеродовые гнойно-септические заболевания и инфицированные аборты, вопросы обезболивания родов и регуляция родовой деятельности. Всего за период руководства Семена Марковича было опубликовано 88 научных работ, защищено 2 кандидатских диссертации.



Рис. 5. Коллектив кафедры (50-е годы)

После смерти профессора Клейна заведующим кафедрой был избран профессор Кирилл Константинович Комешко. После окончания Смоленского мединститута в 1928 г. он остался на кафедре акушерства и гинекологии, и за исключением периода службы в эвакогоспиталях во время войны и года работы в североосетинском мединституте профессиональная судьба Кирилла Константиновича была неразрывно связана с Alma Mater. Опытный и высококвалифицированный врач-клиницист, прекрасный педагог и научный работник – это не только слова из характеристики в архиве, но и воспоминания его учеников и коллег. И, как и его предшественники, имел активную гражданскую позицию: был председателем комиссии родовспоможения Смоленского областного отдела здравоохранения, председателем научного общества, членом правления общества «Знание», народного Университета здоровья. Научные интересы кафедры в это время концентрируются на акушерской тематике: проблемах внутриутробной охраны плода, здоровья новорожденного и матери. За 14 лет было выполнено и защищено 3 докторских, 6 кандидатских диссертаций, опубликовано 132 научных работы.



Рис. 6. Коллектив кафедры (1971 г.)

Продолжала улучшаться и клиническая база кафедры: введено в строй новое здание гинекологической клиники на 170 коек при 2-ой городской больнице, построен новый типовой городской родильный дом на 150 акушерских коек (ныне Клинический родильный дом). В общей сложности к середине 70-х годов кафедра располагала 230 гинекологическими и 240 акушерскими койками, достаточным количеством учебных комнат.

После смерти профессора К.К. Комешко недолгое время (1974-76 гг.) обязанности заведующего кафедрой исполняла профессор Прасковья Андреевна Степанова – опытный клиницист, сильный организатор здравоохранения, главный гинеколог Смоленской области, депутат Смоленского горсовета (более 20 лет с 1939 года), длительное время заведовала родильным отделением Красного Креста (1938-41 гг. и 1947-61 гг.).

Белорусский профессор Кирилл Иванович Малевич проработал в должности заведующего кафедрой всего несколько месяцев, перейдя на работу в Белорусский государственный медицинский университет. И практически с 1976 по 1991 г. кафедрой руководил доцент Валерий Михайлович Соколов. Помимо обычных качеств, которыми обладают все заведующие кафедрами, Валерий Михайлович был очень сильный методист, педант, человек, увлекавшийся историей, в том числе историей кафедры. В годы его руководства продолжала улучшаться и совершенствоваться клиническая и учебная базы кафедры. После введения в строй в 1986 г. типового здания родильного отделения 1-й клинической больницы кафедра для учебных целей могла использовать клиники на 230 гинекологических и 300 акушерских коек, на базе которых располагались хорошо оборудованные учебные помещения. В это время сотрудниками проводится большая работа по повышению квалификации врачей лечебных учреждений области и близлежащих регионов. Продолжаются научные исследования по оптимизации лечения воспалительных заболеваний женских половых органов, сократительной деятельности матки, невынашиванию беременности, изучаются региональные особенности послеродовых гнойно-септических заболеваний. На кафедру приходят новые сотрудники: В.И. Семенкова, А.П. Гордиловская, А.В. Иванова, Н.К. Никифоровский, А.Н. Иванян, Е.А. Степанькова, С.Б. Крюковский, Г.Д. Бельская, Р.Р. Абузьяров, В.Н. Петрова, Г.А. Шеломанова, Е.Б. Новикова. В этот период написано более 120 научных трудов, защищено 7 кандидатских диссертаций.



Рис. 7. Коллектив кафедры (80-е годы)

С 1991 г. на протяжении 30 лет кафедрой руководил профессор Николай Константинович Никифоровский. Многие поколения врачей помнят его как высоко эрудированного, инициативного, безусловно, профессионала высочайшего класса и чрезвычайно скромного в анонсировании своих достоинств человека. Как прекрасный стратег, Николай Константинович с прицелом на будущее быстро пополнил ряды преподавателей молодыми выпускниками медицинского института. Практически одновременно пришли работать ассистенты В.Н. Покусаева, В.В. Молчанов, А.Б. Мельникова, С.В. Сехин, Н.М. Отвагина, Г.А. Беденкова, Ф.Б.

Султыгова.



Рис. 8. Коллектив кафедры (1997 г.)

Благодаря авторитету своего учителя и опыту работавших в то время на кафедре преподавателей, вчерашние ординаторы без лишних проблем интегрировались в лечебный процесс, освоили новейшие методики диагностики и лечения, азы педагогической, методической работы, в кратчайшие сроки защитили кандидатские диссертации. Руководитель-новатор первым в институте, несмотря на протесты и слезы сотрудников, внедрил ЭВМ (известную ныне как компьютер). Кафедра стала инициатором и на долгие годы провайдером ультразвуковой и пренатальной диагностики, эндоскопии. Признанием большого вклада в науку и практическую медицину стало избрание профессора Никифоровского членом правления Российского общества акушеров-гинекологов и редколлегий ведущих профильных журналов России и Белоруссии.

В 1994 г. из кафедры выделился курс, а впоследствии кафедра акушерства и гинекологии под руководством профессора Александра Николаевича Иваняна, который вместе со своими сотрудниками занялся постдипломным обучением акушеров-гинекологов.



Рис. 9. Коллектив кафедры (2013 г.)

Все возрастающий опыт сотрудников в проведении скрининговых программ в медицине плода определил лидерство кафедры в этой области и позволил в 2001 г. создать при классической кафедре акушерства и гинекологии один из первых в России курсов пренатальной диагностики. Десятки врачей близлежащих регионов Брянской, Калужской, Орловской, Калининградской и

Смоленской областей получили возможность пройти обучение и повышение квалификации по специальности «врач ультразвуковой диагностики». В кафедральный коллектив постепенно влились новые сотрудники: Е.Н. Никифоровская, С.В. Петрова, Т.А. Степанькова, И.В. Котикова, позднее – А.С. Вахрушина и В.Ю. Амалицкий. За время руководства Николая Константиновича Никифоровского, преподавателями и практическими врачами было написано более 200 научных работ, защищено 5 докторских диссертаций, 23 кандидатских диссертации, издано 3 монографии. Научные направления в этот период охватывали широкий спектр акушерско-гинекологических проблем: состояние внутриутробного плода, воспалительные заболевания женской репродуктивной системы, инфекции мочевых путей при беременности, эндокринные и метаболические нарушения при беременности.

С 2021 г. кафедрой заведует ученица профессора Н.К. Никифоровского, доктор медицинских наук, профессор Покусаева Вита Николаевна. Кафедра сегодня – это коллектив профессионалов, которые преданы своему делу, стремятся к саморазвитию, увлекая за собой практических врачей, ординаторов и студентов. По учебной нагрузке кафедра относится к числу наиболее крупных кафедр СГМУ. В ее основном штате Заслуженный врач РФ, 3 доктора медицинских наук, 6 кандидатов медицинских наук. Помимо штатных преподавателей, на кафедре совмещают научно-педагогическую и клиническую работу практические врачи и руководители здравоохранения, имеющие ученые степени.



Рис. 10. Кафедральное совещание (2022 г.)

Кафедра традиционно остается одной из лучших в учебно-воспитательной и методической работе, а ее сотрудники по результатам конкурса неоднократно были названы лекторами и преподавателями года. Ежегодно на кафедре обучаются более 1,5 тыс. студентов и ординаторов, половина из которых иностранцы. Современные требования к высшей медицинской школе помогли быстро внедрить дистанционные формы обучения и освоить интернет-пространство, чему способствовала пандемия COVID-19. Практически все преподаватели владеют английским языком, что позволяет с 2005 г. обучать индийских студентов на языке-посреднике. Преподавая с использованием англоязычных учебников, читая литературу в оригинале, преподаватели свободно инкорпорируются в российское и международное научное пространство, публикуют статьи в изданиях с высоким индексом цитирования, выступают с докладами на конгрессах всех уровней, в том числе на конгрессе FIGO. Сотрудничество с ведущими научными центрами страны, проведение междисциплинарных исследований, совместная работа с НИИАХ предполагают беспрекословное выполнение требований надлежащей клинической практики и доказательной медицины. Кафедра принимала участие в выполнении государственного задания, 2 грантов Российских научных фондов, нескольких многоцентровых клинических исследований медицинских препаратов 2-3 фазы. Монография «Ожирение у женщин» в соавторстве с учеными из научного Эндокринологического центра была признана лучшей клинической монографией

университета в 2020 г. (Н.К. Никифоровский, В.Н. Покусаева).

Все преподаватели – действующие врачи государственных и негосударственных клиник города Смоленска, специалисты акушеры-гинекологи и врачи ультразвуковой диагностики. На клинических базах сотрудники помогают практическому здравоохранению в его ежедневном нелегком труде, ведут большую лечебную и консультативную работу, которая зачастую продолжается и в нерабочее, ночное, отпускное время. Образовательная работа с врачами на обходах, пятиминутках, конференциях, круглых столах позволяет поддерживать высокий авторитет кафедры у практических врачей Смоленской, Калужской, Брянской области. Профессора и доценты являются членами перинатального консилиума, экспертами департамента здравоохранения и страховых медицинских фондов, лекторами школы Российского общества акушеров-гинекологов, занимаются волонтерством, проводят санитарно-просветительную работу среди студентов, пациентов и медицинских работников. Профессор В.Н. Покусаева является членом Правления Общероссийской общественной организации содействия охране материнства и детства «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ) и председателем ее регионального отделения.

К сожалению, реорганизация акушерско-гинекологической службы привела к некоторому сокращению клинических баз и учебных помещений кафедры. В связи с этим продолжают продуктивные контакты с главными врачами лечебных учреждений, более тесная интеграция с негосударственными медицинскими учреждениями, которые готовы оказать помощь в учебном процессе. Клинические базы кафедры в настоящее время расположены в ОГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи», ОГБУЗ «Клинический родильный дом» (роддом и женская консультация), ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», ОГБУЗ «Клиническая больница №1», обучение студентов и ординаторов идет и в новом перинатальном центре Смоленска.

Кафедра гордится своими известными выпускниками, среди которых вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов профессор Игорь Иванович Баранов и 2 почетных профессора СГМУ (профессор Вера Николаевна Прилепская и профессор Игорь Борисович Манухин).

В завершении статьи, мы выражаем слова благодарности ныне здравствующим ветеранам кафедры Алле Петровне Гордиловской, Якову Моисеевичу Брицуну, Алле Владимировне Ивановой, Виктории Николаевне Мишоновой. Чтя традиции, которые нам были переданы нашими учителями, мы постоянно совершенствуем нашу работу. Обучение российских и иностранных учащихся, клиническая работа, исследовательские проекты, публикации, выступления на различных научных и образовательных мероприятиях позволяют сотрудникам кафедры быть в курсе последних достижений медицинской науки и побуждают постоянно двигаться вперед и покорять новые рубежи.



Рис. 11. Ветераны кафедры: доцент Я.М. Брицун, ассистенты В.Н. Мишнова и А.В. Иванова, доцент А.П. Гордиловская (2018 г.)



Рис. 12. Штатные сотрудники кафедры (2024 г.): 1 ряд – доцент Отвагина Н.М., профессор Степанькова Е.А., заведующая кафедрой профессор Покусаева В.Н., профессор Петрова В.Н., доцент Сехин С.В. 2 ряд – старшие лаборанты Сенчилова С.В. и Шульга Т.В., ассистенты Степанькова Т.А. и Амалицкий В.Ю., доценты Мельникова А.Б. и Никифоровская Е.Н., ассистент Вахрушина А.С., лаборант Гуляева О.Н.

#### Использованные источники информации:

1. Никифоровский Н.К., Покусаева В.Н., Беденкова Г.А. Краткая история кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики (к 90-летию основания) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2013. – Т.12, №4. – С. 138-142. [Nikiforovskij N.K., Pokusaeva V.N., Bedenkova G.A. *Kratkaya istoriya kafedry akusherstva i ginekologii s kursom prenatal'noj diagnostiki (k 90-letiyu osnovaniya)* // *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. – 2013. – V.12, N4. – P. 138-142.]
2. Смоленская государственная медицинская академия – наша судьба и история. – Смоленск: Изд-во «Мажента», 2010. – 232 с. [Smolenskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya – nasha sud'ba i istoriya. – *Smolensk: Izd-vo «Mazhenta»*, 2010. – 232 p.]
3. Юбилейные и знаменательные даты истории СГМА 2013 г. – Вып.8. – Смоленск, 2013. – 99 с. [YUbilejnye i znamenatel'nye daty istorii SGMA 2013 g. - *Vyp.8. - Smolensk*, 2013. – 99 p.]
4. Личные дела сотрудников кафедры (архив СГМУ) [Lichnye dela sotrudnikov kafedry (arhiv SGMU)]
5. Воспоминания сотрудников кафедры (архив кафедры) [Vospominaniya sotrudnikov kafedry (arhiv kafedry)]