

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 24, №1

2025



**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2025, Т.24, №1**

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

Учредитель

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

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

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-67864 от 06 декабря 2016 г.
ISSN 2225-6016

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

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

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

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

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

Адрес редакции и издателя

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, hypoxia@yandex.ru

16+

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

- Шабанов П.Д., Лихтман Я.Б. Реакция кортиколиберина в мозге крыс на форсированное введение психоактивных веществ 5
- Плискин Н.Н. Доминирующая роль в этиологии перипротезной инфекции – колонизацией стафилококками, эволюция их резистентности 13
- Бровко Ю.И., Соцкая Я.А., Саламех К.А. Оценка показателей перекисного окисления липидов у больных неалкогольным стеатогепатитом с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом и ожирением под влиянием предложенной терапии 21
- Крылова И.Б., Селина Е.Н., Любимов А.В., Воейков А.И., Шабанов П.Д. Сравнительное исследование антигипоксических эффектов двух производных тиобензимидазола 27
- Buyunov L.G., Proshin S.N., Sorokina L.A., Fedorov N.A., Dubenskaya L.I. The effectiveness of a triazine-indole derivative in the treatment of motion sickness: a randomized clinical trial 33

ОБЗОРЫ

- Сливкин М.Д., Данилов А.И., Стахнев Е.Ю. Нефротоксичность антимикробной терапии у пациентов с инфекционным эндокардитом и потенциальные возможности ее профилактики 40
- Кулешов А.А., Данилов А.И., Стахнев Е.Ю. Значение фторхинолонов в современной терапии осложненного пиелонефрита 44

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Мухин И.В., Социлин А.В., Кошелева Е.Н. Трансформация течения пульмонального и гипертензивного синдромов при сочетанной кардиореспираторной патологии в процессе реабилитации у горнорабочих угольных шахт 49
- Пиманов С.И., Руцкая И.А. Валидация ультразвуковых критериев тяжелого течения энтероколита, вызванного *Clostridioides difficile* 56
- Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., Чегуров О.К., Герман О.Ю. Взаимосвязь некоторых количественных показателей и качественных характеристик остеоартрозного процесса 65
- Отто Н.Ю., Безрукова Д.А., Джумагазиев А.А., Безрукова Д.Д. Наиболее частые осложнения у детей с конституционально-экзогенным ожирением 71
- Колчева Ю.А., Адрианов А.В., Непомнящая С.А. Структура детской инвалидности в Российской Федерации 80
- Рукин Я.А., Богданов М.М., Торибио Иностроса А.Ю. Несоответствие в длине нижних конечностей у пациентов с коксовертебральным синдромом 87
- Ларичев А.Б., Рябов М.М., Демешко Н.В., Смирнова А.В., Слободская Н.А. Нарушения в системе микроциркуляции крови при панкреонекрозе 94
- Лукашев А.Д., Курочкин С.В., Малков И.С. Систематизация осложнений острого панкреатита 101
- Балтабаев А.И. Результаты конверсии при лапароскопической холецистэктомии 112
- Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А. Хронические диффузные заболевания печени, сочетанные с ожирением на фоне рецидивирующих герпетических 117

CONTENTS

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

- Shabanov P.D., Likhtman Ya.B. Reaction of corticoliberin in the brain of rats to forced administration of psychoactive substances 5
- Pliska N.N. Dominant role in the etiology of periprosthetic infection is played by staphylococcal colonization and the evolution of their resistance 13
- Brovko Yu.I., Sotskaya Ya.A., Salameh K.A. Assessment of lipid peroxidation indices in patients with non-alcoholic steatohepatitis with concomitant chronic non-calculous cholecystitis and obesity under the influence of the proposed therapy 21
- Krylova I.B., Selina E.N., Lyubimov A.V., Shabanov P.D. Comparative study of antihypoxic effects of two thiobenzimidazole derivatives 27
- Буйнов Л.Г., Прошин С.Н., Сорокина Л.А., Фёдоров Н.А., Дубенская Л.И. Эффективность производного триазин-индола в лечении болезни движения: рандомизированное клиническое исследование 33

REVIEWS

- Slivkin M.D., Danilov A.I., Stakhnev E.Yu. Nephrotoxicity of antimicrobial therapy in patients with infective endocarditis and potential possibilities of its prevention 40
- Kuleshov A.A., Danilov A.I., Stakhnev E.Yu. Importance of fluoroquinolones in modern treatment of complicated pyelonephritis 44

CLINICAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLES

- Mukhin I.V., Sochilin A.V., Kosheleva E.N. Transformation of the course of pulmonary and hypertensive syndromes in combined cardiorespiratory pathology during the rehabilitation process in coal miners 49
- Pimanov S.I., Rutskeya I.A. Validation of ultrasound criteria for the severe form of *Clostridium difficile* colitis 56
- Matveeva E.L., Gasanova A.G., Chegurov O.K., German O.Yu. Relationship of some quantitative indicators and qualitative characteristics of osteoarthritis process 65
- Bogdanyants M.V., Bezrukova D.A., Shmeleva A.Y., Otto N.Yu., Bezrukova D.A., Dzhumagaziev A.A., Bezrukova D.D. Structure of complications in children with constitutional-exogenous obesity 71
- Kolcheva Yu.A., Adrianov A.V., Nepomnyashchaya S.A. Structure of childhood disability in the Russian Federation 80
- Rukin Ya.A., Bogdanov M.M., Toribio Inostrosa A.Yu. Difference in the length of the lower extremities in patients with coxovertebral syndrome 87
- Larichev A.B., Ryabov M.M., Demeshko N.V., Smirnova A.V., Slobodskaya N.A. Disorders in the microcirculation system in pancreatic necrosis 94
- Lukashev A.D., Kurochkin S.V., Malkov I.S. Systematization of complications of acute pancreatitis 101
- Baltabaev A.I. Results of conversion in laparosuction laparoscopic cholecystectomy 112
- Perfilyeva M.Yu., Sotskaya Ya.A. Chronic diffuse liver diseases combined with obesity on the background of recurrent herpes infection 117

ОБЗОРЫ

Гладких Е.С., Щербак В.А., Аксенова Т.А. Современные представления о влиянии гипергомоцистеинемии на организм беременных женщин и новорожденных детей

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Давлатов Дж.А., Абдувохидов Б.У., Юлдошев Х.Ф., Тошпулотов У.Т., Джобиров Ш.И. Успешное хирургическое лечение эхинококковой кисты левого желудочка сердца, осложненного эмболией бедренной артерии у ребенка с мультифокальным эхинококкозом
Данпут Н., Петрова М.В., Аль Хатиб Н.С.А Влияние миорелаксанта промежуточного действия на пациента в критическом состоянии, перенесшего экстренную абдоминальную операцию

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Мальчёнкова С.С., Голяк Н.С., Бердник Н.Н., Циркунова Ж.Ф. Стабильность и микробиологическая чистота водных растворов кальция хлорида экстенпорального изготовления

Андреев А.А., Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Стеняева В.В., Жавкина Т.М. Оптимизация способа получения и методик анализа препарата «Кратегус»

Дьякова Н.А. Макроэлементный состав дикорастущих лекарственных растений естественных экотопов Воронежской области

Степанов К.С., Путенкова Л.Ю., Сорокин В.В. Инновационный подход к выделению глицирризиновой кислоты из корней солодки: использование малотоксичных растворителей и упрощённого аппаратного дизайна

Глембоцкая Г.Т., Григораш Д.В., Сафонова Н.В. Методические аспекты разработки технико-экономического обоснования вывода нового лекарственного препарата на рынок

Мечикова Г.Я., Толstenok И.В. Разработка спектрофотометрической методики количественного определения флавоноидов в побегах *Crataegus pinnatifida* bunge с использованием методологии центрального композиционного плана

Курдюков Е.Е., Митишев А.В., Селезнева Ю.А., Бодрова Д.Д., Фриндак К.А. Вербена лекарственная как перспективный источник биологически активных соединений

Русаева Н.С., Молохова Е.И., Березина Е.С. Разработка и валидация аналитической методики количественного определения содержания хлорофиллов в крапивы двудомной листьях

Недилько О.В., Яницкая А.В., Гришанин Г.В. Детализация флавоноидного состава надземной части *Glycyrrhiza glabra* L. с помощью хромато-масс-спектрометрии

Пугачева О.В., Тринеева О.В. Разработка и валидация методики определения каротиноидов и хлорофиллов в листьях аронии мичурина

Минаева А.Ю., Агеева В.А., Землянская И.В., Яницкая А.В. Определение количественного содержания дубильных веществ и флавоноидов в траве лапчатки серебристой, лапчатки астраханской и лапчатки вильчатой, произрастающей в Волгоградской области

Ганичева Л.М., Шаталова О.В., Ветютнева Н.А., Борискина М.А. Изучение рисков дистрибуции противоопухолевых лекарственных препаратов на

REVIEWS

123 Gladkih E.S., Shcherbak V.A., Aksanova T.A. Modern ideas about the effect of hyperhomocysteinemia on the body of pregnant women and newborn children

CLINICAL PHARMACOLOGY

131 Davlatov J.A., Abduvokhidov B.U., Yuldoshev Kh.F., Toshpulotov U.T., Jobirov Sh.I. Successful surgical treatment of left ventricle echinococcal cyst complicated by femoral artery embolism in a child with multifocal echinococcosis

137 Dhunputh N., Petrova M.V., Al Khateeb N.S.A. The effect of intermediate muscle relaxant on a critically ill patient undergoing emergency abdominal surgery

PHARMACEUTICAL SCIENCES

ORIGINAL ARTICLES

142 Malchenkova S.S., Golyak N.S., Berdnik N.N., Tsykunova Z.F. Stability and microbiological purity of compounding aqueous calcium chloride solutions

151 Andreev A.A., Kurkin V.A., Pravdivtseva O.E., Stenyaeva V.V., Zhavkina T.M. Optimization of the method of preparation and methodics of analysis of the drug "Crataegus"

157 Dyakova N.A. Macroelement composition of wild medicinal plants of natural ecotopes of Voronezh region

164 Stepanov K.S., Putenkova L.Yu., Sorokin V.V. Innovative approach to the isolation of glycyrrhizic acid from licorice roots: the use of low-toxicity solvents and simplified equipment

173 Glembotskaya G.T., Grigorash D.V., Safonova N.V. Methodological approach to optimizing the management strategy of the assortment policy of a pharmaceutical company based on inventory control

180 Mechikova G.Ya., Tolstenok I.V. Development of a spectrophotometric technique for the quantitative determination of flavonoids in shoots of *Crataegus pinnatifida* bunge using the central compositional plan methodology

187 Kurdyukov E.E., Mityshev A.V., Selezneva Yu.A., Bodrova D.D., Frindak K.A. Verbena officinalis as a promising source of biologically active compounds

194 Rusaeva N.S., Molokhova E.I., Berezina E.S. Development of an analytical technique for quantitative determination of chlorophyll content in urtica dioica leaves

201 Nedilko O.V., Yanitskaya A.V., Grishanin G.V. Analyses of the flavonoid composition of the above-ground part of *Glycyrrhiza glabra* L. by chromatography-mass spectrometry

209 Pugacheva O.V., Trineeva O.V. Development and validation of methods for quantitative determination of carotenoids and chlorophylls in aronia michurina leaves

217 Minaeva A.Y., Ageeva V.A., Zemlyanskaya I.V., Yanitskaya A.V. Determination of quantitative content of tannins and flavonoids in the herbs of *Potentilla argentea*, *Potentilla astracanica* and *Potentilla bifurca*, growing in the Volgograd region

223 Ganicheva L.M., Shatalova O.V., Vetutneva N.A., Boriskina M.A. Study of risks of distribution of antineoplastic drugs in the federal and local markets of

федеральном и локальном рынках государственных закупок

Лихачева М.А. Основные принципы обучения специалистов отдела обеспечения качества в современных фармацевтических организациях

Передерий Е.А., Кудимова А.С. Разработка алгоритма действий фармацевтического работника аптеки при необходимости посещения врача больным

Кушнир А.Ю., Афанасьева Т.Г., Новикова М.Д. Анализ потребления седативных лекарственных препаратов на региональном уровне

ОБЗОРЫ

Кондрашов А.А., Курашов М.М., Лоскутова Е.Е. Использование данных медицинских информационных систем для разработки персонализированных продуктов лекарственного страхования: моделирование архитектурной концепции

ЮБИЛЕИ

Ломаченко Ю.И., Безалтынних А.А. Вековой путь кафедры госпитальной хирургии (к 100-летию кафедры госпитальной хирургии СГМУ)

К 90-летию со дня рождения профессора доктора медицинских наук Петровой Маргариты Михайловны

К 75-летию со дня рождения профессора Татьяны Григорьевны Авдеевой

РАЗНОЕ

Горайнов С.А., Berger M. Впечатления о стажировке российского нейрохирурга в ведущей американской клинике (UCSF) США по программе международного обмена Fulbright

Шлягер Е.В., Чудаева О.В., Честных В.А. История становления Смоленского областного госпиталя для ветеранов войн

government procurements

Likhacheva M.A. The basic principles of training specialists of the quality assurance department in modern pharmaceutical organizations

Perederiy E.A., Kudimova A.S. Development of an algorithm for the actions of a pharmaceutical pharmacy employee, if necessary, to visit a doctor with a patient

Kushnir A.Ju., Afanas'eva T.G., Novikova M.D. Analysis of consumption of sedative drugs at the regional level

REVIEWS

Kondrashov A.A., Kurashov M.M., Loskutova E.E. Use of medical information systems data for developing personalized pharmaceutical insurance products: architectural modeling

ANNIVERSARIES

Lomachenko Yu.I., Bezaltynnykh A.A. Century path of the department of clinical surgery (on occasion of the 100TH jubilee of the department of clinical surgery, Smolensk state medical university)

On the 90-th anniversary of professor, doctor of medical sciences Petrova Margarita Michailovna

To the 75TH anniversary of birthday of professor Tatyana Grigoryevna Avdeeva

MISCELLANEA

Goryainov S.A., Berger M. Experience of the internship of a russian neurosurgeon at a leading american clinic (UCSF) USA under the fulbright international exchange program

Shlyager E.V., Chudayeva O.V., Chestnih The history of formation of the Smolensk regional hospital for veterans of wars

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.821.2

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.1 EDN: BXQWWJ

РЕАКЦИЯ КОРТИКОЛИБЕРИНА В МОЗГЕ КРЫС НА ФОРСИРОВАННОЕ ВВЕДЕНИЕ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

© Шабанов П.Д., Лихтман Я.Б.

*Институт экспериментальной медицины, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12**Резюме*

Цель. Оценка экспрессии мРНК кортиколиберина при моделировании элементов зависимости у крыс введением психоактивных веществ в повышающихся дозах.

Методика. Все животные были разделены на 6 групп, которые в течение 4 дней подряд вводили в возрастающих дозах внутривенно одно из фармакологических средств: физиологический раствор (контроль; 0,1-0,2-0,4-0,8 мл/крысу), 15%-ный этанол (0,5-1-2-4 г/кг), β -фенилизопропиламин (ФЕНИПА; 0,5-1-2-4 мг/кг); морфина гидрохлорид (1-2-4-8 мг/кг) пентобарбитал (2,5-5-10-20 мг/кг) или декадрон (0,5-1-2-4 мг/кг). Для оценки подкрепляющих свойств исследуемых фармакологических агентов и динамики формирования зависимости использовали реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса. Через 2 ч после последнего введения наркотика крыс декапитировали, извлекали мозг, выделяли гипоталамус и миндалину, в которых ПЦР-методом определяли уровень мРНК кортиколиберина, нормированный относительно уровня мРНК β -актина.

Результаты. Форсированное введение наркотиков (этанола, ФЕНИПА, морфина, пентобарбитала и декадрона) в течение 4 дней в возрастающих дозах выявило ряд характерных особенностей. В 1-й день введения веществ в обычных (средних) дозах только ФЕНИПА (0,5 мг/кг) вызывал активацию реакции самостимуляции, коэффициент «рассогласования» при этом снижался, а коэффициент «аддиктивности» возрастал. Во 2-й день введения (двойные дозы веществ) активирующее действие выявлено у ФЕНИПА (+38%) и декадрона (+33%). В 3-й день введения (4-кратные дозы веществ) психоактивирующее действие наблюдали у ФЕНИПА (+43%), морфина (+27%) и этанола (+22%). В 4-й день введения (8-кратные дозы веществ) активирующее самостимуляцию действие сохранялось лишь у ФЕНИПА (возрастало до +66%) и морфина (+31%). Наибольшие значения в экспрессии мРНК кортиколиберина в миндалине регистрировали после введения декадрона ($0,48 \pm 0,13$ усл. ед.) и существенно более низкие значения – после введения пентобарбитала ($0,08 \pm 0,03$) и морфина ($0,04 \pm 0,02$). В гипоталамусе повышенную экспрессию мРНК определяли после введения пентобарбитала ($0,85 \pm 0,14$), этанола ($0,38 \pm 0,10$) и морфина ($0,04 \pm 0,02$). ФЕНИПА не активировал экспрессии мРНК ни в миндалине, ни в гипоталамусе.

Заключение. Форсированное градуальное в возрастающих дозах введение психоактивных средств (ФЕНИПА, морфина, этанола, пентобарбитала, декадрона) вызывает типичные элементы лекарственной зависимости, проявляющиеся изменением реагирования подкрепляющей системы мозга. При этом они избирательно увеличивают экспрессию мРНК кортиколиберина в гипоталамусе и миндалине.

Ключевые слова: самостимуляция мозга, наркотикены, этанол, β -фенилизопропиламин, морфин, пентобарбитал, декадрон, кортиколиберин

**REACTION OF CORTICOLIBERIN IN THE BRAIN OF RATS
TO FORCED ADMINISTRATION OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES**

Shabanov P.D., Likhtman Ya.B.

Institute of Experimental Medicine, 12, Pavlova St., 197022, St. Petersburg, Russia

Abstract

Objective: to evaluate the expression of corticoliberin mRNA in modeling elements of dependence in rats by administering psychoactive substances in increasing doses.

Methods. All animals were divided into 6 groups, which were administered intraperitoneally for 4 consecutive days one of the pharmacological agents in increasing doses: physiological solution (control; 0.1-0.2-0.4-0.8 ml/rat), 15% ethanol (0.5-1-2-4 g/kg), β -phenylisopropylamine (PHENIPA; 0.5-1-2-4 mg/kg); morphine hydrochloride (1-2-4-8 mg/kg), pentobarbital (2.5-5-10-20 mg/kg) or decadron (0.5-1-2-4 mg/kg). To assess the reinforcing properties of the studied pharmacological agents and the dynamics of dependence formation, the self-stimulation reaction of the lateral hypothalamus was used. Two hours after the last administration of the drug, the rats were decapitated, the brain was removed, the hypothalamus and amygdala were isolated, and the level of corticoliberin mRNA, normalized relative to the level of β -actin mRNA, was determined using the PCR method.

Results. Forced administration of drug narcotics (ethanol, PHENIPA, morphine, pentobarbital, and decadron) for 4 days in increasing doses revealed a number of characteristic features. On the 1st day of administration of substances in normal (average) doses, only PHENIPA (0.5 mg/kg) caused activation of the self-stimulation reaction, the "mismatch" coefficient decreased, and the "addictivity" coefficient increased. On the 2nd day of administration (double doses of substances), an activating effect was found in PHENIPA (+38%) and decadron (+33%). On the 3rd day of administration (4-fold doses of substances), the psychoactivating effect was observed for PHENIPA (+43%), morphine (+27%) and ethanol (+22%). On the 4th day of administration (8-fold doses of substances), the self-stimulation activating effect was retained only for PHENIPA (increased to +66%) and morphine (+31%). The highest values in the expression of corticoliberin mRNA in the amygdala were recorded after the administration of decadron (0.48 ± 0.13 conventional units) and significantly lower values after the administration of pentobarbital (0.08 ± 0.03) and morphine (0.04 ± 0.02). In the hypothalamus, increased mRNA expression was determined after the administration of pentobarbital (0.85 ± 0.14), ethanol (0.38 ± 0.10) and morphine (0.04 ± 0.02). PHENIPA did not activate mRNA expression in either the amygdala or the hypothalamus.

Conclusion. Forced gradual administration of psychoactive drugs (PHENIPA, morphine, ethanol, pentobarbital, decadron) in increasing doses causes typical elements of drug dependence, manifested by changes in the response of the brain's reinforcement system. At the same time, they selectively increase the expression of corticoliberin mRNA in the hypothalamus and amygdala.

Keywords: brain self-stimulation, narcotics, ethanol, β -phenylisopropylamine, morphine, pentobarbital, decadron, corticoliberin

Введение

Кортиколиберин, или кортикотропин-рилизинггормон, выполняет роль триггера эмоциональных реакций, именуемых стрессогенными. Это пептид, состоящий из 41 аминокислотных остатков, экспрессируется в разных областях мозга. Наиболее всего изучено его влияние на ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники, ставшей удобной мишенью для изучения механизмов стресса с легкой подачи Г. Селье. В то же время кортиколиберин может выполнять и негормональную сигнальную функцию, прямо активируя свои рецепторы в головном мозге и на периферии. Роль периферических рецепторов кортиколиберина мало изучена, а в головном мозге кортиколиберин может опосредовать пусковые механизмы зависимости в эмоциональных структурах головного мозга [11]. Показано, что последние активируются психоактивными веществами (этанол, психомоторные стимуляторы, морфиноподобные субстанции, психоделические средства) [12]. Доказательством активации эмоциональной системы головного мозга под влиянием этих средств является увеличение экспрессии мРНК кортиколиберина преимущественно в вентральной области покрышки, прилежащем ядре, миндалине и гипоталамусе в результате действия указанных фармакологических веществ [7]. Однако не только наркотические вещества способны активировать экспрессию мРНК кортиколиберина. Это могут быть и снотворные группы барбитуровой и тиобарбитуровой кислоты, ГАМК-ергические препараты, глюкокортикоидные гормоны и т.д., которые потенциально способны вызывать элементы зависимости

Целью исследования явилась оценка экспрессии мРНК кортиколиберина при моделировании элементов зависимости у крыс введением психоактивных веществ в повышающихся дозах и последующей их отмены (так называемый форсированный режим наркотизации [1, 6]). В качестве

фармакологических веществ использовали этанол, β -фенилизопропиламин, морфин, пентобарбитал и декадрон.

Методика

Выбор животных и их содержание. Опыты выполнены на 104 крысах самцах Вистар массой 200-220 г, содержащихся в группе по 10 особей в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария и инвертированного света 8.00-20.00. Температура воздуха поддерживалась в пределах 20-22°C, относительная влажность – 50-70%. Для животных был обеспечен свободный доступ к воде и пище. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

Фармакологические агенты. Все животные были разделены на 6 групп, которые в течение 4 дней подряд получали в возрастающих дозах внутрибрюшинно одно из фармакологических средств: физиологический раствор (контроль; 0,1-0,2-0,4-0,8 мл/крысу; группа 1), 15%-ный этанол (0,5-1-2-4 г/кг; группа 2), β -фенилизопропиламина гидрохлорид (ФЕНИПА; фенамин), психомоторный стимулятор (0,5-1-2-4 мг/кг; группа 3); морфина гидрохлорид (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия), наркотический анагетик (1-2-4-8 мг/кг, группа 4) пентобарбитал (нембутал, Abbot, США), снотворное барбитурового ряда (2,5-5-10-20 мг/кг; группа 5) или дексаметазон (декадрон, Merck and Co, США), синтетический глюкокортикоид (0,5-1-2-4 мг/кг; группа 6). Выбранный режим введения веществ предусматривал повышение дозы препарата в 2 раза в каждый последующий день введения вплоть до субтоксических доз (всего 4 введения), чтобы обеспечить градуальную нагрузку организма веществом и препятствует развитию толерантности. Данный способ активно применяется для ускоренного формирования зависимости (или отдельных ее признаков) от ряда наркотиков [1, 4, 6].

Поведенческие исследования. Для оценки подкрепляющих свойств исследуемых фармакологических агентов и динамики формирования зависимости использовали реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса. С этой целью части животных ($n=31$) вживляли нихромовые монополярные электроды в стеклянной изоляции (диаметр электрода 0,25 мм, длина оголенного кончика 0,25-0,30 мм, его толщина 0,12 мм) в латеральное гипоталамическое ядро билатерально по следующим координатам: AP = 2,5 мм назад от брегмы, SD = 2,0 мм латерально от сагиттального шва, Н = 8,4 мм от поверхности черепа [13]. Операции проводили под нембуталовым наркозом (50 мг/кг) с использованием стереотаксического прибора фирмы «Medicor», Венгрия. Индифферентный электрод из нихромовой проволоки закрепляли на черепе животного. Все электроды закрепляли на микроразъеме, который фиксировали на черепе крысы самотвердеющей пластмассой.

Поведенческие эксперименты начинали не ранее 10 дней после операции. Для самораздражения мозга использовали классический вариант pedalной самостимуляции в камере Скиннера для получения электрического раздражения мозга (прямоугольные импульсы отрицательной полярности, длительностью 1 мс, с частотой 100 Гц, в течение 0,4 с, пороговые значения тока в режиме «фиксированных пачек»). Частоту и длительность нажатий регистрировали автоматически. На основании этих результатов вычисляли коэффициент «рассогласования» [5, 8], который принимает значения от -1 до +1 и показывает долю активации положительной и отрицательной подкрепляющей фазы самостимуляции, и коэффициент «аддиктивности» как отношение прироста числа нажатий на педаль к коэффициенту «рассогласования», продемонстрировавший высокую информативность при оценке реакции самостимуляции мозга [8, 10]. Фармакологические препараты вводили, начиная с 3-го дня эксперимента после стабилизации реакции при использовании фиксированного значения силы тока. Каждый день регистрировали все 3 показателя (число нажатий на педаль в течение 10 мин эксперимента, коэффициент «рассогласования» и коэффициент «аддиктивности»), затем внутрибрюшинно вводили исследуемый препарат, и через 30 мин регистрировали те же показатели за 10-минутный интервал времени.

По окончании всех опытов производили морфологический контроль локализации кончиков электродов на серии фронтальных срезов мозга, которые окрашивали по методу Ниссля, предварительно производили коагуляцию через вживленные электроды током силой 1 мА в течение 30 с.

Биохимические исследования. Через 2 ч. после последнего введения наркотика крыс декапитировали, извлекали мозг, выделяли гипоталамус и миндалину на холоде, пробы замораживали и держали при -70°C до проведения биохимических опытов. Экспрессию мРНК кортиколиберина в гипоталамусе и миндалине крыс определяли методом обратной

транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией (ПЦР). Тотальную мРНК выделяли в соответствии со стандартным протоколом с использованием гуанидина тиоционата (Promega, США). Специфические праймеры подбирали с помощью программы Primer-Master 1.0 по нуклеотидным последовательностям соответствующих мРНК и ДНК крыс, полученным из Европейского молекулярного банка данных. В качестве внутреннего стандарта для оценки прохождения реакции обратной транскрипции использовали мРНК β -актина [2, 3]. Анализ ПЦР-продуктов проводили с помощью электрофореза в 1,5%-ном агарозном геле, окрашенном бромистым этидием для визуализации мРНК. Фотографирование гелей производили цифровым фотоаппаратом Canon (Power Shot S30) в проходящем УФ-свете на трансиллюминаторе Vilber Lourmat (Франция). Денситометрический анализ электрофоретических полос проводили с помощью программы SCN Image. Уровень мРНК кортиколиберина нормировали относительно уровня мРНК β -актина, и представляли результат в виде соотношения этих величин.

Статистика. Выборка для каждой группы животных составила не менее 10 крыс или 10-12 повторений. Результаты обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента, непараметрического критерия U Вилкоксона-Манна-Уитни, дисперсионного анализа по методу ANOVA и однофакторного дисперсионного анализа с последующим Newman-Keulspost-hoc анализом. Для оценки соответствия распределений случайных величин гауссовым применяли критерий нормальности Колмогорова-Смирнова.

Результаты исследования и их обсуждение

Форсированное введение наркогенов (этанол, ФЕНИПА, морфина, пентобарбитала и декадрона) в течение 4 дней в возрастающих дозах выявило ряд характерных особенностей. В 1-й день введения веществ в обычных (средних) дозах только ФЕНИПА (0,5 мг/кг) вызывал активацию реакции самостимуляции. Число нажатий на педаль увеличивалось в этом случае на треть с 242 ± 31 до 322 ± 21 нажатий после введения ФЕНИПА. Коэффициент «рассогласования» при этом снижался с $0,15 \pm 0,03$ до $0,09 \pm 0,02$, что указывает на активацию внутримозговых систем подкрепления (табл. 1). Интересно отметить, что коэффициент «аддиктивности», наиболее ярко отражающий психоактивирующий эффект соединений [9, 10], значительно возрастал после введения ФЕНИПА ($2,22 \pm 0,11$ против $1,15 \pm 0,06$ в контроле, $p < 0,01$), этанола (до $1,67 \pm 0,08$, $p < 0,05$) и морфина (до $1,40 \pm 0,05$, $p < 0,05$), но уменьшался после введения пентобарбитала ($0,61 \pm 0,04$ против $1,15 \pm 0,06$ в контроле, $p < 0,05$) и декадрона (до $0,74 \pm 0,06$, $p < 0,05$).

Таблица 1. Влияние психоактивных веществ (этанол, ФЕНИПА, морфина, пентобарбитала и декадрона) на показатели самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс в 1-й день их форсированного введения ($M \pm m$)

Препараты	Число нажатий на педаль за 10 мин. (доля, %)		Коэффициент «рассогласования», отн. ед.		«Коэффициент аддиктивности», отн. ед.
	До	После	До	После	
0,9% раствор NaCl (контроль)	145 ± 15	159 ± 14 ($1,09 \pm 0,08$)	$0,21 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,01$ (0,95)	$1,15 \pm 0,06$
Этанол	153 ± 19	164 ± 16 ($1,07 \pm 0,11$)	$0,33 \pm 0,11$	$0,21 \pm 0,07\#$ ($0,64 \pm 0,02$)	$1,67 \pm 0,08^*$
ФЕНИПА	242 ± 31	$322 \pm 21^{*}\#$ ($1,33 \pm 0,09$)	$0,15 \pm 0,03$	$0,09 \pm 0,02^{*}\#$ ($0,60 \pm 0,03$)	$2,22 \pm 0,11^{**}$
Морфин	207 ± 18	238 ± 19 ($1,15 \pm 0,09$)	$0,28 \pm 0,03$	$0,23 \pm 0,06$ ($0,82 \pm 0,05$)	$1,40 \pm 0,05^*$
Пентобарбитал	145 ± 19	119 ± 16 ($0,82 \pm 0,10$)	$0,17 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,03$ ($1,35 \pm 0,02$)	$0,61 \pm 0,04^*$
Декадрон	179 ± 18	164 ± 16 ($0,92 \pm 0,08$)	$0,25 \pm 0,04$	$0,31 \pm 0,05$ ($1,24 \pm 0,04$)	$0,74 \pm 0,06^*$

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с группой контроля; # $p < 0,05$ в сравнении с показателями до введения наркогенов.

Во 2-й день введения (двойные дозы веществ) активирующее действие выявлено у ФЕНИПА (+38%) и декадрона (+33%). При этом декадрон существенно снижал и пороги самостимуляции с 211 ± 23 до 166 ± 13 мкА. Тенденцию к повышению числа нажатий на педаль регистрировали у морфина (+18%) и этанола (+10%). Параллельно этому достоверно снижались значения

коэффициентов «рассогласования». Напротив, пентобарбитал на 28% угнетал самостимуляцию латерального гипоталамуса. Пороги самостимуляции ни один из исследованных препаратов (за исключением декадрона) достоверно не менял. Коэффициент «аддиктивности», соответственно, повышался после введения ФЕНИПА, морфина и этанола, мало менялся для декадрона и снижался для пентобарбитала.

В 3-й день введения (4-кратные дозы веществ) психоактивирующее действие наблюдали у ФЕНИПА (+43%), морфина (+27%) и этанола (+22%). ФЕНИПА и морфин снижали пороги самостимуляции с 132 ± 9 до 120 ± 11 и с 218 ± 20 до 166 ± 24 мкА соответственно. В то же время декадрон на 30% снижал число нажатий на педаль в камере Скиннера, повышая пороги самостимуляции с 210 ± 25 до 276 ± 20 мкА. Коэффициент «аддиктивности» оставался повышенным для ФЕНИПА, морфина и этанола и снижался для пентобарбитала и декадрона.

В 4-й день введения (8-кратные дозы веществ) активирующее самостимуляцию действие сохранялось лишь у ФЕНИПА (возрастало до +66%) и морфина (+31%). Параллельно ФЕНИПА и морфин снижали пороги самостимуляции с 173 ± 11 до 112 ± 32 и с 210 ± 18 до 155 ± 14 мкА соответственно. Умеренное угнетение (достоверно лишь по значениям коэффициента «рассогласования») наблюдали у пентобарбитала (-12%). Пороги самостимуляции при этом не изменялись. Коэффициент «аддиктивности» неизменно оставался повышенным для ФЕНИПА, морфина и этанола и сниженным для пентобарбитала и декадрона.

Таким образом, форсированное (в возрастающих дозах) введение различных психоактивных веществ выявило следующую закономерность: у психостимулятора ФЕНИПА и опиоидного анальгетика морфина подкрепляющие эффекты возрастают по мере увеличения дозы веществ. Декадрон оказывает модулирующее действие на самостимуляцию, повышая (на 2-й день введения, доза 1 мг/кг) или подавляя (на 3-й день введения, доза 2 мг/кг) ее. Этанол умеренно активизирует реакцию самостимуляции в дозах 1-2 г/кг. И, наконец, барбитурат пентобарбитал в целом оказывает умеренное угнетающее действие на реакцию самостимуляции независимо от дозы, повышая при этом пороги самостимуляции.

Подводя итог, следует подчеркнуть, что форсированное (в возрастающих дозах) введение различных психоактивных веществ (ФЕНИПА, морфина, этанола, пентобарбитала, декадрона) вызывает формирование элементов зависимости от данных веществ. При форсированном способе введения подкрепляющие эффекты психостимулятора ФЕНИПА и опиоидного анальгетика морфина возрастают по мере увеличения дозы веществ; декадрон в зависимости от дозы (0,5-2 мг/кг) оказывает модулирующее действие на самостимуляцию, повышая или подавляя ее; этанол умеренно активизирует реакцию самостимуляции в дозах 1-2 г/кг; пентобарбитал в целом оказывает умеренное угнетающее действие на реакцию самостимуляции независимо от дозы.

В наших предыдущих работах [5, 8, 10] показано, что реакция самостимуляции латерального гипоталамуса является удобным методом оценки подкрепляющих свойств фармакологических веществ при их форсированном способе введения. ФЕНИПА и морфин в широком диапазоне доз активировали реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса, причем эффект возрастал пропорционально использованной дозе веществ вплоть до максимально переносимых доз. При этом по исследованным показателям ФЕНИПА был приблизительно в 2 раза активнее морфина. Этот феномен мы отмечали и раньше в отношении опиоидного анальгетика фентанила [4, 6]. В то же время этанол оказывал умеренный психоактивирующий эффект, но в больших дозах (1-2 г/кг). Нужно отметить, что используемые в подобном рода опытах дозы этанола, как правило, значительно ниже, поскольку в дозе 2 г/кг, например, этанол вызывает выраженное нарушение поведения у крыс (неустойчивая походка, появление стереотипий, повышенная хаотическая двигательная активность). Декадрон (1 мг/кг, 2-й день введения) также стимулировал реакцию самораздражения мозга. Увеличение дозы в 2 раза (до 2 мг/кг) инвертировало эффект декадрона на ингибирующий, что указывает на весьма узкий диапазон его психостимулирующего действия. Пентобарбитал оказывал умеренное угнетающее действие на реакцию самостимуляции, в основном за счет повышения порогов самостимуляции.

С целью уточнения механизмов участия кортиколиберина в подкрепляющих эффектах психоактивных веществ были исследованы изменения в экспрессии мРНК кортиколиберина в гипоталамусе и миндалине крыс самцов Вистар, получавших в течение 4 дней подряд внутрибрюшинно в возрастающих дозах физиологический раствор (контроль) или психоактивные вещества (этанол, ФЕНИПА, морфин, пентобарбитал, декадрон). Наибольшие значения в экспрессии мРНК кортиколиберина в миндалине (табл. 2) регистрировали после введения декадрона ($0,48 \pm 0,13$ усл. ед. в сравнении с β -актином, $p < 0,01$) и существенно более низкие значения – после введения пентобарбитала ($0,08 \pm 0,03$, $p < 0,05$) и морфина ($0,04 \pm 0,02$). В гипоталамусе повышенную экспрессию мРНК определяли после введения пентобарбитала

($0,85 \pm 0,0,14$ усл. ед., $p < 0,001$), этанола ($0,38 \pm 0,10$, $p < 0,01$) и морфина ($0,04 \pm 0,02$). ФЕНИПА не активировал экспрессии мРНК ни в миндалине, ни в гипоталамусе.

Таблица 2. Влияние психотропных агентов на экспрессию мРНК кортиколиберина в миндалине и гипоталамусе крыс ($M \pm m$)

Препарат	Миндалина	Гипоталамус
Раствор NaCl 0,9% (контроль)	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$
Этанол	$0,00 \pm 0,00$	$0,38 \pm 0,10^{**}$
ФЕНИПА	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$
Морфин	$0,04 \pm 0,02^*$	$0,04 \pm 0,02^*$
Пентобарбитал	$0,08 \pm 0,03^*$	$0,85 \pm 0,14^{***}$
Декадрон	$0,48 \pm 0,13^{**}$	$0,00 \pm 0,00$

Примечание: представлена активность по отношению к β -актину (усл. ед.). $^*p < 0,05$; $^{**}p < 0,01$; $^{***}p < 0,001$ в сравнении с контролем

Таким образом, форсированное (в течение 4 дней в возрастающих дозах) введение фармакологических агентов, обладающих наркотической активностью, лишь выборочно активирует экспрессию мРНК кортиколиберина в гипоталамусе (пентобарбитал $\gg$ этанол $>$ морфин) и миндалине (декадрон $\gg$ пентобарбитал $>$ морфин). Видно, что степень экспрессии под влиянием психоактивных веществ различна: у морфина, например, она на уровне статистической погрешности ($0,04 \pm 0,02$ усл. ед.) в обеих исследованных структурах, то же самое можно сказать и о действии пентобарбитала на экспрессию мРНК в миндалине ($0,08 \pm 0,03$ усл. ед.). Однако нельзя пренебрегать значениями экспрессии мРНК кортиколиберина в гипоталамусе, полученными после введения пентобарбитала ($0,85 \pm 0,14$ усл. ед.) и этанола ($0,38 \pm 0,10$ усл. ед.), а также в миндалине после введения декадрона ($0,48 \pm 0,13$ усл. ед.). Повышенная экспрессия мРНК кортиколиберина в миндалине на введение декадрона (дексаметазона) вполне объяснима, поскольку он представляет собой мощный синтетический глюкокортикоид, по механизму обратной связи участвующий в обеспечении стрессогенных реакций. Тем более, что миндалина относится к важнейшим мозговым структурам, обеспечивающим эмоционально-мотивационные реакции [11, 12]. Что касается пентобарбитала и этанола, то их объединяет только гипноседативный тип действия. В наших опытах пентобарбитал не оказывал прямого активирующего действия на подкрепляющие механизмы мозга, а этанол их активировал только в достаточно высоких дозах (1-2 г/кг), вызывающих нарушение поведения.

Другим аспектом понимания результатов является допущение, что механизмы подкрепления гипоталамуса, по-видимому, в меньшей степени связаны со стресс-лимитирующими системами мозга (в первую очередь с системой кортиколиберин-адренорегуляторный гормон), в то время как механизмы подкрепления структур расширенной миндалины в большей степени зависимы от внешнего и внутреннего стресса [14]. Тогда становится понятным, что реакция гипоталамуса на введение наркотиков однотипна (в первую очередь наркотиков гипноседативной направленности – пентобарбитала, морфина, этанола), тогда как система расширенной миндалины включает элементы как собственно подкрепления, так и стресс-реактивности. В этом случае синтетический глюкокортикоид декадрон выполняет роль индуктора стресса и запуска подкрепляющих механизмов, не связанных с гипоталамусом. Подобные предположения вполне применимы и для объяснения отсутствия экспрессии мРНК других эндогенных сигнальных молекул, например аналогов вазопрессина, в структурах лимбической системы мозга, которые мы отмечали ранее [2, 3]. Следовательно, полученные данные подкрепляют результаты поведенческих исследований после форсированного введения психоактивных средств.

Безусловно, форсированное введение психоактивных веществ в повышающихся дозах с последующей их отменой существенно изменяет поведение животных в экспериментальных тестах «открытое поле», приподнятый крестообразный лабиринт, «чужак-резидент», Порсолта [9] и самостимуляции головного мозга. При этом выявляются явные признаки как постинтоксикационного воздействия психотропных веществ, которые регистрируются в основном в течение первых 24 ч., так и элементы лекарственной зависимости, проявляющиеся на более поздних сроках (72 ч.) после окончания введения психоактивных средств. В обоих случаях уместно говорить о типичном синдроме отмены, характеризующемся изменением двигательной и исследовательской активности, эмоциональности, агрессивности, тревожности и депрессивности, что было описано ранее [4, 6, 9]. Наиболее ярко элементы формирования зависимости от психоактивных средств характеризует реакция самостимуляции головного мозга. При форсированном способе введения подкрепляющие эффекты психостимулятора ФЕНИПА и опиоидного анальгетика морфина возрастают по мере увеличения дозы веществ; декадрон в зависимости от дозы ($0,5$ - 2 мг/кг) оказывает модулирующее действие на самостимуляцию,

повышая или подавляя ее; этанол умеренно активизирует реакцию самостимуляции в дозах 1-2 г/кг; пентобарбитал в целом оказывает умеренное угнетающее действие на реакцию самостимуляции независимо от дозы, повышая пороги самостимуляции. Это доказывает, что реакция самостимуляции латерального гипоталамуса является удобным методом оценки подкрепляющих свойств фармакологических веществ при их форсированном способе введения.

Выводы

1. Форсированное градуальное в возрастающих дозах введение психоактивных средств (ФЕНИПА, морфина, этанола, пентобарбитала, декадрона) вызывает типичные элементы лекарственной зависимости, проявляющиеся изменением реагирования подкрепляющей системы мозга.
2. При форсированном способе введения подкрепляющие эффекты психостимулятора ФЕНИПА и опиоидного анальгетика морфина, оцениваемые по реакции самостимуляции латерального гипоталамуса, возрастают по мере увеличения дозы веществ; декадрон в зависимости от дозы (0,5-2 мг/кг) оказывает модулирующее действие на самостимуляцию, повышая или подавляя ее, а барбитурат пентобарбитал оказывает даже угнетающее действие на реакцию самостимуляции независимо от дозы, повышая пороги самостимуляции.
3. Психоактивные препараты, обладающие наркотической активностью, избирательно увеличивают экспрессию мРНК кортиколиберина в миндалине и гипоталамусе: в миндалине наибольшие значения экспрессии мРНК кортиколиберина регистрируются после введения декадрона, запускающего неспецифическую реакцию стресса, а в гипоталамусе – после введения пентобарбитала, этанола и морфина, отражающего собственно подкрепляющее действие веществ.

Литература (references)

1. Константинопольский М.А., Колик Л.Г., Чернякова И.В. и др. Антинаркотические эффекты дипептида ГТС-201, миметика 2-й петли BDNF, у крыс, зависимых от морфина // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2023. – Т.14, №3. – С. 185-191. [Konstantinopolsky M.A., Kolik L.G., Chernyakova I.V. i dr. *Psychofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and Biological Narcology. – 2023. – V.14, N3. – P. 185-191. (in Russian)]
2. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Экспрессия мРНК кортиколиберина и вазопрессина в гипоталамусе и миндалине крыс при введении психоактивных веществ // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2008. – Т.71, №4. – С. 3-6. [Shabanov P.D., Lebedev A.A. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. Experimental and Clinical Pharmacology. – 2008. – V.71, N4. – P. 3-6 (in Russian)]
3. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Экспрессия мРНК кортиколиберина и вазопрессина в гипоталамусе и миндалине крыс при введении наркотиков // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2008. – Т.146, №9. – С. 292-296. [Shabanov P.D., Lebedev A.A. Expression of corticoliberin and vasopressin mRNA in the hypothalamus and amygdala of rats after administration of narcotics // *Bulleten' experimental'noibologii i meditsiny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2008. – V.146, N9. – P. 292-296. (in Russian)]
4. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Корнилов В.А. Динамика самостимуляции латерального гипоталамуса при введении психоактивных веществ в возрастающих дозах (форсированного введения веществ) // *Наркология*. – 2009. – №10. – С. 20-24. [Shabanov P.D., Lebedev A.A., Kornilov V.A. *Narkologiya*. Narcology. – 2009. – N10. – P. 20-24. (in Russian)]
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Лихтман Я.Б. Простой количественный метод оценки активности подкрепляющих систем мозга по реакции самостимуляции // *Наркология*. – 2024. – Т.23, №4. – С. 36-43 [Shabanov P.D., Lebedev A.A., Likhtman Y.B. A simple quantitative method for assessing the activity of the brain's reinforcement systems by the self-stimulation reaction // *Narkologiya*. Narcology. – 2024. – V.23, N4. – P. 36-43. (in Russian)]
6. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Любимов А.В., Корнилов В.А. Динамика реакции самостимуляции мозга у крыс после форсированного введения психоактивных веществ // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2009. – Т.9, №1. – С. 2524-2529. [Shabanov P.D., Lebedev A.A., Lyubimov A.V., Kornilov V.A. *Psychofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and Biological Narcology. – 2009. – V.9, N1. – P. 2524-2529. (in Russian)]

7. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Роик Р.О. и др. Нейромедиаторные и гормональные механизмы прилежащего ядра в реализации подкрепляющих эффектов наркогенов у крыс // Наркология. – 2012. – №8(128). – С.49-57. [Shabanov P.D., Lebedev A.A., Roik R.O. i dr. *Narkologiya*. Narcology. – 2012. – N8(128). – P. 49-57. (in Russian)]
8. Шабанов П.Д., Лихтман Я.Б., Лебедев А.А. Дополнительный количественный метод оценки реакции самостимуляции латерального гипоталамуса, отражающей активность подкрепляющих систем головного мозга // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2024. – V.23, №1. – С. 5-12. [Shabanov P.D., Likhtman Ya.B., Lebedev A.A. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi merditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2024. – V.23, N1. – P. 5-12. (in Russian)]
9. Шабанов П.Д., Лихтман Я.Б., Лебедев А.А. Поведенческие корреляты отмены этанола после его форсированного введения крысам // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2024. – Т.23, №2. – С. 5-12 [Shabanov P.D., Likhtman Y.B., Lebedev A.A. Behavioral correlates of ethanol withdrawal following its forced administration to rats // *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi merditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2024. – V.23, N2. – P. 5-12 (in Russian)]
10. Шабанов П.Д., Лихтман Я.Б., Лебедев А.А. Подкрепляющие системы мозга и количественная оценка их работы // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2024. – Т.15, №2. – С.131-139. [Shabanov P.D., Likhtman Ya.B., Lebedev A.A. *Psychofarmakologiya I biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2024. – V.15, N2. – P. 131-139. (in Russian)]
11. Шабанов П.Д., Мещеров Ш.К., Лебедев А.А. Нейробиологические механизмы подкрепления, активируемые психостимуляторами и глюкокортикоидами // Наркология. – 2002. – №1. – С. 19-26. [Shabanov P.D., Meshcherov Sh.K., Lebedev A.A. *Narkologiya*. Narcology. – 2002. – N1. – P. 19-26 (in Russian)]
12. Шабанов П.Д., Русановский В.В., Лебедев А.А. Различия в эффектах наркогенов при блокаде рецепторов кортиколиберина астрессинном в гипоталамусе и миндалине крыс // Наркология. – 2006. – №4. – С. 17-22. [Shabanov P.D., Rusanovsky V.V., Lebedev A.A. *Narkologiya*. Narcology. – 2006. – N4. – P. 17-22. (in Russian)]
13. König J.F.R., Klippel R.A. The rat brain: a stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brainstem. – Baltimore: Williams and Wilkins, 1963. – 162 p.
14. Roik R.O., Lebedev A.A., Shabanov P.D. The value of extended amygdala structures in emotive effects of narcogenic with diverse chemical structure // *Research Results in Pharmacology*. – 2019. – V.5, N3. – P. 11-19.

Информация об авторах

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

Лихтман Ян Борисович – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» Минобрнауки России. E-mail: yanlikhtman@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

УДК 616.02.022

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.2 EDN: CGUNWZ

ДОМИНИРУЮЩАЯ РОЛЬ В ЭТИОЛОГИИ ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ – КОЛОНИЗАЦИЕЙ СТАФИЛОКОККАМИ, ЭВОЛЮЦИЯ ИХ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

© Плиска Н.Н.

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

Цель. Изучение изменений в популяции стафилококков при инфекциях протезированных суставов, анализ резистентности для повышения эффективности антибактериальной терапии.

Методика. Для выявления инфекции после оперативного вмешательства по замене сустава, биологический материал пациента подвергали специальному микробиологическому исследованию. В частности, его помещали в питательную среду (агар Шадлера) с повышенной концентрации углекислого газа выращивали бактерии. После этого определяли фенотип штамма, количество выросших бактерий, чувствительность бактерий к различным видам антибиотиков.

Результаты. Исследовались все пациенты, поступившие с перипротезными инфекциями в РГП на ПХВ «Национальный научный центр травматологии и ортопедии имени академика Батпеннова Н.Д.» МЗ РК г. Астана за период 2020-2024 гг., которые обращались из всех регионов Казахстана. Проведенные нами в течение данного времени исследование микроорганизмов, выделенных у пациентов с подозрением на перипротезную инфекцию после оказания ортопедической травматологической помощи пациентам показало следующие результаты. В динамике пяти лет биоматериал исследовался со следующей периодичностью: 2020 г. проведено 257 исследований, 2021 г. исследований 479, 2022 г. 500 исследований, 2023 г. 653 исследования, 2024 г. 819 исследований (11 месяцев); за исследуемый период было идентифицировано 31,7% отрицательных результатов. В ходе пятилетнего исследования пациентов с перипротезной инфекцией было идентифицировано 74 вида микроорганизмов. Проведенная типизация позволила выделить пять основных групп патогенов: *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки, семейство *Enterobacteriales*, неферментирующие грамотрицательные бактерии и прочие микроорганизмы.

Заключение. В ходе исследования было установлено, что стафилококки являются доминирующим этиологическим агентом перипротезной инфекции, составляя 64,3% от общего числа выделенных микроорганизмов. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости пересмотра существующих схем антибактериальной терапии перипротезных инфекций, вызванных стафилококками, с учетом растущей резистентности патогенов.

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

DOMINANT ROLE IN THE ETIOLOGY OF PERIPROSTHETIC INFECTION IS PLAYED BY STAPHYLOCOCCAL COLONIZATION AND THE EVOLUTION OF THEIR RESISTANCE

Pliska N.N.

*National Research Center of Traumatology and Orthopedics named after academician Batpenov N.D. of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, 15A, Abylai Khan Av., 010000, Astana, Kazakhstan**Abstract*

Objective. Study of changes in the population of staphylococci in infections of prosthetic joints, analysis of resistance to improve the effectiveness of antibacterial therapy

Methods. To detect infection after joint replacement surgery, the patient's biological material was subjected to a special microbiological study. In particular, it was placed in a nutrient medium (Schadler agar) with an increased concentration of carbon dioxide and bacteria were grown. After that, the phenotype of the strain, the number of grown bacteria, and the sensitivity of the bacteria to various types of antibiotics were determined.

Results. All patients were admitted with periprosthetic infections to the Republican State Enterprise on the REM "National Scientific Center of Traumatology and Orthopedics named after academician Batpenov N.D." Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan Astana for the period 2020 - 2024, which applied from all regions of Kazakhstan. Our study of microorganisms isolated from patients with suspected periprosthetic infection after providing orthopedic trauma care to patients during this period showed the following. In the dynamics of five years, the biomaterial was studied with the following frequency: 257 studies were conducted in 2020, 479 studies in 2021, 500 studies in 2022, 653 studies in 2023, 819 studies in 2024 (10 months); 31,7% of negative results were identified during the study period.

During the five-year study of patients with peri-implant infection, 74 types of microorganisms were identified. The typing made it possible to identify five main groups of pathogens: *Staphylococcus aureus*, coagulase-negative staphylococci, the Enterobacteriales family, non-fermenting gram-negative bacteria and other microorganisms.

Conclusion. The study found that staphylococci are the dominant etiological agent of periprosthetic infection, accounting for 64.3% of the total number of isolated microorganisms. The results of the study indicate the need to review existing antibacterial treatment regimens for periprosthetic infections caused by staphylococci, taking into account the growing resistance of pathogens

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

Введение

С каждым годом наблюдаем рост числа эндопротезирований во многих странах мира. С увеличением продолжительности жизни и улучшением качества жизни, все больше людей обращаются к эндопротезированию для лечения артроза и других заболеваний суставов. Это, в свою очередь, приводит к увеличению числа случаев перипротезной инфекции (ППИ) [3, 18]. В современной ортопедии ППИ представляют собой серьезную проблему у пациентов после эндопротезирования суставов и могут привести к серьезным осложнениям, повторного хирургического вмешательства для удаления инфицированного протеза и проведения длительной антибактериальной терапии, в неблагоприятных случаях сепсису и летальному исходу [23, 26]. Затраты на лечение увеличиваются в 8-10 раз, что приводит к значительному удорожанию медицинской помощи по сравнению с первичным эндопротезированием [16, 20]. Перипротезные инфекции существенно снижают качество жизни пациентов, ограничивая их физическую активность и вызывая психологический дискомфорт [29]. Заболевание лишает части пациентов трудоспособного возраста возможности трудиться. Длительное лечение может привести к формированию резистентных штаммов, что ухудшает возможности лечения [24]. Сочетание хронических заболеваний, возраста и других факторов создает благоприятную почву для развития перипротезной инфекции [21, 30].

По данным различных исследований, риск осложнений после первой операции по замене крупных суставов колеблется от 1 до 3% [2, 15]. При этом следует учитывать, что осложнения могут проявиться в течение всего срока службы имплантата [10, 12]. Инфекции являются одной из наиболее распространенных причин ревизионных операций на суставах. Примерно 17,1% пациентов, которым проводили повторное эндопротезирование тазобедренного сустава, и 22,2% пациентов, которым проводили повторное эндопротезирование коленного сустава [9], столкнулись с этой проблемой. Однако, учитывая, что многие инфекции протезов протекают бессимптомно или их сложно диагностировать, реальное количество таких случаев может быть значительно выше, достигая, по мнению некоторых исследователей до 40% [10]. Согласно данным Шведского регистра эндопротезирования, средняя частота повторных операций на суставах из-за инфекции в период с 1979 по 2012 гг. составила 12,9% [22].

Чаще всего инфекции после операции по замене сустава вызывают стафилококки, такие как золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) и коагулазонегативные стафилококки, их доля среди всех возбудителей составляет 50-60% [16]. Способность стафилококков длительно сохраняться в организме человека, особенно на коже, делает их основными виновниками инфекций после эндопротезирования [25]. Кожа – это как склад для бактерий, и стафилококки – одни из самых распространенных обитателей кожи, постоянно присутствующие на ней делают их легко доступными для проникновения в рану во время операции [7]. В то же время, стрептококки и энтерококки также могут вызывать инфекции после эндопротезирования, но встречаются реже – примерно в 10% случаев. Спектр возбудителей инфекций после эндопротезирования достаточно широк. Помимо стафилококков и других бактерий, грамотрицательные бактерии вызывают около 10% таких инфекций, что необходимо учитывать при выборе антибактериальной терапии [15]. Тип

бактерий, вызывающих инфекцию после эндопротезирования (ППИ), влияет на то, как протекает болезнь. В 60% случаев ранние инфекции после эндопротезирования вызваны золотистым стафилококком и грамотрицательными бактериями. Часто эти бактерии «работают в команде», что усложняет лечение, утяжеляет течение заболевания при совместном действии нескольких видов бактерий, это может усиливать воспалительный процесс и приводить к более тяжелым осложнениям, это повышает устойчивость к антибиотикам у бактерий, находящиеся в сообществе, могут обмениваться генами, что приводит к появлению штаммов, устойчивых к нескольким антибиотикам. В патогенезе поздней перипротезной инфекции доминирующее значение приобретают микроорганизмы с низкой вирулентностью, в частности, коагулазонегативные стафилококки и энтерококки. При гематогенном попадании микроорганизмов в перипротезные ткани, которые попадают в область эндопротеза с током крови из другого очага инфекции организма и в отдаленном послеоперационном периоде вновь возрастает роль вирулентной флоры (*S. aureus*, *E. coli*) [17].

Следует иметь в виду, что результаты анализов бактериологического исследования при инфекциях эндопротезов бывают отрицательными в 5-34% случаев [19]. Негативный результат бактериологического анализа не исключает наличие перипротезной инфекции, поэтому необходимо учитывать клинические проявления заболевания, которые могут иметь решающее значение для диагностики [11]. Иногда бактерии могут быть в очень небольшом количестве или находиться в латентном состоянии, также способны локализоваться в биопленках, что затрудняет их обнаружение [5, 6, 19, 27]. Количество бактерий может быть недостаточным для обнаружения стандартными бактериологическим методом. Поэтому, для микробиологической диагностики используют специальный метод диагностики [7], который предусматривает длительную инкубацию в условиях повышенной концентрации CO₂, дополнительные пересевы биоматериала [4, 23]. Наиболее эффективным методом лабораторной диагностики является отмывание биопленки с поверхности удаленного протеза с помощью ультразвука [13, 19].

Одной из первостепенных задач научных исследований является определение и учет специфических факторов, повышающих вероятность развития ППИ у каждого пациента, чтобы обеспечить наиболее эффективную профилактику и лечение [18, 21]. Количество случаев с осложнениями после эндопротезирования относительно невелико [24]. Несмотря на относительно небольшое количество случаев, каждая перипротезная инфекция имеет катастрофические последствия, способные лишить пациента не только подвижности, но и самой жизни [4, 9]. Литературные данные о влиянии таких факторов, как пол, возраст и сопутствующие заболевания на развитие инфекции протезов, являются противоречивыми и могут существенно различаться в зависимости от изучаемой популяции пациентов в различных регионах [17].

Целью исследования явилось стремление охарактеризовать микробный пейзаж инфекционного процесса развивающегося после эндопротезирования суставов, отследить динамику изменений в резистентности патогенов к антимикробным препаратам.

Методика

Исследование было выполнено в строгом соответствии с этическими принципами, установленными Хельсинкской декларацией, принятой Всемирной медицинской ассоциацией в 2008 г. Это гарантирует, что права и безопасность всех участников исследования были защищены.

В качестве объекта исследования были использованы биологические образцы, полученные путем пункции свищевых ходов, а также во время оперативного вмешательства (синовиальная жидкость, биоптаты, металлоконструкции) проведенного с целью ревизии эндопротеза. В исследование были включены пациенты на всех стадиях перипротезной инфекции, от подозрения до подтвержденного диагноза, в РГП «Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени академика Батпенова Н.Д.» Министерства здравоохранения Республики Казахстан в городе Астана за период с 2020 г. по 2023 г. и 11 месяцев 2024 г. Эти пациенты обращались за медицинской помощью из различных регионов Казахстана.

Биологический материал был исследован специальным методом, который повышает выявление и идентификация микроорганизмов в биологическом материале [12, 15]. После первичного посева на дифференциально-диагностические среды, окраски мазков по Граму, далее фенотипирование выделенных культур осуществлялась на бактериологическом анализаторе ErbaScan. Антибиотикограмма была выполнена методом диффузии дисков в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [14]. Статистическая обработка полученных данных позволила оценить значимость полученных результатов.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе нашего исследования биоматериала на перипротезную инфекцию у пациентов, получивших травматологическую и ортопедическую помощь, были получены следующие результаты. За период с 2020 по 2024 гг. было исследовано биоматериала 2852, при этом отрицательных результатов было получено 862 случая образцов. Частота выявления инфекций демонстрировала тенденцию к увеличению по количеству исследованного биоматериала и из них отрицательные результаты в динамике пяти лет колебались в значениях 32-39,2%. В 2024 г. снизилось количество отрицательных результатов по сравнению с предыдущим годом в 2 раза, что скорее всего связано с увеличением исследований извлеченных металлоконструкций после ревизионной операции. В 2020 г. исследовано биоматериала 401 из них 128 негативных результата, что составляет 32%, 2021 году 479 пробы негативных 128 результата – 39,2%, 2022 г. 500 пробы негативных из них 173 – 34,6%, 2023 г. 653 пробы негативных 223 – 34,2%, 2024 год 11 месяцев 819 пробы негативных 151 – 18,4%. Среднее количество отрицательных результатов за исследуемый период – 31,7%. Далее представлен рисунок 1 с динамикой полученных негативных результатов в процентах по годам, 2024 г. представлен статистическими данными за 11 месяцев.



Рис. 1. Количество отрицательных результатов при исследовании биоматериала на перипротезные инфекции 2020-2024 гг.

Теперь подробнее рассмотрим, какие микроорганизмы были чаще обнаружены в образцах у пациентов с периимпантной инфекцией, выделим основные виды микробов, которые создают наш «микробный пейзаж». Анализ научных публикаций свидетельствует о доминирующей роли стафилококков, в том числе *Staphylococcus aureus* (12-23%) и коагулазонегативных стафилококков (30-43%), в этиологии периимпантных инфекций [19].

Динамика результатов исследования биоматериала на предмет перипротезных инфекций за последние пять лет свидетельствует о преобладающей роли стафилококков, их было выявлено 64,3%. Коагулазонегативные штаммы были идентифицированы в 34,8% случаев, а золотистый стафилококк – в 29,5%.

Таблица 1. Основные виды и группы микроорганизмов при ППИ 2020-2024 годы «ННЦТО» Астана

Микроорганизмы	2020 год		2021 год		2022 год		2023 год		2024 год		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	51	19,8	98	27,8	110	32,3	158	32,7	214	34,4	673	29,5
<i>Staphylococcus spp.</i>	108	42	147	41,7	128	37,5	162	33,5	186	30	792	34,8
НГОБ	0	0	5	1,4	19	5,6	5	1,1	12	1,9	68	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	43	16,7	32	8,9	39	11,4	63	13,1	97	15,6	304	13,3
Enterobacterales	33	12,8	49	14	27	7,9	78	16,1	67	10,7	278	12,2
Др. микроорганизмы	22	8,7	25	7,1	18	5,3	16	3,5	46	7,4	161	7,06
Анаэробы	-	-	-	-	-	-	1	0,2	0	0	1	0,04
Итого:	257	-	352	-	341	-	483	-	622	-	2279	-

Синегнойная палочка в наших исследованиях встречалась реже, чем стафилококки, но все равно была второй по частоте – 13,3%. Группа Enterobacteriales была идентифицирована в 12,2% случаев, что позволило ей занять третье место по распространенности среди всех выделенных микроорганизмов. Остальные микроорганизмы, включая стрептококки, энтерококки и грибы рода *Candida*, составили гетерогенную группу, которая была идентифицирована в 7,06% случаев, заняв четвертое место по частоте выделения. Род *Acinetobacter* был выявлен в 1,9% случаев, а анаэробные микроорганизмы – в 0,04%, что свидетельствует об их редкой встречаемости в исследуемых образцах.

Результаты пятилетнего исследования однозначно свидетельствуют о доминирующей роли стафилококков в этиологии перипротезных инфекций, которые были идентифицированы в 64,3% случаев, что соответствует тому, что мы знаем из научных работ.

В дальнейшем мы проанализируем данные рисунка, чтобы глубже понять, как менялась устойчивость стафилококков к антимикробным препаратам за последние пять лет.

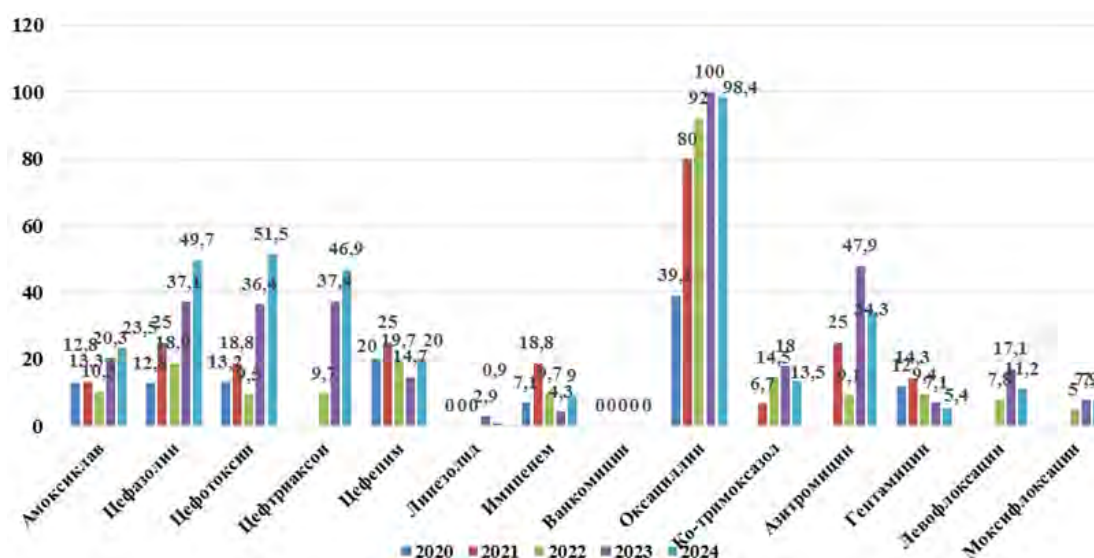


Рис. 2. Динамика резистентности стафилококков 2020-2024 гг.

В результате исследования было выявлено, что устойчивость оксациллина достигла максимального значения среди пенициллинов, увеличившись в 2,5 раза до 100%. Амоксицилав также показал рост резистентности, достигнув отметки в 23,5% почти вдвое больше исходного значения.

Группа цефалоспоринов также продемонстрировала рост устойчивости. Например, у цефазолина I поколения резистентность колебалась от 12,8% до 49,7%, увеличившись в 3,8 раза. Анализ данных показал, что резистентность к цефокситину (II-поколение) колебалась от 13,2% до 51,5%. Поскольку цефокситин служит индикатором устойчивости к бета-лактамам, то четырехкратное увеличение резистентности к нему напрямую указывает на аналогичный рост резистентности у всего рода стафилококков к этой группе антибиотиков. Анализ данных за три тестируемых года показал, что резистентность цефтриаксона увеличилась с 9,7% до 46,9%, то есть в 4,8 раза. Широкое применение цефтриаксона в период пандемии COVID-19, вероятно, стало основной причиной почти пятикратного роста резистентности к этому антибиотику за последние три года.

Резистентность к имипенему демонстрировала неравномерный характер, варьируя от 4,3% до 18,8%. Такая динамика может свидетельствовать о том, что этот антибиотик используется нерегулярно и в ограниченных количествах.

Ванкомицин относится к группе гликопептидных антибиотиков, сохранял 100% чувствительность к стафилококкам на протяжении всего периода исследования, демонстрируя высокую стабильность своего действия.

Изучение резистентности аминогликозидов на примере гентамицина показало, что в первые два года наблюдался рост резистентности до 14,3%. Однако в последующие годы был отмечен ее спад до 5,4%. Такая динамика, вероятно, связана с сокращением применения гентамицина из-за его значительных побочных эффектов.

Азитромицин, представитель макролидов, продемонстрировал значительные колебания резистентности – от 9,1% до 47,9%, она увеличилась более чем в 5 раз. Такая динамика может быть обусловлена его активным использованием во время пандемии COVID-19.

Анализ показал, что устойчивость к ко-тримоксазолу, представителю группы сульфаниламидов, постепенно увеличивалась, достигнув 18%, что свидетельствует о более чем двукратном росте резистентности по сравнению с исходным уровнем в 6,7%.

Линезолид относится к группе антибиотиков, называемых оксазолидинонами, прошедший тестирование в нашей лаборатории в течение последних двух лет, продемонстрировал низкий уровень резистентности (0,9-2,9%), что может свидетельствовать о его перспективности для клинического применения.

Мы изучали фторхинолоны только последние три года. Результаты показали, что уровень резистентности к левофлоксацину демонстрировал колебания в пределах от 7,9% до 17,1%. В то же время, резистентность к моксифлоксацину оставалась стабильно низкой, варьируя от 5% до 7,9%.

Анализ данных указывает на серьезную проблему растущей резистентности стафилококков к большинству антибиотиков. Это требует тщательного индивидуального подбора антибактериальной терапии при лечении перипротезных инфекций, вызванных этими бактериями. Наши исследования выявили, что фторхинолоны (в частности, моксифлоксацин), линезолид и ванкомицин могут быть эффективными альтернативами в таких случаях.

Заключение

В ходе исследования было установлено, что стафилококки являются доминирующим этиологическим агентом перипротезной инфекции, составляя 64,3% от общего числа выделенных микроорганизмов. Результаты исследования свидетельствуют о необходимости пересмотра существующих схем антибактериальной терапии перипротезных инфекций, вызванных стафилококками, с учетом растущей резистентности патогенов.

Литература (references)

1. Артюх В.А., Божкова С.А., Бояров А.А., Муравьева Ю.В., Кочиш А.А. Эффективность одноэтапного ревизионного эндопротезирования при свищевой форме хронической перипротезной инфекции тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. – 2021. – №27. – С. 9-22. [Artyukh V.A., Bozhkova S.A., Boyarov A.A., Muravyova Yu.V., Kochish A.A. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2021. – N.27. – P. 9-22. (in Russian)]
2. Божкова С.А., Преображенский П.М., Кочиш А.А., Тихилов Р.М. и др. Перипротезная инфекция коленного и тазобедренного суставов - можно ли сравнивать результаты лечения? // Травматология ортопедия России. – 2023. – Т.29(4). Статья опубликована онлайн: 20.11.2023. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-15526>. [Bozhkova S.A., Preobrazhensky P.M., Kochish A.A., Tikhilov R.M. i dr. Periprosthetic infection of the knee and hip joints - is it possible to compare treatment results? // Traumatology and orthopedics of Russia. – 2023. – V.29(4). Article published online: 20.11.2023 (in Russian)]
3. Винклер Т., Трампуш А., Ренц Н., Перка К., Божкова С. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. – 2016. – Т.1(79). – С. 33-45. [Winkler T., Trampush A., Renz N., Perka K., Bozhkova S. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and orthopedics of Russia. – 2016. – V.1(79). – P. 33-45. (in Russian)]
4. Гузюкина С.А., Москаленко А.А., Овсянкин А.В. Исследование синовиальной жидкости на гематологических анализаторах нового поколения // Профилактическая и клиническая медицина. – 2024. – №1(90). – 2024. – С. 96-103. [Guzyukina S.A., Moskalenko A.A., Ovsyankin A.V. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*. Preventive and clinical medicine. – 2024. – N.1(90). – 2024. – P. 96-103.. (in Russian)]
5. Данилов А.И., Жаркова Л.П. Антибиотикорезистентность: аргументы и факты // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т.26, №5. – С. 6-9. [Danilov A.I., Jarkova L.P. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. Clinical pharmacology and therapy. – 2017. – V.26, N5. – P. 6-9. (in Russian)]
6. Данилов А.И., Литвинов А.В. Начало антибактериальной эры // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т.12, №2. – С. 163-169. [Danilov A.I., Litvinov A.V. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2010. – V.12, N2. – P. 163-169. (in Russian)]

7. Иванцов В.А., Богданович И.П., Лашковский В.В., Аносов В.С. Клинические и микробиологические характеристики перипротезной инфекции тазобедренного и коленного суставов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т(3). – С. 237-240. [Ivantsov V.A., Bogdanovich I.P., Lashkovsky V.V., Anosov V.S. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. – 2020. – V.(3). – P. 237-240. (in Russian)]
8. Карбышева С., Ренц Н., Ермак К., Кабрик С., Трампуз А. Новые методы диагностики перипротезной инфекции // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т.25(4). – С. 56-63. [Karbyшева S., Renz N., yermak K., Cabric S., Trampuz A. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2019. – V.25(4). – P. 56-63. (in Russian)]
9. Ключин Н.М., Абабков Ю.В., Ермаков А.М. Наш опыт лечения перипротезной инфекции коленного сустава // Гений ортопедии. – 2019. – Т.25, №2. – С. 162-171. [Kliushin N.M., Ababkov Iu.V., Ermakov A.M. *Genij ortopedii*. Genius of Orthopedics. – 2019. – V.25, N2. – P. 162-171. (in Russian)]
10. Мурылев В.Ю., Руднев А.И., Куковенко Г.А., Елизаров П.М. и др. Диагностика глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава // Травматология и ортопедия России. – 2022. – Т.(3). – С. 123-135. [Murylev V.Yu., Rudnev A.I., Kukovenko G.A., Elizarov P.M. i dr. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and orthopedics of Russia. – 2022. – V.(3). – P. 123-135. (in Russian)]
11. Николаев Н.С., Пчелова Н.Н., Преображенская Е.В., Назарова В.В., Добровольская Н.Ю. «Неожиданные» инфекции при асептических ревизиях // Травматология и ортопедия России. – 2021. – Т.27, №3. – С. 56-70. [Nikolaev N.S., Pchelova N.N., Preobrazhenskaya E.V., Nazarova V.V., Dobrovolskaya N.Yu. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2021. – V.27, N3. – P. 56-70. (in Russian)]
12. Оболенский В.Н., Семенистый А.А., Степаненко С.М. Бурсюк З.М. Использование метода соникации в диагностике периимплантной инфекции // Трансплантология и искусственные органы. Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2016. – №2. – С. 104-109. [Obolensky V.N., Semenistyy A.A., Stepanenko S.M., Bursyuk Z.M. *Transplantologiya i iskusstvennye organy. Klinicheskaya i eksperimental'naya hirurgiya*. Transplantation and artificial organs. Clinical and experimental surgery. – 2016. – N2. – P. 104-109. (in Russian)]
13. Очерети Р.Ю., Науменко З. Стереоультраструктурное исследование биопленок бактерий воспалительного очага пациентов с хроническим остеомиелитом // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – Т.12(часть 4). – С. 650-652. [Ochereti R.Yu., Naumenko Z. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2015. – V.12(part 4) – P. 650-652. (in Russian)]
14. Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2024-02. МАКМАХ, СГМУ: Смоленск, 2024. – 192 с. ISBN 978-5-91812-253-2 [Russian recommendations. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs. Version 2024-02. – МАКМАН, SSMU: Smolensk, 2024. – 192 p. (in Russian)]
15. Середа А.П., Кочиш А.А., Черный А.А., Антипов А.П. и др. 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., Cherny A.A., Antipov A.P. i dr. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and Orthopedics of Russia. – 2021. – V.27(3). – P. 84-93. (in Russian)]
16. Сиваконь С.В., Сретенский С.В., Митрофанова Н.Н., Мишин В.А., Мурзаева К.Ю. Основные возбудители и значение перипротезной инфекции в современной ортопедии // Хирургическая практика. – 2024. – Т.9, №2. – С. 55-67. [Sivakon S.V., Sretensky S.V. Mitrofanova N.N., Mishin V.A., Murzaeva K.Yu. *Surgical practice*. – 2024. – V.9, N2. – P. 55-67. (in Russian)]
17. Цискарашвили А.В., Меликова Р.Э., Новожилова Е.А. Анализ шестилетнего мониторинга основных возбудителей перипротезной инфекции крупных суставов и их тенденция к резистентности // Гений ортопедии. – 2022. – Т.2. – С. 179-188. [Tsiskarashvili A.V., Melikova R.E., Novozhilova E.A. *Genius of Orthopedics*. – 2022. – V.2. – P. 179-188. (in Russian)]
18. Шубняков И.И., Тихилов Р.М., Денисов А.О., Ахмедиллов М.А. и др. Что изменилось в структуре ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава в последние годы? // Травматология и ортопедия России. – 2019. – Т.25, №4 – С. 9-27. [Shubnyakov I.I., Tikhilov R.M., Denisov A.O., Akhmedilov M.A. i dr. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. – 2019. – V.25, N4. – P. 9-27. (in Russian)]
19. Эрлих Г.Д., ДиМео П.Дж., Костертон Дж.У., Винклер Х. Культуроотрицательные биопленочные инфекции в ортопедической хирургии. (перевод: Цискарашвили А. В., Загородний Н. В., Горбатюк Д.С.). М., ГЭОТАР-Медиа. – 2021. – 208 с. [Ehrlich GD, Dimer PJ, Kosterton JW, Vinkler X. Culture-negative biofilm infections in orthopedic surgery (Translation: Ciskarashvili AV, Zagorodnij NV, Gorbatyuk DS). М., GEOTAR-Media, 2021. – 208 p. (in Russian)]
20. Blanco J.F., Díaz A., Melchor F.R., da Casa C., Pescador D. Risk factors for periprosthetic joint infection after total knee arthroplasty // Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery. – 2020. – V.140(2). – P. 239-245.

21. Diaz Balzani L., Ciuffreda M., Vadalà G., Di Pino G. et al. Osseointegration for lower and upper-limb amputation a systematic review of clinical outcomes and complications // Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents. – 2020. – V.34(4 Suppl. 3). – P. 315-326.
22. Hebert J.S., Rehani M., Stiegelmar R. Osseointegration for lower-limb amputation: a systematic review of clinical outcomes // JBJS Reviews. – 2017. – V.5(10). – e10.
23. Kurtz S.M., Lau E., Schmier J., Ong K.L. et al. Infection Burden for Hip and Knee Arthroplasty in the United States // Journal of Arthroplasty. – 2008. – V.23(7). – P. 984-991.
24. Gehrke T., Zahar A., Kendoff D. One-stage exchange: it all began here // Bone & Joint Journal. – 2013. – V.95-B(11 Suppl A). – P. 77-83.
25. Lindgren V., Zhang X., Swiontkowski M. Перипротезная инфекция: Современные концепции и направления на будущее // Журнал Ортопедической Хирургии. – 2021. – Т.103(2). – С. 169-179.
26. McCulloch R.A., Martin A., Young B.C., Kendrick B.J. et al. Frequent microbiological profile changes are seen in subsequent-revision hip and knee arthroplasty for prosthetic joint infection // Journal of Bone and Joint Infection. – 2023. – V.8(6). – P. 229-234.
27. Ontario Health (Quality). Osseointegrated prosthetic implants for people with lower-limb amputation: a health technology assessment // Ontario Health Technology Assessment Series. – 2019. – V.19(7). – P. 1-126.
28. Patel R. Periprosthetic Joint Infection // New England Journal of Medicine. – 2023. – V.388. – N3. – P. 251-262.
29. Rodriguez-Merchan E.C., Delgado-Martinez A.D. Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection after Primary Total Knee Arthroplasty // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – V.11(20). – P. 6128.
30. Seok H-G., Park J-J., Park S-g. Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection after Shoulder Arthroplasty: Systematic Review and Meta-Analysis // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – V.11(14). – P. 4245.
31. Thakrar R.R., Horriat S., Kayani B., Haddad F.S. Indications for a single-stage exchange arthroplasty for chronic prosthetic joint infection: a systematic review // Journal of Bone & Joint Surgery. – 2019. – V.101-B(1_Supple_A). – P. 19-24.

Информация об авторе

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

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.11.2024

Принята к печати 20.03.2025

УДК 616.988.73-22.578.36

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.3 EDN: CMRUF5

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ НЕКАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ И ОЖИРЕНИЕМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРЕДЛОЖЕННОЙ ТЕРАПИИ

© Бровко Ю.И., Соцкая Я.А., Саламех К.А.

*Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Россия, 291045, Луганск, кв.50-летия Обороны Луганска, 1г**Резюме*

Цель. Изучить влияние комбинации препарата фосфатидилхолина с глицирризиновой кислотой и экстракта артишока на состояние перекисного окисления липидов у больных неалкогольным стеатогепатитом с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом и ожирением.

Методы исследования. Обследован 121 пациент с хронической патологией гепатобилиарной системы в виде неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и хронического некалькулезного холецистита (ХНХ) с сопутствующим ожирением в возрасте от 24 до 47 лет. Первая группа – 67 человек, вторая группа – 54 пациента. Помимо общепринятого обследования у всех пациентов проводили изучение показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ). Активность процессов липопероксидации исследовали по концентрации в сыворотке крови промежуточного и конечного продуктов ПОЛ спектрофотометрически. Пациенты первой группы, помимо общепринятого лечения, получали комбинацию препаратов фосфоглив и экстракт артишока. Больные из второй группы получали только стандартную терапию.

Результаты. До начала лечения, у обследованных больных отмечалось наличие клинической симптоматики обострения хронической патологии гепатобилиарной системы. У больных, получавших в комплексе лечения комбинацию препаратов фосфатидилхолина с глицирризиновой кислотой и экстракта артишока отмечалась полная нормализация показателей липопероксидации, тогда как у больных второй группы изученные показатели оставались выше нормы.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии фосфоглива и экстракта артишока на активность показателей ПОЛ, что позволяет считать обоснованным в патогенетическом и клиническом плане включение предложенных препаратов в комплексное лечение больных НАСГ с сопутствующим ХНХ и ожирением.

Ключевые слова: фосфоглив, экстракт артишока, ожирение, хронический некалькулезный холецистит, неалкогольный стеатогепатит, перекисное окисление липидов

ASSESSMENT OF LIPID PEROXIDATION INDICES IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS WITH CONCOMITANT CHRONIC NON-CALCULOUS CHOLECYSTITIS AND OBESITY UNDER THE INFLUENCE OF THE PROPOSED THERAPY

Brovko Yu.I., Sotskaya Ya.A., Salameh K.A.

*Saint Luka Lugansk State Medical University, 1g, Quarter 50-letiya Oborony Luganska, 291045, Lugansk, Russia**Abstract*

Objective. To study the effect of a combination of phosphatidylcholine with glycyrrhizic acid and artichoke extract on the state of lipid peroxidation in patients with non-alcoholic steatohepatitis with concomitant chronic non-calculous cholecystitis and obesity.

Methods. We examined 121 patients with chronic pathology of the hepatobiliary system in the form of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and chronic non-calculous cholecystitis (CNC) with concomitant obesity aged 24 to 47 years. The first group – 67 people, the second group – 54 patients. In addition to the standard examination, lipid peroxidation (LPO) parameters were studied in all patients. The activity of lipid peroxidation processes was studied spectrophotometrically based on the concentration of intermediate and final lipid peroxidation products in the blood serum. Patients of the first group, in

addition to standard treatment, received a combination of drugs phosphogliv and artichoke extract. Patients from the second group received only standard therapy.

Results. Before the start of treatment, the examined patients had clinical symptoms of exacerbation of chronic pathology of the hepatobiliary system. In patients who received a combination of phosphatidylcholine with glycyrrhizic acid and artichoke extract as part of the treatment complex, complete normalization of lipid peroxidation indices was noted, while in patients of the second group, the studied indices remained above normal.

Conclusions. The data obtained indicate a positive effect of phosphogliv and artichoke extract on the activity of lipid peroxidation indicators, which makes it possible to consider justified in pathogenetic and clinical terms the inclusion of the proposed drugs in the complex treatment of patients with NASH with concomitant chronic hepatitis and obesity.

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis, chronic non-calculous cholecystitis, obesity, lipid peroxidation, phosphogliv, artichoke extract

Введение

Проблема хронических заболеваний гепатобилиарной системы (ГБС) на сегодня в условиях неблагоприятной экологической ситуации приобретает все большее значение в связи с прогрессирующим ухудшением состояния здоровья населения [2, 12]. По статистическим данным, заболеваемость населения Донбасса болезнями печени и желчевыводящих путей за последние десятилетия существенно выросла. В то же время применение общепринятых средств патогенетической терапии не позволяет предотвратить дальнейшее прогрессирование патологического процесса у значительного количества больных данной патологией. В связи с этим повышается необходимость поиска рациональной патогенетической терапии, направленной на оптимизацию лечения больных хронической патологией ГБС [7].

По современным представлениям неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) нередко сочетается с ожирением и рассматривается как поражение печени в рамках метаболического синдрома [3, 13, 14]. Широкая распространенность ожирения, тесная связь с образом жизни и высокая смертность от его последствий требуют объединения усилий врачей разных специальностей, а также органов охраны здоровья с целью своевременного обнаружения и осуществления полноценных профилактических и лечебных мероприятий. Исходя из этого, ожирение – одна из самых сложных медико-социальных проблем современности. Доказано, что перекисное окисление липидов (ПОЛ) играет существенную роль в патогенезе большинства острых и хронических заболеваний печени, причем длительное сохранение ПОЛ на повышенном уровне после клинического выздоровления при острых инфекционных заболеваниях свидетельствует в пользу сохранения патологического процесса в организме, его незавершенность. Характеристика интенсивности ПОЛ дается исходя из концентрации в периферической крови больных конечного метаболита перекисидации липидов – малонового диальдегида (МДА) и промежуточных продуктов перекисидации – диеновых конъюгатов (ДК), а также показателя перекисного гемолиза эритроцитов (ПГЭ) [6].

В последние годы все чаще для лечения многих заболеваний используются препараты растительного происхождения, которые менее токсичны относительно искусственно синтезированных препаратов и оказывают мягкое воздействие на организм. В связи с тем, что в последнее десятилетие значительно возросла заболеваемость НАСГ, мы обратили внимание на возможность использования в комплексной терапии больных НАСГ, в том числе в сочетании с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) и ожирением, комбинации современных препаратов фосфатидилхолина с глицирризированной кислотой и экстракта артишока.

Цель: изучить влияние комбинации препарата фосфатидилхолина с глицирризиновой кислотой и экстракта артишока на состояние перекисного окисления липидов у больных неалкогольным стеатогепатитом с сопутствующим хроническим некалькулезным холециститом и ожирением.

Методика

Под наблюдением находился 121 больной в возрасте от 24 до 47 лет, у которых было установлено наличие НАСГ, ХНХ и ожирения [9]. Обе группы были рандомизированы по возрасту, полу, общей продолжительности заболевания.

Из исследования исключались больные, страдающие алкоголизмом, наркоманией, лица с хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, а также пациенты, у которых методом ИФА определялись положительные маркеры вирусных гепатитов.

Первая группа включала 67 пациентов, которые получали гепатопротекторы с действующим веществом фосфатидилхолин с глицирризиновой кислотой, который вводится в/в медленно 2 раза/сут утром и вечером – 10 дней, затем по 1 капсуле 2 раза в день на протяжении 30-40 дней и экстракта артишока по 1 таблетке 200 мг 3 раза в день во время еды на протяжении 30-40 дней. Пациенты из второй группы (54 человека) получали только стандартизированную терапию НАСГ и ХНХ в среднетерапевтических дозах, а в качестве гепатопротектора – эссенциале или карсил [5, 10].

Помимо основного клинико-лабораторного обследования, у всех обследованных исследовали активность ПОЛ по содержанию в крови конечного продукта липопероксидации МДА и промежуточных – ДК спектрофотометрически, определяли также ПГЭ [1, 4].

Статистическую обработку полученных результатов исследований осуществляли с помощью дисперсионного анализа с использованием пакетов лицензионных программ Microsoft Office 2010, Microsoft ExcelStadia 6.1/prof и Statistica. Полученные данные были статистически обработаны с использованием t-критерия Стьюдента, и полученная дисперсия результатов с $p < 0,05$ была признана достоверной [8].

Результаты исследования и их обсуждение

До начала лечения у всех больных НАСГ с сопутствующим ХНХ и ожирением, которые были под наблюдением, наблюдались желтушность кожных покровов, иктеричность склер, астенические и астено-невротические проявления, тяжесть или умеренная боль в правом подреберье, нередко горечь во рту и положительный симптом Кера (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая симптоматика у больных НАСГ с сопутствующим ХНХ и ожирением (абс/%)

Клинические показатели	Группы больных			
	первая (n=67)		вторая (n=54)	
	абс.	%	абс.	%
желтушность кожных покровов	67	100	54	100
иктеричность склер	67	100	54	100
тяжесть в правом подреберье	59	88,1	44	84,5
положительный симптом Кера	61	91,1	48	88,9
недомогание	62	92,5	50	92,6
общая слабость	64	95,5	51	94,4
ухудшение аппетита	51	76,1	40	74,1
нарушение сна	35	52,2	28	51,9
эмоциональная лабильность	38	56,7	30	55,6
повышенная утомляемость	60	89,6	49	90,7
нарушение эмоционального состояния	41	61,2	33	61,1
горечь во рту	32	47,8	25	46,3

В целом, у обследованных больных было констатировано умеренное обострение или неустойчивой ремиссии НАСГ и ХНХ. В ходе проведенных исследований, было установлено, что у пациентов с хронической патологией гепатобилиарной системы в виде НАСГ и ХНХ с сопутствующим ожирением, до начала лечения имелись однотипные сдвиги со стороны биохимических показателей, которые характеризовались повышением содержания в крови продуктов ПОЛ – МДА и ДК. Так, в первой группе больных концентрация МДА в этот период составляла $8,8 \pm 0,2$ мкмоль/л при норме $3,2 \pm 0,2$ мкмоль/л, то есть была в среднем в 2,8 раза выше нормы ($p < 0,01$). У пациентов второй группы концентрация МДА составляла в среднем $8,64 \pm 0,22$ мкмоль/л, то есть была в 2,7 раза выше нормы ($p < 0,05$). Уровень ДК был повышен у всех обследованных и составляла в среднем $18,2 \pm 0,2$ мкмоль/л в первой группе, что было в 3 раза выше нормы ($6,2 \pm 0,15$ мкмоль/л; $p < 0,05$). Во второй группе концентрация ДК в крови больных составляла до

начала проведения лечения $17,8 \pm 0,23$ мкмоль/л, то есть была в 2,9 раза выше нормы ($p < 0,05$). При поступлении в стационар установлено, что у больных в обеих группах, имело место достоверное повышение показателя ПГЭ, который равнялся в среднем $10,8 \pm 0,34$ % (при норме $3,5 \pm 0,25$ %; $p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2. Показатели перекисного окисления липидов у больных НАСГ с сопутствующим ХНХ и ожирением до начала лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Обследованные группы больных		p
		первая (n=67)	вторая (n=54)	
МДА, ммоль/л	$3,2 \pm 0,2$	$8,8 \pm 0,2$	$8,64 \pm 0,22$	$< 0,05$
ДК, ммоль/л	$6,2 \pm 0,15$	$18,2 \pm 0,2$	$17,8 \pm 0,23$	$< 0,05$
ПГЭ, %	$3,5 \pm 0,25$	$10,7 \pm 0,34$	$10,9 \pm 0,32$	$< 0,001$

Следовательно, до проведения комплекса лечебных мероприятий у обследованных больных с хронической патологией ГБС и ожирением в обеих группах имели место практически одинаковые нарушения биохимических показателей, а именно, значительное повышение концентрации в крови продуктов ПОЛ – МДА и ДК, что свидетельствовало о наличии «синдрома метаболической интоксикации» у данных пациентов.

При применении комбинированного лечения с использованием фосфоглива и экстракта артишока в первой группе больных отмечалась четко выраженная положительная динамика, которая характеризовалась исчезновением желтухи, улучшением общего самочувствия и состояния больных, нормализацией сна и аппетита, повышением эмоционального настроения, уменьшением утомляемости, нормализацией работоспособности. В целом, у больных первой группы имели место более ранние сроки исчезновения субъективной и объективной симптоматики обострения хронической патологии гепатобилиарной системы (табл. 3).

Таблица 3. Длительность сохранения клинической симптоматики у обследованных больных

Клинические показатели	Группы больных		p
	первая (n=67)	вторая (n=54)	
желтушность кожи и склер	$8,2 \pm 0,6$	$10,1 \pm 0,7$	$< 0,05$
тяжесть в правом подреберье	$5,6 \pm 0,5$	$9,2 \pm 0,4$	$< 0,05$
положительный симптом Кера	$5,8 \pm 0,3$	$8,9 \pm 0,4$	$< 0,05$
недомогание	$6,1 \pm 0,4$	$10,6 \pm 0,3$	$< 0,05$
общая слабость	$7,6 \pm 0,3$	$11,8 \pm 0,4$	$< 0,05$
ухудшение аппетита	$5,4 \pm 0,15$	$9,1 \pm 0,2$	$< 0,05$
нарушение сна	$4,7 \pm 0,3$	$6,9 \pm 0,5$	$< 0,05$
эмоциональная лабильность	$6,4 \pm 0,4$	$10,3 \pm 0,5$	$< 0,05$
повышенная утомляемость	$8,2 \pm 0,3$	$13,2 \pm 0,5$	$< 0,05$
нарушение эмоционального состояния	$5,9 \pm 0,3$	$10,2 \pm 0,5$	$< 0,05$
горечь во рту	$5,0 \pm 0,3$	$9,6 \pm 0,4$	$< 0,05$

На момент завершения курса лечения у больных первой группы больных (которая в комплексе лечения получала фосфатидилхолин с глицерризиновой кислотой и экстракт артишока) мы наблюдали уменьшение показателей липопероксидации – МДА и ДК до верхней границы нормы ($p < 0,05$). У пациентов второй группы также отмечено снижение содержания изученных показателей в крови, однако менее выраженное, чем у больных первой группы (табл. 4).

Таким образом, у больных группы сопоставления сохранялось достоверное повышение содержания МДА и ДК, как в отношении нормы, так и в отношении значений в основной группе. Так, содержание МДА у больных этой группы на момент завершения лечения превышало показатель нормы в 1,62 раза ($p < 0,05$) и в 1,53 раза выше показателя в основной группе ($p < 0,05$).

Уровень ДК у пациентов, которые получали только стандартизированное лечение, был выше нормы в 1,64 раза ($p < 0,05$) и в 1,57 раза выше аналогичного показателя в основной группе ($p < 0,05$). Положительный эффект ливенциале форте подтверждался также более существенной динамикой показателя ПГЭ в основной группе, при этом отмечено его уменьшение в среднем в 3,1 раза, тогда как в группе сопоставления изученный показатель снижался лишь в 1,31 раза ($p < 0,05$).

Таблица 4. Динамика биохимических показателей у обследованных больных после завершения лечения

Показатели	Норма	Обследованные группы больных		p
		первая (n=67)	вторая (n=54)	
МДА, ммоль/л	3,2±0,2	3,5±0,2	5,1±0,2	<0,05
ДК, ммоль/л	6,2±0,15	6,4±0,2	10,1±0,4	<0,05
ПГЭ, %	3,5±0,25	3,4±0,2	8,5±0,25	<0,05

При обследовании наших больных в период обострения хронической патологии гепатобилиарной системы преобладали жалобы на тяжесть в правом подреберье, желтушность кожи и склер, проявления астеновегетативного синдрома. При анализе литературных данных установлено, что у больных с сочетанной патологией гепатобилиарной системы имеют место нарушения метаболического гомеостаза, а именно повышение показателей ПОЛ, однако недостаточно изучены способы коррекции показателей липопероксидации у данных пациентов [10, 11].

У наших пациентов с НАСГ с сопутствующим ХНХ и ожирением мы также отмечали повышение содержания продуктов ПОЛ, более выраженное, чем у больных с изолированным течением патологии гепатобилиарной системы, что свидетельствует о негативном влиянии ожирения на изученные показатели. Полученные нами данные свидетельствуют, что использование комбинации препаратов фосфатидилхолина с глицерризированной кислотой и экстракта артишока в комплексе лечения больных с хронической патологией гепатобилиарной системы в виде неалкогольного стеатогепатита и хронического некалькулезного холецистита с сопутствующим ожирением является патогенетически обоснованным, так как обеспечивает восстановление метаболического гомеостаза. Это позволяет рекомендовать к использованию предложенную комбинацию препаратов для лечения больных с хронической патологией гепатобилиарной системы и ожирением.

Выводы

1. У больных с НАСГ с сопутствующим ХНХ и ожирением до начала лечения имела место клиническая симптоматика обострения хронической гепатобилиарной патологии.
2. При проведении биохимического обследования было установлено существенное увеличение содержания в крови продуктов липопероксидации – МДА и ДК, что, тем самым, свидетельствует об активации у них пероксидации липидов биомембран. Применение фосфатидилхолина с глицерризированной кислотой и экстракта артишока в комплексе лечения таких больных способствует ликвидации клинической симптоматики и нормализации уровня продуктов ПОЛ – МДА и ДК, снижению ПГЭ до нормы и, таким образом, оказывает четко выраженный антиоксидантный эффект.
3. Таким образом, исходя из полученных данных, можно считать обоснованным в патогенетическом и клиническом плане включение комбинации фосфатидилхолина с глицерризированной кислотой и экстракта артишока в комплекс лечения больных НАСГ с сопутствующим ХНХ и ожирением.

Литература (references)

1. Андреев Л.И., Колжемякин Л.А. Методика определения малонового диальдегида // Лабораторное дело. – 1988. – №11. – С. 41-43. [Andreev L.I., Kolzhemjakin L.A.. Laboratornoe delo. Laboratory work. – 1988. – N11. – P. 41-43. (in Russian)]
2. Антипов М.О., Миндлина А.Я. Болезни органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы // Эпидемиологическая взаимосвязь. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т.18, №1. – С. 55-66. [Antipov M.O., Mindlina A.Ya. *Epidemiologiya i Vaksinoprofilaktika*. Epidemiology and Vaccinal Prevention. – 2019. – T.18, N1. – P. 55-66. (in Russian)]
3. Волевач Л.В., Демидова Н.А., Нафикова А.Ш., Камалова А.А. Факторы риска, пищевое поведение у лиц при хроническом некалькулезном холецистите с избыточным весом // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т.17, №4(100). – С. 9-13. [Volevach L.V., Demidova N.A., Nafikova A.Sh., Kamalova A.A. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. Medical Bulletin of Bashkortostan. – 2022. – V. 17, N4(100). – P. 9-13. (in Russian)]
4. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей

- липидов в плазме крови // Лабораторное дело. – 1983. – №3. – С. 34-37. [Gavrilov V.B., Mishkorudnaja M.I. *Laboratornoe delo*. Laboratory work. – 1983. – N3. – P. 34-37. (in Russian)]
5. Ицкова Е.А., Крючкова О.Н., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю. Основные положения национальных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний // Крымский терапевтический журнал. – 2018. – №4. – С. 5-11. [Ickova E.A., Krjuchkova O.N., Lutaj Ju.A., Turna Je.Ju. *Krymskii terapevticheskii zhurnal*. Crimean therapeutic journal. – 2018. – N4. – P. 5-11. (in Russian)]
 6. Кравченко С.Д., Козлова Н.М., Тирикова О.В. Методы оценки окислительного стресса в качестве потенциальных биомаркеров при НАЖБП // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – №8 (122). – С. 2-14. [Kravchenko S.D., Kozlova N.M., Tirikova O.V. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. International research journal. – 2022. – N8(122). – P. 1-14. (in Russian)]
 7. Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Джадхав С. Н., Ситкин С. И., Селиверстов П. В. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – №5 (165). – С. 29-41. [Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Dzhadhav S.N., Sitkin S.I., Seliverstov P.V. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. Experimental and clinical gastroenterology. – 2019. – N5(165). – P. 29-41. (in Russian)]
 8. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии. Руководство в 2 х томах. М. Медицина. 2001 г. [Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. *Statistika v medicine i biologii*. Rukovodstvo v 2 h tomah. Statistics in medicine and biology. Manual in 2 volumes. M. Medicine. 2001. (in Russian)]
 9. Никонов Е.Л., Аксенов В.А. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // Профилактическая медицина. – 2018. – Т.21, №3. – С. 62-69. [Nikonov E.L., Aksenov V.A. *Profilakticheskaja medicina*. Preventive medicine. – 2018. – V.21, N3. – P. 62-69. (in Russian)]
 10. Соцкая Я.А., Перфильева М.Ю., Хабарова А.В. Рецидивирующие вирусные инфекции на фоне хронической патологии печени: монография. – Луганск, 2023. – 224 с. [Sotskaya Ya.A., Perfil'eva M.Yu., Khabarova A.V. *Retsidiviruyushchie virusnye infektsii na fone khronicheskoi patologii pecheni*: monografiya. Recurrent viral infections against the background of chronic liver pathology: monograph. – Lugansk, 2023. – 224 p. (in Russian)]
 11. Филиппова А.Ю. Динамика показателей липопероксидации и антиоксидантной защиты под влиянием комплексного лечения у пациентов с коморбидным течением неалкогольного стеатогепатита // Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, №3(114). – С. 321-327. [Filippova A.Ju. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*. Zaporizhzhya Medical Journal. – 2019. – V.21, N3(114). – P. 321-327. (in Russian)]
 12. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. – 2018. – N67. – P. 328-357.
 13. Trifan A., Stanciu C., Jurcau M. et al. Nonalcoholic steatohepatitis. A scientometric analysis of publications during 1980-2018 // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – V.98, N50. – P. 18221.
 14. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease. A global public health perspective // *Journal of Hepatology*. – 2019. – V.70, N3. – P. 531-544.

Информация об авторе

Бровко Юрий Игоревич – соискатель кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии имени В.М.Фролова ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России. E-mail: sotckaya@mail.ru

Соцкая Яна Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии имени В.М.Фролова ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России. E-mail: sotckaya@mail.ru

Саламех Карим Ахмед – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии имени В.М.Фролова ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России. E-mail: salamekh91@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

УДК 616-001.8:615.35

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.4 EDN: CPKOJE

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ДВУХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИОБЕНЗИМИДАЗОЛА

© Крылова И.Б., Селина Е.Н., Любимов А.В., Воейков А.И., Шабанов П.Д.

*Институт экспериментальной медицины, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12**Резюме*

Цель. Сравнение антигипоксических эффектов 2-этилтиобензимидазола гидробромида и 2-этилтиобензимидазола сукцината в моделях нормобарической гипоксии у мышей.

Методика. Мыши были рандомизированы на 3 группы (n=10-12 мышей в каждой), которых подвергали нормобарической гипоксии: 1 – контроль (гипоксия), 2 – гипоксия + 2-этилтиобензимидазола гидробромид 100 мг/кг и 3 – гипоксия + 2-этилтиобензимидазола сукцинат 100 мг/кг за 1 ч до гипоксии. Острую нормобарическую гипоксию создавали у мышей с помощью герметичной газовой камеры для лабораторных исследований (КГЭЛ-1) производства ООО «НИИ ГЕРОПРО», Санкт-Петербург, Россия. Камера позволяет моделировать гипоксию, изменяя концентрацию кислорода в газовой смеси с 21% до 2% путём вытеснения его азотом.

Результаты. Оба соединения в модели острой нормобарической гипоксии проявили антигипоксический эффект по всем исследуемым параметрам, причем данный эффект был сопоставимым. Так, продолжительность жизни мышей после внутрибрюшинного введения 2-этилтиобензимидазола гидробромида увеличивалась на 58%, а после 2-этилтиобензимидазола сукцината – на 46%, статистических различий между этими значениями не отмечали. Время жизни при критических концентрациях кислорода (6-2 об%) в этих группах соответственно увеличивалась на 135% и 108%. Пороговая концентрация кислорода, при которой выживали мыши, снижалась с $4,56 \pm 0,16$ об% в контроле до $2,97 \pm 0,30$ об% после введения гидробромидной соли и до $3,23 \pm 0,26$ об% – сукцинатной соли 2-этилтиобензимидазола. Наконец, оценка устойчивости к гипоксии в баллах менялась с $4,0 \pm 0,5$ в контроле до $9,5 \pm 0,8$ и $8,8 \pm 0,7$ баллов после введения соответственно гидробромидной и сукцинатной солей 2-этилтиобензимидазола.

Заключение. 2-Этилтиобензимидазола гидробромид и сукцинат оказывают сходный по направленности и величине антигипоксический эффект в модели нормобарической гипоксии у мышей. Степень защиты мышей от острой нормобарической гипоксии составляет 46-135%, что характерно и для других антигипоксантов (амтизол, гипоксен).

Ключевые слова: нормобарическая гипоксия, антигипоксанты, 2-этилтиобензимидазол, сукцинат, гидробромид, мыши

COMPARATIVE STUDY OF ANTIHYPOXIC EFFECTS OF TWO THIOBENZIMIDAZOLE DERIVATIVES
Krylova I.B., Selina E.N., Lyubimov A.V., Shabanov P.D.*Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197022, St. Petersburg, Russia**Abstract*

Objective. The most well-known compound of thiobenzimidazole derivatives is 2-ethylthiobenzimidazole, produced by the domestic industry under the name metaprot. 2-ethylthiobenzimidazole is positioned as an actoprotector and antihypoxant and chemically is a hydrobromide salt of 2-ethylthiobenzimidazole.

Objective. To compare the antihypoxic effects of 2-ethylthiobenzimidazole hydrobromide and 2-ethylthiobenzimidazole succinate in models of normobaric hypoxia in mice.

Methods. Mice were randomized into 3 groups (n=10-12 mice each) that were subjected to normobaric hypoxia: 1 – control (hypoxia), 2 – hypoxia + 2-ethylthiobenzimidazole hydrobromide 100 mg/kg, and 3 – hypoxia + 2-ethylthiobenzimidazole succinate 100 mg/kg 1 h before hypoxia. Acute normobaric hypoxia was created in mice using a hermetically sealed gas chamber for laboratory research (KGEL-1) manufactured by GEROPRO Research Institute, St. Petersburg, Russia. The chamber allows modeling

hypoxia by changing the oxygen concentration in the gas mixture from 21% to 2% by displacing it with nitrogen.

Results. Both compounds in the acute normobaric hypoxia model showed an antihypoxic effect for all studied parameters, and this effect was comparable. Thus, the life span of mice after intraperitoneal administration of 2-ethylthiobenzimidazole hydrobromide increased by 58%, and after 2-ethylthiobenzimidazole succinate – by 46%, statistical differences between these values were not noted. The life span at critical oxygen concentrations (6-2 vol%) in these groups increased by 135% and 108%, respectively. The threshold oxygen concentration at which mice survived decreased from 4.56 ± 0.16 vol% in the control to 2.97 ± 0.30 vol% after administration of the hydrobromide salt and to 3.23 ± 0.26 vol% – of the succinate salt of 2-ethylthiobenzimidazole. Finally, the hypoxia resistance score changed from 4.0 ± 0.5 in the control to 9.5 ± 0.8 and 8.8 ± 0.7 points after the administration of 2-ethylthiobenzimidazole hydrobromide and succinate salts, respectively.

Conclusion. 2-Ethylthiobenzimidazole hydrobromide and succinate have an antihypoxic effect similar in direction and magnitude in the normobaric hypoxia model in mice. The degree of protection of mice from acute normobaric hypoxia is 46-135%, which is also typical for other antihypoxants (amtizole, hypoxen).

Keywords: normobaric hypoxia, antihypoxants, 2-ethylthiobenzimidazole, succinate, hydrobromide, mice

Введение

Наиболее известным соединением из производных тиобензимидазола является 2-этилтиобензимидазол, выпускаемый отечественной промышленностью под названием метапрот. 2-этилтиобензимидазол позиционируется как актопротектор и антигипоксанта и химически представляет собой гидробромидную соль 2-этилтиобензимидазола. Показано, что 2-этилтиобензимидазола гидробромид обладает свойствами существенно повышать физическую работоспособность у человека и животных, а также защищать организм от действия факторов внешней среды, таких как кислородное голодание, повышение и понижение температуры, травматическое и стрессовое воздействие и т.д. [3, 5, 6]. Данный препарат широко используется и в фармакологии здорового человека, в основном в условиях чрезвычайных ситуаций и в спорте [5, 7]. Недостатком 2-этилтиобензимидазола гидробромида в спортивной медицине является его сопутствующий, хотя незначительно выраженный тормозный эффект на поведение, по-видимому, за счет молекулы брома, что ограничивает применение препарата в спортивной медицине, и препарат назначают в основном только в период восстановительных тренировок у спортсменов. С целью устранения данного негативного влияния предложен 2-этилтиобензимидазола сукцинат, который предположительно не должен обладать тормозными эффектами, присущими гидробромидной соли 2-этилтиобензимидазола. Однако, прежде всего, нужно доказать, что обе соли 2-этилтиобензимидазола обладают сходными защитными фармакологическими эффектами.

Цель исследования – сравнение антигипоксических эффектов 2-этилтиобензимидазола гидробромида и 2-этилтиобензимидазола сукцината в моделях нормобарической гипоксии у мышей.

Методика

Опыты выполнены на белых беспородных мышах-самцах массой 20-22 г. Животные были рандомизированы на 3 группы по 10-12 мышей в каждой, которых подвергали нормобарической гипоксии: 1 – контроль (гипоксия), 2 – гипоксия + 2-этилтиобензимидазола гидробромид и 3 – гипоксия + 2-этилтиобензимидазола сукцинат. Исследуемые соединения растворяли в физиологическом растворе с добавлением твина-80 и вводили однократно внутривентриально в дозе 100 мг/кг за час до гипоксического воздействия. Дозы соединений выбраны на основе описанных максимальных антигипоксических эффектов 2-этилтиобензимидазола [6, 7]. Контрольным животным вводили равный объем растворителя.

Острую нормобарическую гипоксию (ОНГ) создавали у мышей с помощью герметичной газовой камеры для лабораторных исследований (КГЭЛ-1) в комплекте с блоком автоматического контроля, управления и поддержания состава гипоксической среды в камере (БК ГС «Дупло-мини») производства ООО «НИИ ГЕРОПРО», Санкт-Петербург, Россия. Камера позволяет моделировать острую нормобарическую гипоксию, изменяя концентрацию кислорода в газовой смеси с 21% до 2% путем вытеснения его азотом с помощью БК ГС. Используя пробу

нарастающей гипоксии, автоматически уменьшали концентрацию кислорода в камере сначала постепенно с 21% до 6%, а затем ступенчато с 6% до 3%, снижая концентрацию кислорода на 1% на последующей площадке. На каждой «площадке» животных подвергали гипоксическому воздействию в течение 5 минут (300 секунд).

В гипоксическую камеру помещали одновременно мышей контрольной и опытных групп. Антигипоксическую активность препаратов оценивали, основываясь на существующих методических рекомендациях [1] и опыте собственных исследований [4], по следующим параметрам: 1) продолжительность жизни – время от помещения животного в камеру до момента его гибели; 2) продолжительность жизни при критических концентрациях кислорода – время от начала пребывания на площадке 6% O₂ до гибели животного; 3) выживаемость мышей при различных концентрациях кислорода; 4) пороговая концентрация кислорода (ПКК) – концентрация кислорода, при которой наступала гибель животного, последнюю высчитывали по формуле: $ПКК = A - (B/300)$, где: А – концентрация O₂ площадки, на которой зафиксировано агональное дыхание животного; В – продолжительность жизни животного на площадке; 300 – длительность нахождения животного на площадке в секундах; 5) устойчивость к гипоксии по критерию ПКК, выраженная в баллах путем присвоения 1 балла каждому временному промежутку пребывания на площадке длительностью 100 секунд (табл. 1).

Таблица 1. Бальная оценка устойчивости к гипоксии по критерию пороговой концентрации кислорода

Концентрация кислорода на площадке, %	Продолжительность жизни на площадке, с		
	100	200	300
6	1	2	3
5	4	5	6
4	7	8	9
3	10	11	12
2	13	14	15

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ GraphPad Prism 6. Сравнение экспериментальных групп выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и t-критерия Стьюдента. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки ($M \pm SEM$).

Результаты исследований и их обсуждение

Полученные данные показывают (табл. 2), что оба соединения в модели острой нормобарической гипоксии проявили антигипоксический эффект по всем исследуемым параметрам, причем данный эффект был сопоставимым.

Таблица 2. Показатели сравнения антигипоксических эффектов 2-этилтиобензимидазола гидробромида и 2-этилтиобензимидазола сукцината (100 мг/кг) при острой нормобарической гипоксии у мышей

Показатель	Контроль (гипоксия)	2-этилтиобензимидазола гидробромид	2-этилтиобензимидазола сукцинат
Продолжительность жизни мышей, с	1142±65	1807±131** (158±12%)	1671±102* (146±9%)
Время жизни при критических концентрациях кислорода (6-2 об%), с	492±65	1157±131** (235±27%)	1021±102* (208±21%)
Пороговая концентрация кислорода, об%	4,56±0,16	2,97±0,30** (65±7%)	3,23±0,26** (71±6%)
Оценка устойчивости к гипоксии, баллы	4,0±0,5	9,5±0,8*** (238±20%)	8,8±0,7** (220±18%)

Примечание: в скобках представлен % изменений к контрольным значениям. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по отношению к группе контроля

Так, продолжительность жизни мышей после внутрибрюшинного введения 2-этилтиобензимидазола гидробромида увеличивалась на 58%, а после 2-этилтиобензимидазола сукцината – на 46%, статистических различий между этими значениями не отмечали. Время жизни при критических концентрациях кислорода (6-2 об%) в этих группах соответственно увеличивалась на 135% и 108%.

Пороговая концентрация кислорода, при которой выживали мыши, снижалась с $4,56 \pm 0,16$ об% в контроле до $2,97 \pm 0,30$ об% после введения гидробромидной соли и до $3,23 \pm 0,26$ об% – сукцинатной соли 2-этилтиобензимидазола. Наконец, оценка устойчивости к гипоксии в баллах менялась с $4,0 \pm 0,5$ в контроле до $9,5 \pm 0,8$ и $8,8 \pm 0,7$ баллов после введения соответственно гидробромидной и сукцинатной солей 2-этилтиобензимидазола. Подтверждением этой закономерности стали показатели выживаемости мышей на площадках с различной концентрацией кислорода (табл. 3).

Таблица 3. Выживаемость мышей (%) на площадках с различной концентрацией кислорода в модели острой нормобарической гипоксии

Концентрация O ₂ , об%	Контроль (гипоксия)	2-этилтиобензимидазола гидробромид	2-этилтиобензимидазола сукцинат
6	80	100	100
5	0	100	100
4	0	67	50
3	0	17	0
2	0	0	0

Таким образом, сравнение антигипоксической активности двух солей 2-этилтиобензимидазола (гидробромидной и сукцинатной) показало, что обе они проявляют таковую в модели острой нормобарической гипоксии на мышах. Степень защиты от гипоксии при разных вариантах подсчета колеблется в пределах +46-135%. 2-Этилтиобензимидазола гидробромид выглядит несколько активнее, чем 2-этилтиобензимидазола сукцинат, хотя статистических различий между этими солями ни по одному показателю не получено.

Ценность данных исследований связана, прежде всего, с возможностью оценки не только разных солей 2-этилтиобензимидазола, но с использованием сукцината как компонента химического соединения. В растворе оба соединения диссоциируют с выделением анионов брома (Br⁻) и сукцината, с которыми также можно связать их основное антигипоксическое действие. Известно, что сукцинат-анион может активировать рецепторы SUCNR1, расположенные на внешней поверхности мембран клеток [2, 5].

Долгое время предполагали, что действие сукцината связано с включением янтарной кислоты в цикл Кребса в качестве одного из активных интермедиатов, однако проникновение сукцината через несколько мембран из крови в митохондрию не доказано, тем более маловероятно, что сукцинат-анион может включаться в цикл трикарбоновых кислот [8, 10]. Однако и для активации SUCNR1 также нужна достаточно высокая концентрация янтарной кислоты. Если бы этот механизм срабатывал, то, по логике вещей, антигипоксическое действие 2-этилтиобензимидазола сукцината было бы больше, чем у гидробромида соединения. Но это не так. Действие у них приблизительно равное, даже у 2-этилтиобензимидазола гидробромида по всем исследованным показателям немного выше, чем у сукцинатного соединения. Значит, антигипоксический эффект обеих солей связан в первую очередь с самой молекулой 2-этилтиобензимидазола.

Для самого соединения доказан механизм действия, который связан с его способностью оптимизировать энергетический обмен в условиях гипоксии, прежде всего, за счет активации глюконеогенеза, альтернативного пути образования глюкозы из недоокисленных продуктов, важного при кислородном голодании [2, 7, 9]. Поэтому на основании полученных данных можно констатировать, что обе соли 2-этилтиобензимидазола (гидробромидная и сукцинатная) оказывают сходный по направленности и величине антигипоксический эффект, характерный для серосодержащих соединений.

Выводы

1. 2-Этилтиобензимидазола гидробромид и сукцинат оказывают сходный по направленности и величине антигипоксический эффект в модели нормобарической гипоксии у мышей.
2. Степень защиты мышей от острой нормобарической гипоксии составляет 46-135%, что характерно и для других антигипоксантов (амтизол, гипоксен).

Источник финансирования

Государственное задание по теме НИР FGWG-2025-0020 «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддитивных и нейроэндокринных нарушениях с целью создания новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

Литература (references)

1. Биомедицинское (доклиническое) изучение антигипоксической активности лекарственных средств: Методические рекомендации. ФМБА России MR.21.44-2017. – М., 2017 [*Biomedicinskoe (doklinicheskoe) izuchenie antigipoksicheskoy aktivnosti lekarstvennykh sredstv: Metodicheskie rekomendacii. FMBA Rossii MR.21.44-2017*. Biomedical (preclinical) study of antihypoxic activity of drugs: Methodological recommendations. FMBA of Russia MR.21.44-2017. – Moscow, 2017 (in Russian)]
2. 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 VV, Levchenkova OS, Lenskaya KV. *Psihofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2024. – V.15, N1. – P. 69-78 (in Russian)]
3. 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. *Psihofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and biological narcology. – 2024. – V.15, N1. – P. 53-60. (in Russian)]
4. Каширин А.О., Крылова И.Б., Селина Е.Н. и др. Антигипоксическое действие новых синтетических производных 7-алкоксикумарина и 4-аминокумарина при острой гипобарической гипоксии у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2021. – Т.19, №4. – С. 413-420. [Kashirin A.O., Krylova I.B., Selina E.N. i dr. *Ozory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2021. – V.19, N4. – P.413-420. (in Russian)]
5. 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)]
6. Кожурин М.В., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Антиоксидантные эффекты 2-этилтиобензимидазола и комплекса солей янтарной кислоты у предварительно тренированных к гипоксии крыс при остром кислородном голодании // Психофармакология и биологическая наркология. – 2024. – Т.15, №3. – С. 179-188. [Kozhurin M.V., Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Psihofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. Psychopharmacology and Biological Narcology. – 2024. – V.15, N3. – P. 179-188. (in Russian)]
7. 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 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2024. – Т.23, №3. – С. 23-32. [Shabanov P.D., Kozhurin M.V., Zarubina I.V. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2024. – V.23, N3. – P. 23-32. (in Russian)]
8. Nagendran J., Michelakis E.D. Mitochondrial NOS is upregulated in the hypoxic heart: implications for the function of the hypertrophied right ventricle // American Journal of Physiology. – 2009. – V.296, N6. – P. 1723-1726.
9. Rybnikova E., Samoilov M. Current insights into the molecular mechanisms of hypoxic pre and postconditioning using hypobaric hypoxia // Frontiers in Neuroscience. – 2015. – V.9. – P. 388-399.
10. Tanaka T., Kai S., Koyama T. et al. General anesthetics inhibit erythropoietin induction under hypoxic conditions in the mouse brain // PLoS One. – 2011. – V.6, N12. – P. e29378.

Информация об авторах

Крылова Ирина Борисовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимической фармакологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: irinakrylova@mail.ru

Селина Елена Николаевна – научный сотрудник лаборатории биохимической фармакологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: selina.elena@mail.ru

Любимов Андрей Владимирович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории биохимической фармакологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: lyubimov_av@mail.ru

Воейков Александр Иванович – аспирант лаборатории биохимической фармакологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: alexandriv95@gmail.com

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией биохимической фармакологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: pdshabanov@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

УДК 615.038

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.5 EDN: DCDJXE

THE EFFECTIVENESS OF A TRIAZINE-INDOLE DERIVATIVE IN THE TREATMENT OF MOTION SICKNESS: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL© Buynov L.G.¹, Proshin S.N.¹, Sorokina L.A.¹, Fedorov N.A.², Dubenskaya L.I.³¹Herzen State Pedagogical University, 48, Emb. of Mojka River, 191086,

St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaja, 194100, Smolensk, Russia³Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract**

Objective. To investigate the effectiveness of a triazine-indole derivative in treating motion sickness under the Coriolis acceleration cumulative test.

Methods. During the randomised double-blind clinical trial individuals from the experimental group were administered a single dose of a triazine-indole derivative (trisan) 250 mg per os. Individuals from the control group received placebo followed by the Coriolis acceleration cumulative test and a psychophysiological examination. Follow-up tests were done 1, 2 and 3 weeks after the initial trial. 59 apparently healthy males aged 18-20. 19 were excluded for not meeting the inclusion criteria. 40 subjects included in the trial (randomized into experimental group (n=26) and control group (n=14) had no more than 2 min. tolerance of cumulative Coriolis acceleration. There were no refusals or replacements. Interventions: administration of a single dose of a triazine-indole derivative 250 mg per os. Main Outcomes and Measures: a single administration of 250 mg. of a triazine-indole derivative is expected to improve functional state and performance of subjects under the Coriolis test.

Results. Individuals from the experimental group demonstrated a 29.4% improvement in Coriolis tolerance time (from 72.4±6.1 to 93.7±5.8) with simultaneous reduction in vestibulo-sensory, vestibulo-vegetative and vestibulo-somatic reactions.

Conclusions. the obtained data make it possible to recommend a single administration of a triazine-indole derivative 250 mg per os to improve vestibular performance in individuals controlling high-speed and high-maneuvrability vehicles and craft. An improvement in the tolerance of high-acceleration stimuli overall holds promise for prospective studies into the anti-motion sickness effectiveness of a triazine-indole derivative under different dosing regimen.

Keywords: triazine-indole derivative, motion sickness, Coriolis acceleration cumulative test

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНОГО ТРИАЗИН-ИНДОЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ ДВИЖЕНИЯ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕБуйнов Л.Г.¹, Прошин С.Н.¹, Сорокина Л.А.¹, Фёдоров Н.А.², Дубенская Л.И.³¹Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Россия, 191086,

Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия, 194100,

Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

³Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме**

Цель. Изучить эффективность производного триазин-индола при лечении болезни движения с помощью кумулятивного теста ускорения Кориолиса.

Методика. В ходе рандомизированного двойного слепого клинического исследования участникам экспериментальной группы вводили однократную дозу производного триазин-индола (трисан) в дозе 250 мг внутрь. Участники контрольной группы получали плацебо с последующим выполнением кумулятивного теста ускорения Кориолиса и психофизиологическим обследованием. Тесты повторяли через 1, 2 и 3 недели после первоначального исследования. В

исследовании приняли участие 59 практически здоровых мужчин в возрасте 18-20 лет. 19 человек были исключены из исследования в связи с несоответствием критериям включения. В исследование были включены 40 человек (рандомизированных в экспериментальную группу (n=26) и контрольную группу (n=14), у которых продолжительность исследования не превышала 2 мин. допустимого уровня совокупного ускорения Кориолиса. Отказов или замен не было. Меры предосторожности: однократное введение производного триазин-индола в дозе 250 мг внутрь. Ожидалось, что применение производного триазин-индола в указанной дозе улучшит функциональное состояние и работоспособность испытуемых при проведении теста Кориолиса.

Результаты. Испытуемые из экспериментальной группы продемонстрировали улучшение переносимости совокупного теста на ускорение Кориолиса на 29,4% (с $72,4 \pm 6,1$ до $93,7 \pm 5,8$) при одновременном снижении вестибулосенсорных, вестибуловегетативных и вестибулосоматических реакций.

Заключение. Полученные данные позволяют рекомендовать однократное введение производного триазин-индола в дозе 250 мг внутрь для улучшения вестибулярных функций у лиц, управляющих высокоскоростными и высокоманевренными транспортными средствами и плавсредствами. Улучшение переносимости стимулов, связанных с ускорением, в целом является перспективным для проведения проспективных исследований эффективности производных триазин-индола против укачивания при различных режимах дозирования.

Ключевые слова: производное триазин-индола, болезнь движения, совокупный тест на ускорение Кориолиса

Introduction

Technological progress has brought about a significant increase in the use of high-speed and high-maneuvrability means of transportation, which are now used by people of different age and gender. At the same time there is a steady increase in the number of accidents involving such vehicles due to low statokinetic stability of pilots. Safe operation of high-speed vehicles and craft requires the pilot to have an optimal functional state, fitness for work and enough physical and psychological resources [1]. The latter requirement is often neglected and excessive acceleration often gives rise to various vestibulo-somatic, vestibulo-vegetative and vestibulo-sensory reactions that adversely affect bioelectric activity of the brain, conditioned reflexes, memory, attention and spatial orientation [2, 9, 12].

Thus, it is highly important to offer professionals controlling high-speed vehicles and craft effective drugs that would improve their functional state and performance. However, our review of pharmaceutical drugs for motion sickness shows that many of them are detrimental to the pilot's capacity and performance. In this respect, antihypoxic drugs show a lot of potential [4].

The majority of extreme stimuli, including acceleration, share a common pathogenic mechanism, i.e., the disruption of oxygen and energy homeostasis. Antihypoxic drugs have shown to offer protection from a wide range of stimuli: anoxic and circulatory hypoxia, G loads, high temperature, and trophic deficiency of the vestibular system, etc. [4].

In this research, we studied the effectiveness of 3-[(2-morpholinoethyl) thio]-5H-1,2,4 triazine-indole dihydrochloride monohydrate derivative (Trisan) (Fig. 1). The drug has passed clinical trials and has been approved for medicinal use by Russia's Ministry of Health. Prior research demonstrated that triazine-indole derivative eliminated hemodynamic imbalance and excessive afferent signalling by peripheral receptors that occurred due to acceleration. Inner ear homeostasis was preserved in the face of excessive excitation of peripheral receptors and influence of ototoxic drugs.

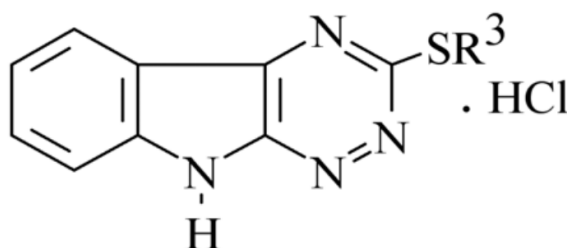


Fig. 1. The structural formula of the 3-[(2-morpholinoethyl) thio]-5H-1,2,4 triazine-indole dihydrochloride monohydrate derivative (Trisan)

Antihypoxic drugs were shown to improve the resistance of the human brain and internal organs to extreme factors of circulatory anoxia, preserved performance in extreme conditions and increased performance in regular conditions [1]. It was found that hyperlactacidemia is most prominent in individuals prone to motion sickness, which indicates reduced aerobic and increased anaerobic glycolysis. Aircraft pilots with lower acceleration resistance showed a six-fold increase of lactate and reduction of pyruvate in their bloodstream [2].

Extreme conditions lead to excitation of the brain, resulting in an increase of glucose consumption and a build-up of lactic acid. This inhibits aerobic glycolysis leading to lower ATP production. Antihypoxic drugs reduce the lactate which results in up to 40 per cent reduction in oxygen consumption. Antihypoxic drugs normalize bioenergetic processes, preserve physical endurance, functional performance of the central nervous system and improve metabolism [6].

The goal of this research was to determine the influence of a triazine-indole derivative on the vestibular performance.

Methods

The research was conducted at the Department of Otorhinolaryngology, S. M. Kirov Military Medical Academy (Saint Petersburg, Russia). Research subjects included 40 apparently healthy males aged 18-20. They were informed about the research protocol and methods and had given a written consent for inclusion. At the preparatory stage, the Coriolis acceleration cumulative test (the Coriolis test) was used to select individuals who within the first 1-2 minutes of the test exhibited 3rd grade vestibular and vegetative reactions.

The parameters recorded immediately after the test included: Coriolis tolerance time, duration of postrotational nystagmus, body sway, increased sweating, finger tremor and breath-holding time after inspiration. We also recorded the parameters of psychological and emotional state self-assessment, State-Trait Anxiety Inventory (the STAI), Critical Flicker-Fusion Frequency (the CFFF), Simple and Complex Reaction Time (the SRT and CRT). The analysis also included a statokinesiogram [28-31]. Then, the selected subjects were randomly split into the experimental (n=26) and control (n=14) groups. The experimental group received a triazine-indole derivative 250 mg per os, while the control group received a placebo. The administration of drugs was followed by another examination of patients. Follow-up tests were done 1, 2 and 3 weeks after the initial trial.

The Coriolis test followed the standard methodology by S.S. Makaryan with the use of Nydiag 200 Interacoustics and VF 405 Video Frenzel (Denmark). Self-assessment was done using the Doskin Test Chart. State anxiety was assessed with the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (2004). The postrotational nystagmus was assessed with the VO425 Interacoustics video nystagmography (Denmark) using the Kurashvili-Babiyak trapeze test programme (1975). The extent of body sway was assessed after the Coriolis test, using the S.S. Makaryan's methodology (1970). Increased sweating was assessed with DIANEL-5120 tool (Russia) by recording resistance, amplitude and galvanic skin response.

Tremorometria tool (Russia) was used to quantify the severity of tremor: patients extended the right arm and held a metal rod affixed to their index finger in the centre of a Ø5 mm opening for 15 seconds. The red Critical Flicker-Fusion Frequency was assessed with the CFFF-D tool (Russia). The subject watched the flickering of red diodes of increasing frequency and pressed a button when they started to perceive the light as continuous, thus recording their result (ten presentations).

Simple Reaction Time was recorded with the Reaction Time unit of the PMK tool (Russia), as the time of reaction to the stimuli (ten presentations). Complex Reaction Time was assessed using the 2nd programme of Reserves unit as part of the Physiologist-M tool (Russia): a sum of two digits and selection of an even or odd number option.

To assess the inspiratory breath-holding time, the subjects were asked to make two or three full inspirations and expirations, then make one more inspiration and hold their breath for as long as they were able.

Computerized posturography was carried out with Stabilan-01-2 (Russia). The subjects performed two sub-tests: sub-test 1 with eyes open and fixed on the object; sub-test 2 with eyes closed. The sub-test duration was 20 seconds with 1-minute break in-between. We recorded the average statokinesiogram elongation and extension rates; centre of gravity oscillation amplitude (the OA) and asymmetry factor (the AF) in sagittal and coronal planes and directions.

Statistical data processing was done in the Microsoft Excel 2010 software suite. For each data sample the distribution characteristics were calculated. The Student's t-test was used to assess the significance of difference between the two samples.

Results and discussion

The results indicate that a single dose of a triazine-indole derivative improves the Coriolis test tolerance. More specifically, the Coriolis tolerance time in the experimental group was longer by 29.4%. The parameters reflecting the functional state and performance of the subjects also improved: their general state, energy level and mood improved by 15.1%, while their state anxiety reduced by 12.5%; the duration of postrotational nystagmus fell by 15.6%, the extent of body sway by 33.3%, excessive sweating by 18.2% and finger tremor by 14.5%, with a 26.1% increase in breath-holding time after inspiration. The nervous activity and reaction time also improved: the CFFF time fell by 11.5%, the Simple Reaction Time by 17.1% and information processing speed by 18% (Table).

Table. Psychological and physiological parameters of subjects before and after single administration of a triazine-indole derivative ($X \pm \delta$)

#	Parameters	Experimental group		Control group	
		Before	After	Before	After
1	Coriolistolerancetime (s)	72.4 $\pm$ 6.1	93.7 $\pm$ 5.8*	71.8 $\pm$ 5.9	72.3 $\pm$ 5.6
2	Psychological and Emotional State (points)	5.3 $\pm$ 0.2	6.1 $\pm$ 0.3*	5.4 $\pm$ 0.2	5.5 $\pm$ 0.3
3	Anxiety (points)	36.8 $\pm$ 2.6	32.2 $\pm$ 3.1*	36.1 $\pm$ 2.7	36.4 $\pm$ 2.8
4	Nystagmus (s)	18.0 $\pm$ 1.4	15.2 $\pm$ 1.7*	18.1 $\pm$ 1.4	17.9 $\pm$ 1.2
5	BodySway (points)	0.9 $\pm$ 0.08	0.6 $\pm$ 0.09*	1.0 $\pm$ 0.09	0.9 $\pm$ 0.07
6	GalvanicSkinResponse (k Ω)	68.8 $\pm$ 3.4	56.3 $\pm$ 4.0*	65.9 $\pm$ 4.1	66.6 $\pm$ 3.9
7	Tremor (touches)	57.2 $\pm$ 5.8	48.9 $\pm$ 5.4*	57.3 $\pm$ 4.9	57.8 $\pm$ 5.3
8	Inspiratory Breath-holding Time (s)	49.0 $\pm$ 2.7	61.8 $\pm$ 2.0*	48.6 $\pm$ 2.6	49.5 $\pm$ 2.8
9	CFFF (Hz)	43.4 $\pm$ 3.5	48.4 $\pm$ 3.8*	42.8 $\pm$ 3.9	42.4 $\pm$ 3.7
10	SRT (bit/s)	158.6 $\pm$ 6.2	169.5 $\pm$ 6.8*	160 $\pm$ 6.4	157.3 $\pm$ 6.8
11	CRT programmetwo (ms)	310.2 $\pm$ 10.3	254.5 $\pm$ 9.9*	314.6 $\pm$ 9.8	309.2 $\pm$ 10.1
12	NumberofSubjects	36	36	24	24

Note: * – statistical significance is $p < 0.05$ compared to initial data

The improvement in Coriolis performance is also supported the parameters of a statokinesiogram. More specifically, the experimental group demonstrated the following improvements: in the eyes open sub-test: significant improvements in the statokinesiogram elongation (by 14.7%) and extension (by 12.9%) rates; centre of gravity OA improvement in coronal (by 12.5%) and sagittal (12.3%) planes; AF improvement in coronal (by 11.4%) and sagittal (12.3%) directions; in the eyes closed sub-test: significant improvements in the statokinesiogram elongation (by 11.9%) and extension (by 11.2%) rates; centre of gravity OA improvement in coronal (by 11.3%) and sagittal (10.8%) planes; AF improvement in coronal (by 11.1%) and sagittal (10.9%) directions.

One of the goals of this research was to study the duration of the effect achieved by the drug administration. To this aim, the tests were repeated for both the experimental and control group after 1, 2 and 3 weeks. Experimental data indicate that the best Coriolis tolerance time was observed in the experimental group after a single administration of a triazine-indole derivative. Then, the Coriolis tolerance time gradually fell to its initial length: 72.4 $\pm$ 6.1 before the drug administration; 93.7 $\pm$ 5.8* after the administration; 77.2 $\pm$ 5.9 one week later; 74.6 $\pm$ 5.4 two weeks later; 73.5 $\pm$ 5.8 three weeks later. We regret it is not possible to present all the recorded parameters due to article size limitation.

High vestibular performance is one of the indicators of sufficient functional capabilities under extreme dynamic conditions. Sufficiency of physical and psychological reserves is crucial to professional reliability of individuals performing in extreme dynamic conditions [7, 12].

Prior research established a link between vestibular disturbance and ischemic changes in relevant centres. This leads to underperformance of both analyzers and the single functional system of statokinetic stability [8]. Therefore, normalisation of cellular energy metabolism in neurons achieved by antihypoxic drugs

shows a lot of promise for alleviating statokinetic disturbances [5]. It has been established that a triazine-indole derivative has a positive impact on neuron energy metabolism by way of biochemical processes driven by a specific protein – hypoxia-inducible factor HIF-1 α that plays a major role in the systemic evolutionary response to hypoxia and increases in quantity commensurately with lower blood oxygen tension [3, 10].

It is seen as the target molecule for various drugs addressing different types of hypoxia. This is due to the fact that higher HIF-1 α level improves the cell's hypoxia resistance and is a transcription activator of genes influencing carbohydrate metabolism (aerobic enzyme synthesis genes), erythropoiesis (vascular endothelial growth factor (VEGF) gene) and iron metabolism. An Increase in VEGF expression due to HIF-1 α activation promotes creation of new blood vessels in the area of hypoxia [3, 11].

A therapeutic dose of the drug administered two hours after the acoustic trauma produced the following effect: after a 5 mg/kg dose low-level HIF-1 expression in the hair cells and moderate HIF-1 expression in the cells of the spiral ganglion; after a 7 mg/kg dose moderate HIF-1 expression in the hair cells and the cells of the spiral ganglion; after a 10 mg/kg dose significant HIF-1 expression in the hair cells 1 and the cells of the spiral ganglion (Fig. 2).

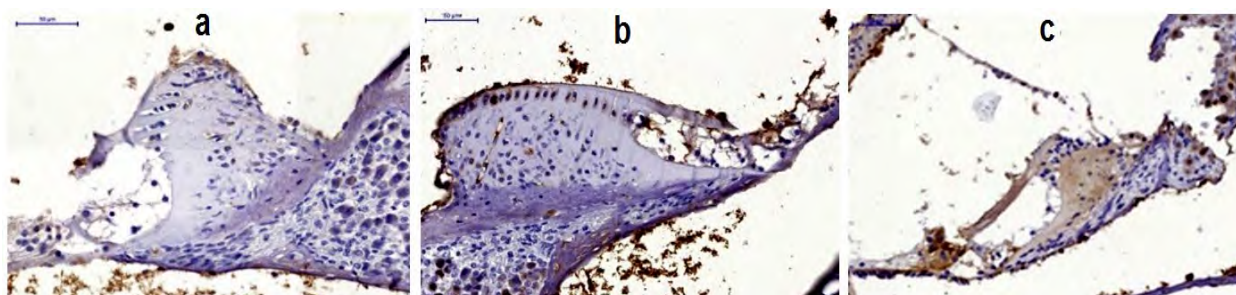


Fig. 2. a – a therapeutic dose of 5 mg/kg; b – 7 mg/kg; c – 10 mg/kg

A therapeutic dose of the drug three days after the acoustic trauma produced the following effect: after a 5 mg/kg dose moderate HIF-1 expression in the hair cells and low-level HIF-1 expression in the cells of the spiral ganglion; after a 7 mg/kg dose moderate HIF-1 expression in the hair cells and the cells of the spiral ganglion; after a 10 mg/kg dose significant HIF-1 expression (Fig. 3).

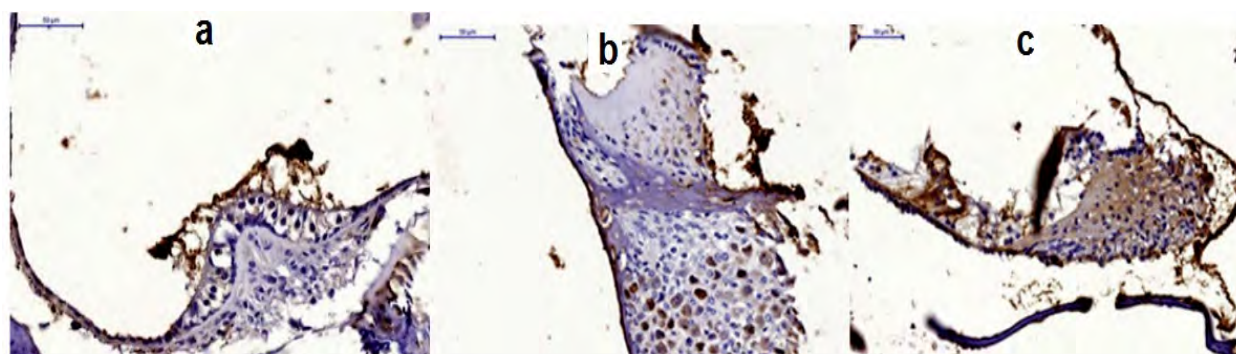


Fig. 3. a – a therapeutic dose of 5 mg/kg; b – 7 mg/kg; c – 10 mg/kg

The above data indicate that a triazine-indole derivative influences HIF expression. With a higher dose of triazine-indole derivative, a corresponding increase in HIF-1 expression is observed in hair cells and spiral and vestibular ganglia cells, which normalises cell energy metabolism in the cochlea.

Conclusions

1. A single administration of a triazine-indole derivative 250 mg significantly increases Coriolis tolerance time, at the same time reducing the extent of statokinetic disturbances. The best Coriolis tolerance time is observed immediately after the administration of a triazine-indole derivative; it then falls gradually and eventually returns to the initial level.
2. A triazine-indole derivative improves hypoxia resistance in the tissues of the inner ear by increasing HIF-1 expression in hair cells and spiral and vestibular ganglia neurons, which normalises cell energy metabolism in the cochlea and improves the overall condition of subjects

References

1. Благинин А.А., Синельников С.Н., Смолянинова С.Н. Оценка функционального состояния у операторов с точки индивидуальных физиологических профилей // Человеческая физиология. – 2017. – Т.43, №1. – С. 11-17. [Blagin A.A., Sinelnikov S.N., Smoljaninova S.N. *Chelovecheskaja fiziologija*. Human physiology. – 2017. – V.43, N1. – P. 11-17. (in Russian)]
2. Буйнов Л.Г., Благинин А.А., Глазников Л.А., Сорокина Л.А. Изучение эффективности гипоксических тренировок нормального и низкого давления в оптимизации функционального состояния и повышении профессиональной подготовленности лиц, управляющих высокоскоростными транспортными средствами // Аэрокосмическая и экологическая медицина. – 2020. – Т.54, №1. – С. 57-63. [Buynov L.G., Blaguinin A.A., Glaznikov L.A., Sorokina L.A. *Ajerokosmicheskaja i jekologicheskaja medicina*. Aerospace and Environmental Medicine. – 2020 – V.54, N1. – P. 57-63. (in Russian)]
3. Евсеев А.В., Евсеева М.А., Парфёнов Е.А. и др. Антигипоксанта́ный эффект цинк (II) бис(Н-ацетил-Л-цистеината) сульфат октагидрата при острой нобарической гипоксии // Экспериментальная клиническая фармакология. – 2007. – Т. 70, №5. – С. 47-51. [Evseev A.V., Evseeva M.A., Parfjonov E.A. i dr. *Jekspierimental'naja klinicheskaja farmakologija*. Experimental clinical pharmacology. – 2007. – V.70, N5. – P. 47-51. (in Russian)]
4. Глазников Л.А., Буйнов Л.Г., Говорун М.И. и др. Патогенетические подходы в развитии инструментов и методов для улучшения статокINETической стабильности у операторов аэрокосмических систем // Бюллетень отоларингологии. – 2012. – Т.7, №4. – С. 33-36. [Glaznikov L.A., Buinov L.G., Govorun M.I. i dr. *Bjulleten' otolaringologii*. Bulletin of Otolaryngology. – 2012. – V.77, N4. – P. 33-36]. (in Russian)]
5. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Заплутанов В.А. и др. Антигипоксанта́ны в текущей клинической практике // Клиническая практика. – 2012. – Т.9. – С. 63-68. [Okovity S.V., Sukhanov D.S., Zaplutanov V.A. i dr. *Klinicheskaja praktika*. Clinical medicine. – 2012. – V.9. – P. 63-68. (in Russian)]
6. Пастушенков В.Л., Буйнов Л.Г., Кузнецов А.П. и др. HIF-1α как молекулы мишени при использовании триазин-индол производных на модели острой акустической травмы // Аудиологические травмы. – 2021. – Т.11. – С. 365-372. [Pastushenkov V.L., Buynov L.G., Kuznetsov i dr. *Audiologicheskie travmy*. Audiological injuries. – 2021. – V.11. – P. 365-372. (in Russian)]
7. Саенко Д.Г., Миллер Т.Ф., Мельник К.А. и др. Острые эффекты сухой иммерсии на кинематические характеристики постуральных коррективных ответов // Acta Astronautica. – 2016. – Т.121. – С. 110-115 [Sayenko D.G., Miller T.F., Melnik K.A. i dr. *Acta Astronautica*. – 2016. – V.121. – P. 110-115. (in Russian)]
8. Kim J.Y., Song J.J., Kwon B.M. et al. Tanshinone IIA exerts antitumor activity against vestibular schwannoma cells by inhibiting the expression of hypoxia-inducible factor-1α // Molecular Medicine Reports. – 2015. – V.12, N3. – P. 4604-4609.
9. Takahashi K., Proshin S., Yamaguchi K. et al. Sialidase NEU3 defines invasive potential of human glioblastoma cells by regulating calpain-mediated proteolysis of focal adhesion proteins // Biochimica Biophysica Acta General Subjacts. – 2017. – V.1861, N11. – P. 2778-2788.
10. Semenza G.L. Pharmacologic targeting of hypoxia-inducible factors // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. – 2019. – V.6(59). – P. 379-403.
11. Zhang D., Lv F.L., Wang G.H. Effects of HIF-1α on diabetic retinopathy angiogenesis and VEGF expression // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2018. – V.22(16). – P. 5071-5076.
12. Xie H. Decreased calcium-activated potassium channels by hypoxia causes abnormal firing in the spontaneous firing medial vestibular nuclei neurons // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2015. – V.272(10). – P. 2703-2711.

Information about the authors

Buynov Leonid G. – Professor, Head of the Department of Health and Valeology of the Herzen State Pedagogical University. E-mail: buynoff@yandex.ru

Proshin Sergei N. – Professor of the Department of Health and Valeology of the Herzen State Pedagogical University. E-mail: psnjsn@rambler.ru

Sorokina Lyudmila A. – *Candidate of Pedagogy*, Associate Professor of the Department of Health and Valeology of the Herzen State Pedagogical University. E-mail: buynoff@yandex.ru

Fedorov Nikita A. – Student of the St.Petersburg State Pediatric Medical University. E-mail: psnjsn@rambler.ru

Dubenskaya Lyudmila I. – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Scientific Research Center of the Smolensk State Medical University. E-mail: dubenskaya-l@list.ru

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Информация об авторах

Буйнов Леонид Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой валеологических дисциплин Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена Министерства просвещения Российской Федерации, E-mail: buynoff@yandex.ru

Прошин Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры валеологических дисциплин Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена Министерства просвещения Российской Федерации, E-mail: psnjsn@rambler.ru

Сорокина Людмила Александровна – кандидат педагогических наук, доцент кафедры валеологических дисциплин Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена Министерства просвещения Российской Федерации, E-mail: buynoff@yandex.ru

Фёдоров Никита Алексеевич – студент ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: wolf77alex@gmail.com

Дубенская Людмила Игоревна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dubenskaya-l@list.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 27.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

ОБЗОРЫ

УДК 616.126-002-08

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.6 EDN: DMFAUB

НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ И ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ПРОФИЛАКТИКИ© Сливкин М.Д.¹, Данилов А.И.¹, Стахнев Е.Ю.²¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Краевая клиническая больница им. профессора С.И. Сергеева, Россия, 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9*Резюме*

Цель. Осветить потенциальную проблему развития нефротоксичности при назначении антимикробной терапии пациентам с инфекционным эндокардитом.

Методика. На основании проведенных исследований представлены данные, свидетельствующие о риске развития нефротоксичности, при назначении стандартных схем антимикробной терапии пациентам с инфекционным эндокардитом.

Результаты. Проблема инфекционного эндокардита актуальна во многих странах мира. Согласно данным зарубежных исследований, заболеваемость инфекционным эндокардитом составляет 3-10 случаев на 100 тыс. человек в год. Наиболее частыми комбинациями антимикробных препаратов при ведении пациентов с инфекционным эндокардитом являются сочетания β-лактамов антибиотиков и гликопептидов с аминогликозидами I и II поколения.

Заключение. В условиях того, что пациенты с инфекционным эндокардитом имеют потенциально полиорганную недостаточность, в том числе почечную, назначение стандартных схем антимикробной терапии способствует высокому риску развития нефропатии. Подтверждением этому служит тот факт, что в последнее время в медицинской литературе появляются все больше работ, согласно которым доказываются эффективность и снижение риска возникновения нефротоксичности при применении потенциально более безопасных комбинаций.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, нефротоксичность, стандартные схемы антимикробной терапии, альтернативные схемы антимикробной терапии

NEPHROTOXICITY OF ANTIMICROBIAL THERAPY IN PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS AND POTENTIAL POSSIBILITIES OF ITS PREVENTIONSlivkin M.D.¹, Danilov A.I.¹, Stakhnev E.Yu.²¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Regional Clinical Hospital named after Professor S.I. Sergeev, 9, Krasnodarskaya St., 680009, Khabarovsk, Russia*Abstract*

Objective. To highlight the potential problem of developing nephrotoxicity when prescribing antimicrobial therapy to patients with infectious endocarditis.

Methods. Based on the conducted studies, data are presented indicating the risk of developing nephrotoxicity when prescribing standard antimicrobial therapy regimens to patients with infectious endocarditis.

Results. The problem of infectious endocarditis is relevant in many countries of the world. According to foreign studies, the incidence of infectious endocarditis is 3-10 cases per 100,000 people per year. The most common combinations of antimicrobial drugs in patients with infectious endocarditis are combinations of beta-lactam antibiotics and glycopeptides with first and second generation aminoglycosides.

Conclusions. Given that patients with infectious endocarditis have potentially multiple organ failure, including renal failure, the appointment of standard antimicrobial therapy regimens contributes to a high

risk of developing nephropathy. This is confirmed by the fact that recently more and more works have appeared in the medical literature, according to which the effectiveness and reduction of the risk of nephrotoxicity have been proven when using potentially safer combinations.

Keywords: infective endocarditis, nephrotoxicity, standard antimicrobial therapy regimens, alternative antimicrobial therapy regimens

Введение

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) актуальна во многих странах мира. Согласно данным зарубежных исследований, заболеваемость ИЭ составляет 3-10 случаев на 100 тыс. человек в год. Несмотря на проведение современных методов диагностики, установленные алгоритмы проведения бактериологического исследования крови, использование схем рациональной антимикробной терапии (АМТ), летальность при ИЭ остается высокой, составляя более 20% [7, 9].

В этиологической структуре ИЭ ведущую роль традиционно играют грамположительные микроорганизмы. Среди них наиболее часто выделяют *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, коагулазонегативный стафилококк и *Enterococcus* spp. Вместе с тем, в последние годы отмечается рост резистентности большинства возбудителей ИЭ к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике [1, 5]. Наиболее общей тенденцией в демографии последних десятилетий, является старение населения и увеличение доли лиц пожилого возраста, для которых сопутствующие заболевания становятся причиной снижения резистентности организма к инфекциям, а расширение спектра проводимых инвазивных диагностических и лечебных манипуляций повышает риск развития бактериемии и ИЭ. Кроме того, у данных пациентов сопутствующая соматическая патология может предрасполагать к увеличению рисков развития нежелательных реакций при назначении АМТ [6, 14].

Высокие цифры смертности при ИЭ во многом обусловлены развитием потенциальных осложнений, среди которых наиболее часто отмечаются развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, тромбоэмболические проявления, развитие инфекционных аневризм, а также поражение внутренних органов различной локализации. В связи с этим, выбор рациональных с точки зрения эффективности и безопасности антимикробных препаратов имеет принципиальное значение [2, 12].

Проблема потенциального развития нефротоксичности при назначении антимикробной терапии у пациентов с инфекционным эндокардитом

В соответствии с существующими рекомендациями, назначение АМТ пациентам с ИЭ должно носить этиотропную направленность. При этом, в подавляющем большинстве случаев следует отдавать предпочтение комбинированному характеру АМТ [3, 11]. Согласно данным, указанным в разработанных рекомендациях, наиболее частыми комбинациями антимикробных препаратов при терапии пациентов с ИЭ являются сочетания β-лактамов антибиотиков и гликопептидов с аминогликозидами I и II поколений, что существенно увеличивает риски развития потенциальной нефротоксичности [1, 11].

Особенностью АМТ у пациентов с ИЭ в настоящее время является длительное (в случае поражения протезированных клапанов может достигать 8 недель) применение больших доз антимикробных препаратов. При этом гораздо более предпочтительным является применение препаратов с бактерицидной активностью, что во многом суживает их арсенал выбора для назначения рациональной АМТ [11]. Согласно данным многоцентрового исследования МАЭСТРО, в структуре факторов риска ИЭ в Российской Федерации преобладают инъекционная наркомания и приобретенный порок сердца. Это подтверждается современными зарубежными данными, согласно которым имеет место тенденция к увеличению числа случаев ИЭ, развивающихся на фоне инъекционной наркомании, а также случаев вторичного ИЭ, что в свою очередь дополнительно способствует увеличению риска изначально имеющейся нефропатии [2].

На заболеваемость ИЭ оказывают влияние социально-бытовые условия жизни населения. Негативные факторы в образе жизни, обуславливая устойчивую асоциальность определенной категории пациентов и их низкую приверженность к лечению имеющейся патологии, крайне негативно сказываются на общем состоянии этих пациентов, что также способствуют существенному увеличению риска развития нефротоксичности АМТ у пациентов с ИЭ [8, 10].

Факторами риска развития патологии почек на фоне применения антибактериальных препаратов являются индивидуальные особенности пациента (мужской пол, возраст более 65 лет, избыточная масса тела, генетическая предрасположенность к поражению почек, аллергические реакции в

анамнезе), а также наличие некоторых заболеваний (фоновые болезни почек, сахарный диабет) и ряд других состояний [4].

В современных рекомендациях, касающихся вопросов ведения пациентов с ИЭ, отмечено, что в случае развития инфекционного процесса, не поддающегося контролю при назначении АМТ, необходимо прибегать к хирургическому лечению. Вместе с тем, многие отечественные специалисты призывают подходить к решению данного вопроса достаточно взвешенно, учитывая, что качество жизни терапевтически пролеченных пациентов значительно выше по сравнению с пациентами, перенесших оперативное вмешательство на клапанном аппарате сердца и вынужденных впоследствии получать непрямые антикоагулянты. Кроме того, хирургическое лечение в подобных условиях далеко не всегда способствует улучшению прогноза, в том числе и за счет риска развития полиорганной недостаточности, включая изменения со стороны почек [1].

Снижение рисков развития нефротоксичности при назначении антимикробной терапии у пациентов с инфекционным эндокардитом

Согласно данным современных исследований, назначение рациональных схем АМТ пациентам с ИЭ способствует снижению летальности и излечению с минимальными анатомическими изменениями клапанов сердца [2]. С учетом увеличения частоты развития бактериемии, вызванной метициллино-резистентными штаммами стафилококков, а также потенциальной нефротоксичности гликопептидов и аминогликозидов, проведено достаточно большое количество исследований, в ходе которых изучался вопрос сравнения стандартной схемы (ванкомицин + гентамицин) и даптомицина. Согласно результатам подавляющего большинства этих исследований, даптомицин не уступает по эффективности стандартной схеме и его назначение при бактериемии, вызванной метициллино-резистентными штаммами стафилококков, является оправданным. Дополнительными его преимуществами являются более быстрый бактерицидный эффект по сравнению с ванкомицином и отсутствие нефротоксичности [3, 14].

Подтверждением актуальности разработки и внедрения в клиническую практику новых схем АМТ при ИЭ служит тот факт, что в последнее время в медицинской литературе все больше появляются работ, согласно которым доказываются эффективность и снижение риска возникновения нежелательных лекарственных реакций при применении потенциально более безопасных комбинаций, прежде всего комбинации ампициллина с цефтриаксоном в отношении *Enterococcus faecalis* [13].

Еще одной, исследуемой в настоящее время схемой, позволяющей снизить риски развития нефротоксичности, является возможность применения линезолида, необладающего выраженным нефротоксическим действием. Вместе с тем, бактериостатическое действие данного препарата, не позволяет в полной мере считать его адекватной заменой при ИЭ бактерицидным антибиотиком.

Заключение

С появлением современных препаратов практические врачи получили возможность проведения эффективной АМТ. Вместе с тем, появление полирезистентных возбудителей, а также предшествующее острой инфекции поражение внутренних органов, существенно ограничивает выбор препаратов и увеличивает риски развития неблагоприятного прогноза. Принимая во внимание, что длительность АМТ пациентов с ИЭ может достигать 8 недель, представляется необходимым организация динамического контроля показателей, отражающими безопасность назначенной терапии.

Использование современных схем АМТ в совокупности с контролем функции почек потенциально может позволить в значительной степени снизить риск развития лекарственно-индуцированных нарушений функции почек. Учитывая вышеизложенные факты, крайне актуальным является то, что данные современных фармакоэпидемиологических исследований могут быть использованы в управлении здравоохранением, в частности при разработке программ использования лекарственных средств, направленных на повышение качества терапии.

Литература (references)

1. Данилов А.И., Козлов Р.С., Лямец Л.Л. Структура факторов риска инфекционного эндокардита в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17, №4. – С. 113-117. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Lymets L.L. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2018. – V.17, N4. – P. 113-117. (in Russian)]

2. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – Т.62, №1-2. – С. 7-11. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Deknich A.V. *Antibiotiki i himioterapiya*. Antibiotics and chemotherapy. – 2017. – V.62, N1-2. – P. 7-11. (in Russian)]
3. Данилов А.И., Сливкин М.Д., Фоминых С.Г., Шукиль Л.В. Обзор Российских рекомендаций по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2022. – Т.21, №4. – С. 153-157. [Danilov A.I., Slivkin M.D., Fomin S.G., Shukil L.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2022. – V.21, N4. – P. 153-157. (in Russian)]
4. Казаков Р.Е., Городецкая Г.И., Арчвадзе Р.В. и др. Особенности развития токсической нефропатии при проведении антибиотикотерапии // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2023. – Т.13, №4. – С. 531-539. [Kazakov R.E., Gorodetskaya G.I., Archvadze R.V. i dr. *Vestnik Nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya*. Regulatory research and expertise of medicines. – 2023. – V.13, N4. – P. 531-539. (in Russian)]
5. Чипигина Н.С., Белостоцкий А.В. Инфекционный эндокардит: изменение предрасполагающих факторов и эволюция возбудителей // Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2010. – Т.9, №4. – С. 242-250. [Shipigina N.S. Belostockij A.V. *Serdce: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej*. Heart: journal for medical practitioners. – 2010. – V.9, N4. – P. 242-250. (in Russian)]
6. Ambrosioni J., Hernandez-Meneses M., Téllez A., Pericàs J. et al. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century // Current Infectious Disease Reports. – 2017. – N5 (19). – P. 21.
7. Dayer M.J., Jones S., Prendergast B. et. al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis // Lancet. – 2015. – V.385. – P. 1219-1228.
8. Chambers J., Sandoe J., Ray S., Prendergast B. et. al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group // Heart. – 2014. – V.100. – P. 524-527.
9. Erichsen P., Gislason G.N., Bruun N.E. et. al. The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994-2011 // European Journal of Internal Medicine. – 2016. – V.35. – P. 95-99.
10. Erwin J.P., Otto C.M. Infective endocarditis: old problem, new guidelines and still much to learn // Heart. – 2014. – V.100, N13. – P. 996-998.
11. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et. al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) // European Heart Journal. – 2015. – V.36 (44). – P. 3075-3128.
12. Fukuda W., Daitoku K., Minakawa M. et. al. Management of infective endocarditis with cerebral complications // Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2014. – V.20, N3. – P. 229-236.
13. Munita J.M., Arias C.A., Murray B.E. et. al. Enterococcus faecalis infective endocarditis: is it time to abandon aminoglycosides? // Clinical Infectious Diseases. – 2013. – V.56, N9. – P. 1269-1272.
14. Thuny F., Grisoli D., Collart F. et. al. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives // Lancet. – 2012. – V.379. – P. 965-975.

Информация об авторах

Сливкин Максим Дмитриевич – врач-клинический фармаколог ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер». E-mail: maksonlongboy1994@gmail.com

Данилов Андрей Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

Стахнев Евгений Юрьевич – кандидат медицинских наук, врач-уролог КГБУЗ «Краевая клиническая больница им. профессора С.И. Сергеева». E-mail: stachrol@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.02.2025

Принята к печати 20.03.2025

УДК 616.126-002-08

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.7 EDN: EECMYT

ЗНАЧЕНИЕ ФТОРХИНОЛОНОВ В СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА© Кулешов А.А.¹, Данилов А.И.¹, Стахнев Е.Ю.²¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Краевая клиническая больница им. профессора С.И. Сергеева, Россия, 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9*Резюме*

Цель. Представить обобщенную информацию о потенциальной возможности применения фторхинолонов у пациентов с осложненным пиелонефритом.

Методика. На основании имеющихся данных, находящихся в свободном пользовании, обобщены и представлены актуальные аспекты современного значения фторхинолонов при выборе антимикробной терапии осложненного пиелонефрита.

Результаты. Инфекции мочевыводящей системы занимают лидирующее место среди нефрологической патологии и инфекционных заболеваний в целом. Осложненным считают пиелонефрит, возникающий на фоне уже существующей урологической патологии, а также при многих других соматических заболеваниях, таких как сахарный диабет или заболеваниях соединительной ткани. Основным принцип лечения осложнённого пиелонефрита заключается в устранении осложняющего фактора (коррекция гликемии, деривация мочи при уретерогидронефрозах, иммунокоррекция, удаление инородных тел и др.). Оптимальная антимикробная терапия зависит от тяжести заболевания, а также от уровня антибиотикорезистентности в регионе и специфических факторов пациента (аллергия).

Заключение. Эмпирическая терапия пациентов с осложненным пиелонефритом, как правило, включает фторхинолоны и цефалоспорины. Вместе с тем, ситуация осложняется постоянно возрастающей резистентностью микроорганизмов к противомикробным препаратам. Наиболее стремительно этот процесс затрагивает препараты группы фторхинолонов.

Ключевые слова: осложненный пиелонефрит, антимикробная терапия, фторхинолоны, антибиотикорезистентность

IMPORTANCE OF FLUOROQUINOLONES IN MODERN TREATMENT OF COMPLICATED PYELONEPHRITISKuleshov A.A.¹, Danilov A.I.¹, Stakhnev E.Yu.²¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Regional Clinical Hospital named after Professor S.I. Sergeev, 9, Krasnodarskaya St., 680009, Khabarovsk, Russia*Abstract*

Objective. To present generalized information on the potential use of fluoroquinolones in patients with complicated pyelonephritis.

Methods. Based on the available data in free use, the current aspects of the current importance of fluoroquinolones in choosing antimicrobial therapy for complicated pyelonephritis are summarized and presented.

Results. Urinary tract infections occupy a leading place among neurological pathology and infectious diseases in general. Pyelonephritis, which occurs against the background of an existing urological pathology, as well as many other somatic diseases such as diabetes mellitus or connective tissue diseases, is considered complicated. The basic principle of treatment of complicated pyelonephritis is to eliminate the complicating factor (correction of glycemia, urine derivation in ureterohydronephrosis, immunocorrection, removal of foreign bodies, etc.). Optimal antimicrobial therapy depends on the

severity of the disease, as well as on the level of antibiotic resistance in the region and the specific factors of the patient (allergy).

Conclusions. Empirical therapy for patients with complicated pyelonephritis usually includes fluoroquinolones and cephalosporins. However, the situation is complicated by the ever-increasing resistance of microorganisms to antimicrobial drugs. The most rapidly this process affects drugs of the fluoroquinolone group.

Keywords: complicated pyelonephritis, antimicrobial therapy, fluoroquinolones, antibiotic resistance

Введение

Согласно опубликованным данным, заболеваемость острым пиелонефритом составляет 15-39 пациентов на 10 тыс. человек. При этом, заболеваемость острым пиелонефритом выше у молодых женщин, чем у мужчин. Заболеваемость у мужчин старше 65 лет аналогична таковой у женщин старшего возраста. Женщины имеют до 10% риска повторного острого пиелонефрита в год после первого острого эпизода. Эквивалентный риск у мужчин составляет 6% [9, 12]. Следует отметить, что рост заболеваемости острым пиелонефритом обусловлен не только улучшением диагностики заболевания, но и изменением вирулентности микроорганизмов, что может приводить к бессимптомному течению заболевания, увеличению трудности ранней диагностики и, как результат, несвоевременному лечению и росту числа хронических прогрессирующих форм заболевания [5].

Традиционно, осложненным считают пиелонефрит, возникающий на фоне уже существующей урологической патологии, а также многих других системных заболеваний, таких как сахарный диабет или заболевания соединительной ткани [1, 6]. В качестве возбудителей осложненного пиелонефрита наиболее часто выступает *Escherichia coli* (*E. coli*) и другие представители порядка *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa*, стафилококки, а также ряд вирусов и грибов [7, 11].

Наиболее эффективным методом лечения пациентов с инфекциями мочевыводящей системы является назначение рациональной антимикробной терапии (АМТ). Эмпирическая терапия в данном случае обычно включает в себя препараты фторхинолонов или цефалоспоринов III поколения. Вместе с тем, проблема антибиотикорезистентности существенно ограничивает эффективность проводимой терапии, что диктует необходимость поиска новых схем АМТ [11, 18].

Цель исследования – представить обобщенную информацию о потенциальной возможности применения фторхинолонов у пациентов с осложненным пиелонефритом в условиях нарастания антибиотикорезистентности.

Проблема антибиотикорезистентности

В течение последних десятилетий АМТ инфекционных заболеваний существенно осложняется резистентностью возбудителей к антимикробным препаратам. Постоянный рост резистентности к антимикробным препаратам отмечен среди возбудителей как нозокомиальных, так и внебольничных инфекций. Возникновение резистентности и распространение ее среди микроорганизмов является естественным процессом, возникшим в ответ на широкое использование антимикробных препаратов в клинической практике, однако имеет большое социально-экономическое значение и в развитых странах рассматривается как угроза национальной безопасности [2].

Значение проблемы антибиотикорезистентности подтверждается многими исследованиями. Согласно данным, опубликованным в 2014 г., при сохраняющихся темпах роста антибиотикорезистентности суммарные потери общемирового валового внутреннего продукта к 2050 г. составят более 100 триллионов долларов, а количество случаев преждевременной смерти в два раза превысит численность населения России [2].

Появилось понятие так называемых «проблемных» микроорганизмов, среди которых достаточно часто, особенно в условиях стационара, где широко применяются антимикробные препараты и дезинфектанты, встречаются штаммы, резистентные к тем или иным (ко всем известным) антимикробным препаратам. К таким микроорганизмам относятся *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., ряд штаммов бактерий порядка *Enterobacterales* [2].

Свой вклад в усугубление проблемы, к сожалению, вносят и врачи. Недостаточная осведомленность клиницистов относительно правил рациональной АМТ, а иногда и неспособность устоять перед настойчивыми просьбами пациентов в ряде случаев приводят к неоправданному назначению антимикробных препаратов [3, 4]. Несмотря на значительный прогресс в медицине, интенсивность разработки новых антимикробных препаратов за последние десятилетия значительно снизилась. Американское общество по борьбе с инфекционными болезнями в 2004 г. сообщило, что за период 1998-2002 гг. количество одобренных Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) новых антибиотиков уменьшилось на 56% по сравнению с периодом 1983-1987 гг. [2].

Инфекции, вызванные резистентными штаммами микроорганизмов, отличаются более тяжелым течением, чаще требуют госпитализации и увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, а также ухудшают прогноз для пациентов.

Значение фторхинолонов в рамках назначения антимикробной терапии осложненного пиелонефрита

Лечение осложненных инфекций мочевыводящих путей имеет ряд существенных особенностей. При осложненных инфекциях мочевыводящих путей в этиологической структуре помимо *E. coli* возрастает роль других представителей порядка *Enterobacterales*, чаще выделяются полирезистентные штаммы, отмечается неэффективность начальной терапии, выше склонность к рецидивированию и риску развития тяжелых осложнений (уросепсис) [3, 4].

Фторхинолоны длительное время используются в качестве препаратов выбора для лечения инфекций мочевыводящих путей. Высокая биодоступность и сравнительно большой период полувыведения, способность создавать высокие концентрации в моче и тканях урогенитального тракта, а также высокая клиническая эффективность обусловили их широкое применение при эмпирической терапии инфекций мочевыводящих путей. В итоге, частое и иногда не совсем оправданное использование фторхинолонов отразилось на картине антибиотикорезистентности к ним во многих странах мира. В частности, уровень резистентности уропатогенной *E. coli* к ципрофлоксацину в Германии за 11 лет увеличился более чем в три раза, составив в 2005 г. 15,1%. *In vitro* чувствительность *E. coli*, выделенной от пациентов с внебольничными ИМП в США в 2009-2011 гг, составила для ципрофлоксацина и левофлоксацина – 67,6% и 67,9% соответственно [8, 13].

Стоит отметить наличие публикаций сравнительного анализа эффективности левофлоксацина и дорипенема при пиелонефрите, в которых было показано, что даже при 13% уровне резистентности к фторхинолонам, левофлоксацин был более эффективен, чем дорипенем, к которому не определялось резистентных штаммов [14].

Сохранение клинической и антимикробной активности фторхинолонов в случаях инфекции, вызванной *in vitro* устойчивым штаммом, может быть объяснено тем, что концентрации этих препаратов в моче и ткани почек в десятки и сотни раз превышают концентрации в сыворотке крови, тогда как критерии интерпретации чувствительности к ним разрабатываются на основании сывороточных концентраций [15, 16].

Одной из причин, определяющих низкую эффективность АМТ инфекций мочевыводящих путей, является высокая частота формирования микробных биопленок на тканевом детрите, слущенных клетках уроэпителия и инородных телах. Учитывая данное обстоятельство, основными принципами терапии осложненных инфекций мочевыводящей системы является не только назначение антимикробных препаратов, но и устранение причины развития настоящего эпизода инфекции мочевыводящей системы (удаление камня, дренажей, катетеров и других инфицированных инородных тел, восстановление нормальной уродинамики) [17].

Заключение

Несмотря на относительно хорошую изученность этиологической структуры возбудителей, а также факторов, способствующих развитию инфекций мочевыводящей системы, вопросы лечения этой группы заболеваний до сих пор остаются актуальными.

В настоящее время, несмотря на разработанные клинические рекомендации, проблема выбора терапии инфекций мочевыводящих путей особенно актуальна в контексте растущей антибиотикорезистентности. Наиболее остро вопрос стоит среди пациентов с осложненными инфекциями мочевыводящих путей, подвергающихся многократным курсам, зачастую

нерациональной АМТ, повторным госпитализациям в стационар и инвазивным урологическим вмешательствам, что в итоге способствует селекции резистентных штаммов

ВОЗ отнесла поиск возможностей и путей предотвращения роста устойчивостью к антимикробным препаратам к числу глобальных проблем и считает его национальным приоритетом. На сегодняшний день, принят Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к антимикробным препаратам, важнейшей задачей которого является мониторинг антибиотикочувствительности микроорганизмов – возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и кишечных инфекций.

Значительно снизившаяся активность фторхинолонов в отношении ведущих возбудителей осложненных инфекций мочевыводящих путей за последние 10 лет заставляет задуматься о целесообразности использования этого класса антибиотиков в качестве препаратов первой линии для лечения инфекций данной локализации. Сложившаяся ситуация имеет большое социальноэкономическое значение и рассматривается как угроза национальной безопасности. При неэффективности стартовой терапии клиницисты вынуждены использовать альтернативные антимикробные препараты, которые часто характеризуются более высокой стоимостью, а в ряде случаев и худшим профилем безопасности

Учитывая вышеописанные факты, чрезвычайно актуально проведение научных и общественных мероприятий, направленных на обсуждение целого ряда вопросов, касающихся распространенности бактериальных инфекций, трудностей микробиологической диагностики, текущей ситуации с антибиотикорезистентностью и перспектив использования разных классов антимикробных препаратов при лечении инфекций различной локализации.

Литература (references)

1. Аллахвердиева С.А., Хузиханов Ф.В., Алиев Р.М. Факторы риска развития пиелонерита и их профилактика // Успехи современного естествознания. – 2014. – №6. – С. 11-13. [Allahverdieva S.A., Khuzikhanov F.V., Aliyev R.M. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. Successes of modern natural science. – 2014. – N6. – P. 11-13. (in Russian)]
2. Голубовская О.А. Проблема антибиотикорезистентности и международные усилия по ее преодолению // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – №1(12). – С. 6-11. [Golubovskaya O.A. Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya. Clinical infectology and parasitology. – 2015. – N1(12). – P. 6-11. (in Russian)]
3. Данилов А.И., Жаркова Л.П. Антибиотикорезистентность: аргументы и факты // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – Т.26, №5. – С. 6-19. [Danilov A.I., Zharkova L.P. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. Clinical pharmacology and therapy. – 2017. – V.26, N5. – P. 6-19. (in Russian)]
4. Кудмагамбетов И.Р., Сарсенбаева С.С., Рамазанова Ш.Х., Есимова Н.К. Современные подходы к контролю и сдерживанию антибиотикорезистентности в мире // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – №9-1. – С. 54-59. [Kudmagambetov I.R., Sarsenbayeva S.S., Ramazanova Sh.Kh., Yessimova N.K. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy. International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2015. – N9-1. – P. 54-59. (in Russian)]
5. Кулешов А.А., Данилов А.И. Клинический случай выделения полирезистентного штамма *Roaultella terrigena* у пациента урологического профиля // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2024. – Т.23, №2. – С. 194-197. [Kuleshov A.A., Danilov A.I., Stakhnev E.Yu. Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2024. – V.23, N2. – P. 194-197. (in Russian)]
6. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Осложненные внебольничные инфекции мочевых путей у взрослых пациентов в России // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. – 2014. – Т.16, №1. – С. 39-55. [Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dehnich A.V. i dr. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya. Clinical microbiology and antimicrobial therapy. – 2014. – V.16, N1. – P. 39-55. (in Russian)]
7. Плеханов А.Н., Дамбаев А.Б. Инфекция мочевых путей: эпидемиология, этиология, патогенез, факторы риска, диагностика (обзор литературы) // Acta biomedica scientifica. – 2016. – №1. – С. 70-74. [Plekhanov A.N., Dambaev A.B. MenActa biomedica scientificaedzher zdravoohraneniya. Acta biomedica scientifica. – 2016. – N1. – P. 70-74. (in Russian)]
8. Bouchillon S.K., Badal R.E., Hoban D.J., Hawser S.P. Antimicrobial susceptibility of inpatient urinary tract isolates of Gram-negative bacilli in the United States: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) Program: 2009-2011 // Clinical Therapeutics. – 2013. – V.35(6). – P. 872-877.

9. Czaja C.A., Scholes D., Hooton T.M. et al. Population-based epidemiologic analysis of acute pyelonephritis // *Clinical Infectious Diseases*. – 2007. – N45. – P. 273-280.
10. Geerlings S.E. Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. Review // *Microbiology Spectrum*. – 2016. – V.4, N5. – P. 27-40.
11. Gomila A., Carratalà J., Eliakim-Raz N., Shaw E. Risk factors and prognosis of complicated urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in hospitalized patients: a retrospective multicenter cohort study // *Infection and Drug Resistance*. – 2018. – V.11. – P. 2571-2581.
12. Kim B, Myung R, Kim J et al. Descriptive Epidemiology of Acute Pyelonephritis in Korea, 2010-2014: Population-based Study // *Journal of Korean Medical Science*. – 2018. – N33(49). – e310.
13. Miller L.G., Mehrotra R., Tang A.W. Does in vitro fluoroquinolone resistance predict clinical failure in urinary tract infections? // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2007. – V.29(5). – P. 605-607.
14. Naber K.G., Llorens L., Kaniga K., Kotey P. et al. Intravenous doripenem at 500 milligrams versus levofloxacin at 250 milligrams, with an option to switch to oral therapy, for treatment of complicated lower urinary tract infection and pyelonephritis // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2009. – V.53(9). – P. 3782-3792.
15. Shepherd A.K., Paul S. Pottinger PS. Management of Urinary Tract Infections in the Era of Increasing Antimicrobial Resistance // *Medical Clinics of North America*. – 2013. – V.97. – P. 737-757.
16. Shi H., Kang C.I., Cho S.Y., Huh K., Chung D.R., Peck K.R. et al. Follow-up blood cultures add little value in the management of bacteremic urinary tract infections // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2019. – V.38(4). – P. 695-702.
17. Shortridge D., Duncan L.R., Pfaller M.A., Flamm R.K. Activity of ceftolozane-tazobactam and comparators when tested against Gram-negative isolates collected from paediatric patients in the USA and Europe between 2012 and 2016 as part of a global surveillance programme // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2019. – V.53(5). – P. 637-643.
18. Wagenlehner F.M., Niemetz A.H., Weidner W., Naber K.G. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalised patients with urinary tract infections: 1994-2005 // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2008. – V.31(Suppl 1). – P. 37-43.

Информация об авторах

Кулешов Алексей Андреевич – научный сотрудник научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.kuleshov@mail.ru

Данилов Андрей Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

Стахнев Евгений Юрьевич – кандидат медицинских наук, врач-уролог КГБУЗ «Краевая клиническая больница им. профессора С.И. Сергеева». E-mail: stachrol@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.02.2025

Принята к печати 20.03.2025

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.12-008.331.1-053.7-085-037:575.1

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.8 EDN: EKKFDT

ТРАНСФОРМАЦИЯ ТЕЧЕНИЯ ПУЛЬМОНАЛЬНОГО И ГИПЕРТЕНЗИВНОГО СИНДРОМОВ ПРИ СОЧЕТАННОЙ КАРДИО-РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ В ПРОЦЕССЕ РЕАБИЛИТАЦИИ У ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ

© Мухин И.В., Сочиллин А.В., Кошелева Е.Н.

*Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького, Россия, 283003, Донецкая Народная Республика, Донецк, пр. Ильича, 16**Резюме*

Цель. Проанализировать трансформацию пульмонального и гипертензивного синдромов при сочетанной кардио-респираторной патологии у горнорабочих угольных шахт в процессе реабилитационных мероприятий.

Методика. В исследование включено 73 гипертензивных пациента (все мужчины) пылевой хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Пациенты группы 1 (n=38) получали только базовый реабилитационный кардио-респираторный комплекс, а представители группы 2 (n=35) дополнительно 15-ти дневные сеансы интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНБГТ).

Результаты. Трансформация течения пульмонального синдрома у гипертензивных больных пылевой ХОБЛ на фоне кардио-респираторной реабилитации с использованием 15-ти дневных сеансов гипокситерапии по сравнению со стандартной программой, характеризовалось дополнительным уменьшением частоты сухого и влажного кашля, смешанной одышки, сухих свистящих хрипов, скоростных и диффузионных показателей. Видоизменение течения гипертензивного синдрома в группе с ИНБГТ характеризовалось уменьшением частоты цефалгии, кардиалгии, умеренно выраженной трикуспидальной и пульмональной регургитации, легочной гипертензии, более интенсивным понижением среднесуточного давления крови.

Заключение. Включение 15-дневных сеансов ИНБГТ как компонента комплексной пульмокардиореабилитации в сравнении с традиционным комплексом позволяет не только уменьшить клинические проявления респираторного и гипертензивного синдромов, но и улучшить бронхиальную проходимость и диффузионную способность легких.

Ключевые слова: трансформация, пульмональный и гипертензивный синдромы, пылевая ХОБЛ, реабилитация

TRANSFORMATION OF THE COURSE OF PULMONARY AND HYPERTENSIVE SYNDROMES IN COMBINED CARDIORESPIRATORY PATHOLOGY DURING THE REHABILITATION PROCESS IN COAL MINERS

Mukhin I.V., Sochilin A.V., Kosheleva E.N.

*Donetsk State Medical University named after M. Gorky, DPR, Ilyich Ave., 16, 83003, Donetsk, Russia**Abstract*

Objective. To analyze the transformation of pulmonary and hypertensive syndromes in combined cardiorespiratory pathology in coal miners during rehabilitation activities.

Methods. The study included 73 hypertensive patients (all men) with dusty chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Patients of group 1 (n=38) received only a basic rehabilitation

cardiorespiratory complex, and representatives of group 2 (n=35) additionally 15-day sessions of interval normobaric hypoxic therapy (INBHT).

Results. Transformation of the course of pulmonary syndrome in hypertensive patients with dust COPD against the background of cardiorespiratory rehabilitation using 15-day sessions of hypoxic therapy compared to the standard program was characterized by an additional decrease in the frequency of dry and wet cough, mixed dyspnea, dry wheezing, velocity and diffusion indices of the lungs. Modification of the course of hypertensive syndrome in the group with INBGT was characterized by a decrease in the frequency of cephalgia, cardialgia, moderate tricuspid and pulmonary regurgitation, pulmonary hypertension, a more intense decrease in average daily blood pressure.

Conclusion. The inclusion of 15-day sessions of INBGT as a component of complex cardiac rehabilitation in comparison with the traditional complex allows not only to reduce the clinical manifestations of respiratory and hypertensive syndromes, but also to improve bronchial patency and the diffusion capacity of the lungs.

Keywords: transformation, pulmonary and hypertensive syndromes, dust COPD, rehabilitation

Введение

Кардио-респираторная коморбидность является доминирующей патологией у горнорабочих угольных шахт Донбасса. Наибольшую опасность для развития и прогрессирования пылевой ХОБЛ представляет ископаемая пыль углей, отличающаяся высокой цитотоксичностью и фиброгенностью [1, 16, 17]. Уровень профессиональной заболеваемости респираторного аппарата у работников угольной промышленности в несколько раз выше, чем у представителей других отраслей промышленности [2, 8, 18]. Воздействие промышленной пыли часто усугубляется другими особенностями: нагревающим микроклиматом, тяжелым физическим трудом, возрастом, курением, заболеванием верхних дыхательных путей, респираторными вирусными инфекциями, генетической предрасположенностью [3, 19]. Синтропическое течение артериальной гипертензии (АГ) и пылевой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является доминирующей сочетанной патологией у горнорабочих угольных шахт [5, 9, 12]. Тесная взаимосвязь и взаимозависимость двух заболеваний демонстрируют неизменный негативное следствие такого взаимодействия [7, 10, 13, 15].

В реабилитационных программах последних лет стали чаще использовать интервальную нормобарическую гипокситерапию (ИНБГТ), обладающую комплексом синергичных кардио-респираторных механизмов [4, 6, 11, 14].

Цель исследования – проанализировать влияние двух реабилитационных программ (традиционной и традиционной с ИНБГТ) на динамику респираторного и гипертензивного синдромов у гипертензивных больных пылевой ХОБЛ.

Методика

В исследование включено 73 гипертензивных пациента (все мужчины) пылевой ХОБЛ. Критериями включения в исследование были АГ 1-2 стадии и 1-3 степени, пылевая ХОБЛ 2-3 стадии в периоде затихающего обострения и начинающейся ремиссии. Методом случайной выборки больные были распределены в 2 сопоставимые группы наблюдения, статистически однородные по полу (все мужчины), возрасту ($t=0,29$, $p=0,61$), длительности и тяжести ХОБЛ ($t=0,77$, $p=0,18$ и $\chi^2=0,39$, $p=0,30$ соответственно), стадии ($\chi^2=0,28$, $p=0,61$) и степени АГ ($\chi^2=0,20$, $p=0,67$).

Пациенты группы 1 (n=38) получали только базовый реабилитационный кардио-респираторный комплекс, а представители группы 2 (n=35) дополнительно 15-ти дневные сеансы ИНБГТ. Группа контроля включала 40 практически здоровых мужчин аналогичного возраста ($48,9 \pm 0,17$ лет).

Исследование функции респираторного аппарата проводили при помощи пульмонологического комплекса «Master Lab Pro», «Jaeger», Германия. Для оценивания состояния бронхиальной проходимости определяли объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) и аэродинамическое сопротивление дыхательных путей (Rtot). Для изучения диффузионной способности легких (diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide, DLCO) использовали метод одиночного вдоха.

Суточное мониторирование артериального давления (АД) проводили при помощи кардиомонитора «Кардиотехника» – 04-АД-3(М), «Incart», Россия.

Для проведения сеансов ИНБГТ использовали гипоксикатор «Био-Нова 204АФ» (научно-техническое объединение «Био-Нова», Россия).

Базовая реабилитационная программа, применяемая у представителей обеих групп, включала комплекс индивидуально подобранных воздействий. Так, при гиперadrenergическом синдроме проводили стресс-лимитирующий комплекс – электросон или магнитотерапию. Седативное воздействие достигали проведением электрофореза растворов транквилизаторов на задне-шейную и «воротниковую» область [14]. При гиперкинетическом и тахикардальном синдроме дополнительно выполняли ежедневный электрофорез с сульфатом магния на межлопаточную область с плотностью гальванического тока до 0,05 мА/см² и экспозицией 20 минут №10.

В случае преобладания депрессивного синдрома использовали стресс-активирующие факторы – синусные модульные токи, диадинамические токи, франклинизацию, дарсонвализацию.

На начальных этапах формирования АГ, при превалировании дизсомнии и невротического синдрома назначали электросон по глазнично-сосцевидной методике [4], с частотой от 5 до 20 Гц в начале и до 60-80 Гц в конце курса, пороговой силой тока, экспозицией от 20 до 40 минут ежедневно или через день, на курс 15-20 процедур. При цефалгическом синдроме использовали лобно-сосцевидную или лобно-затылочную методику с индивидуально подбираемой силой тока (в среднем 0,4-1,2 мА), при частоте 150-200 Гц до уровня пороговой (к концу курса 800-1000 Гц), длительностью импульсов 0,15-0,2 мс, экспозицией от 15 до 60 минут, 10-12 процедур, ежедневно или через день.

Использовали лечебную гимнастику, занятия на тренажерах, дозированную ходьбу, массаж грудной клетки [4]. Лечебную гимнастику проводили групповым способом в положениях сидя и стоя, начиная с крупных и средних мышечных групп, темп медленный или средний, их отношение к дыхательным движениям – 3:1, число повторений 4-6 раз. Также выполняли массаж головы, шеи, воротниковой и предсердечной области, грудного отдела позвоночника.

Рефлексотерапию проводили при использовании точек воздействия С7, V15, VB20, VB21, VB38, F2, F3, F14, MC6, MC7, E36, RP6, TR5, TR20.

Воздействие двух реабилитационных программ оценивали исходно и через 15 дней от момента их старта.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica 6.0». Проверку на нормальность распределения проводили при помощи метода Шапиро-Вилка. В виду установленного нормального типа распределения, для сравнения аналогичных цифровых показателей использовали критерий Стьюдента для зависимых/не зависимых выборок. Сравнение качественных показателей проводили при помощи критерия χ^2 (Хи-квадрат). За уровень значимости (p) принимали величину $<0,05$. Табличные данные представлены в процентном виде, либо в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, а m – ошибка среднего значения.

Результаты исследования и их обсуждение

Трансформация течения пульмонального синдрома представлены в таблице 1, из которой следует, что доминирующим вариантом кашля был продуктивный вариант, который встречался у 56,4 и 56,1% больных 1-ой и 2-ой групп. Непродуктивный кашель имел место у 43,6 и 43,4% случаев соответственно. Среди вариантов одышки преобладал смешанный тип с затруднением вдоха и выдоха (у 81,8 и 81,1% соответственно) и экспираторный (у 14,5 и 15,1% соответственно). При аускультации легких свистящие хрипы выслушивались у 43,6 и 41,5% больных соответственно.

При изучении клинических проявлений в динамике оказалось, что регресс частоты преимущественно сухого кашля в группах наблюдения составил -10,9 и -20,8% соответственно ($p < 0,05$), а различия между группами на 2-м этапе наблюдения равнялись 9,9% ($p < 0,05$).

Регресс частоты влажного кашля в группах составил -14,6 и 20,3% соответственно ($p < 0,05$), а различия между группами на 2-м этапе исследования равнялись 5,7% ($p < 0,05$). Частота экспираторной одышки в группе 1 осталась без изменений ($p > 0,05$), в то время, как в группе 2 – она достоверно выросла на 11,3% ($p < 0,05$) по сравнению с исходной, что объясняется изменением смешанного характера одышки на экспираторный. Это подтверждается и достоверным снижением частоты смешанной одышки в группах – 1,8% ($p > 0,05$) и 11,3% ($p < 0,05$) соответственно. Различия

между группами на этапе 2 равнялись 10,2% ($p<0,05$). Сухие свистящие хрипы на выдохе являются одним из проявлений обструкции респираторных путей, вызванные густой бронхиальной мокротой и неэффективным дренажем бронхиального дерева. Уменьшение количества сухих свистящих хрипов связано с торможением как продукции, так и с улучшением бронхиальной эвакуации в группах наблюдения – 10,9 ($p<0,05$) и 17,0% ($p<0,05$) соответственно. Различия на 2-м этапе между группами равнялись 8,2% ($p<0,05$), что свидетельствует в пользу доминирования реабилитационного режима №2.

Таблица 1. Трансформация течения пульмонального синдрома в процессе реабилитационных мероприятий у гипертензивных больных пылевой ХОБЛ

Клинические проявления	Этапы	Группы больных		Здоровые (n=40)
		1-я (n=38)	2-я (n=35)	
Доминирующий сухой кашель	I	24(43,6%)	23(43,4%)	-
	II	18(32,7%) ³	12(22,6%) ²³	
Доминирующий влажный кашель	I	31(56,4%)	30(56,1%)	-
	II	23(41,8%) ³	19(35,8%) ²³	
Экспираторная одышка	I	8(14,5%)	8(15,1%)	-
	II	8(14,5%)	14(26,4%) ²³	
Смешанная одышка	I	45(81,8%)	43(81,1%)	-
	II	44(80,0%)	37(69,8%) ²³	
Сухие свистящие хрипы	I	24(43,6%)	22(41,5%)	-
	II	18(32,7%) ³	13(24,5%) ²³	
ОФВ1, л	I	2,23±0,03 ¹	2,24±0,02 ¹	2,77±0,03
	II	2,33±0,02 ¹³	2,45±0,01 ¹²³	
Rtot, мм рт.ст./л/сек	I	34,14±2,17 ¹	34,70±2,28 ¹	15,73±2,11
	II	29,82±2,80 ¹³	25,40±1,40 ¹²³	
DLCO, мл/мин/мм рт.ст	I	17,20±0,12 ¹	17,11±0,30 ¹	26,50±1,20
	II	20,17±0,56 ¹³	23,06±0,70 ¹²³	

Примечания (здесь и в табл.2): 1.этапы: I – исходно и II – через 15 дней; 2. ¹ – различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны; ² – различия между аналогичными показателями у больных 1-й и 2-й групп статистически достоверны; ³ – различия между этапами обследования статистически достоверны.

Исходные величины ОФВ1 у больных статистически значимо ($p<0,05$) были ниже, чем в контроле у здоровых. Сужение дыхательных путей приводит к падению скорости воздушного потока из-за возросшего аэродинамического бронхиального сопротивления, что функционально проявляется уменьшением скоростных параметров форсированного выдоха. Снижение ОФВ1 в группах больных на 0,54 и 0,53 л по отношению к контролю указывает на присутствие бронхообструктивного синдрома. Более значимое снижение аэродинамического сопротивления (Rtot) в группе 2 позволяет считать, что ИНБГТ как компонент реабилитации более эффективен в отношении механизмов, противодействующих обструкции бронхиального дерева.

В группах больных исходные величины диффузионной способности легких (DLCO) достоверно ($p<0,05$) снижены относительно здоровых, что указывает на нарушение процессов легочной диффузии газов.

Анализ динамики клинических проявлений гипертензивного синдрома показал (табл. 2), что реверсия симптома головной боли в группах больных в процессе реабилитации равнялась – 3,6 и 7,6% соответственно ($p<0,05$). Частота головной боли в группе 1 не изменилась, а в группе 2 полностью нивелировалась 0 против 5,7%.

Кардиалгические проявления редуцировали в группах больных на 1,8 и 1,7% соответственно ($p>0,05$). Умеренная трикуспидальная регургитация наряду с пульмональной является отражением степени перегрузки правых отделов сердца за счет нарушения легочной циркуляции крови, что является следствием как возросшего давления крови в системе легочной артерии, так и процессов, бронхо- и пневмофиброза [2].

Таблица 2. Трансформация течения гипертензивного синдрома в процессе реабилитационных мероприятий у гипертензивных больных пылевой ХОБЛ

Клинические проявления	Этапы	Группы больных		Здоровые (n=40)
		1-я (n=38)	2-я (n=35)	
Цефалгия	I	13(23,6%)	13(24,5%)	-
	II	11(20,0%) ³	9(16,9%) ²³	
Кардиалгии	I	16(29,1%)	16(30,2%)	-
	II	15(27,3%)	15(28,3%)	
Умеренная трикуспидальная регургитация	I	8(14,5%)	7(13,2%)	-
	II	6(10,9%) ³	3(5,6%) ²³	
Умеренная пульмональная регургитация	I	8(14,5%)	7(13,2%)	-
	II	5(9,1%) ³	4(7,5%) ³	
Легочная гипертензия	I	12(21,8%)	11(20,7%)	-
	II	11(20,0%)	8(15,1%) ²³	
Среднесуточное систолическое АД, М±m, мм рт.ст.	I	155,1±2,8 ¹	156,0±2,5 ¹	122,5±1,3
	II	144,3±2,2 ¹³	135,2±2,0 ¹²³	

Умеренная пульмональная регургитация у 14,5 и 13,2% больных соответственно ($p>0,05$) является следствием процессов формирования легочной гипертензии, перегрузки правого желудочка и относительной недостаточности клапанного аппарата. Важным моментом является влияние 15-ти дневного лечения на величину среднего систолического давления в легочной артерии. С одной стороны, это говорит об обратимости процессов легочной циркуляции в условиях легочной гипертензии. С другой стороны, регрессия данного показателя в группах -1,8 и -5,6, ($p<0,05$) указывает на воздействие прерывистой гипоксии как на преднагрузку правых отделов сердца, так и непосредственно на состояние тонуса ветвей самой легочной артерии.

Различия величины среднесуточного систолического давления в группах наблюдения составили 10,8 и 20,8 мм рт.ст. ($p<0,05$), что является отражением системной артериодилатации, индуцированной прерывистым характером гипоксии в процессе проведения сеансов ИНБГТ.

Выводы

1. Трансформация течения пульмонального синдрома у гипертензивных больных пылевой ХОБЛ в процессе кардио-респираторной реабилитации с использованием 15-ти дневных сеансов гипокситерапии по сравнению со стандартной программой, характеризовалось дополнительным уменьшением частоты сухого и влажного кашля, смешанной одышки, сухих свистящих хрипов, скоростных и диффузионных показателей легких.
2. Видоизменение течения гипертензивного синдрома в группе с ИНБГТ характеризовалось уменьшением частоты цефалгии, кардиалгии, умеренно выраженной трикуспидальной и пульмональной регургитации, легочной гипертензии и более интенсивным снижением среднесуточного систолического давления крови.
3. Включение 15-дневных сеансов ИНБГТ как компонента комплексной пульмокардиореабилитации в сравнении с традиционным комплексом позволяет не только уменьшить клинические проявления респираторного и гипертензивного синдромов, но и улучшить бронхиальную проходимость и диффузионную способность легких.

Литература (references)

1. Адилов У.Х. Профессиональная заболеваемость работников, занятых на открытом и подземном способах добычи угля // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – №10. – С. 50-57. [Adilov U.H. International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2019. – N10. – P. 50-57. (in Russian)]

2. Бабанов С.А. Будащ Д.С. Доказательность, профессиональные риски и биологические маркеры при профессиональных заболеваниях легких // Медицина труда и экология человека. – 2018. – №1. – С. 34-43. [Babanov S.A., Budash D.S. *Medicina truda i ekologiya cheloveka*. Occupational medicine and human ecology. – 2018. – N1. – P. 34-43. (in Russian)]
3. Березовская А.В., Фомин А.И. Факторы опасности здоровью шахтеров и меры противодействия этим рискам // Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – №5(131). – С. 1-8. [Berezovskaya A.V., Fomin A.I. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. International Scientific Research Journal. – 2023. – N5(131). – P. 1-8. (in Russian)]
4. Борукаев А.М., Борукаев И.Х. Реабилитация больных хроническим обструктивным заболеванием легких с применением интервальной нормобарической гипокситерапии и энтеральной оксигенотерапии // Врач-аспирант. – 2016. – №2. – С. 30-36. [Borukaev A.M., Borukaev I.H. *Vrach-aspirant*. Postgraduate doctor. – 2016. – N2. – P. 30-36. (in Russian)]
5. Будневский А.В., Малыш Е.Ю. Клинико-патогенетические взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких // Кардиология. – 2017. – №4. – С. 89–93. [Budnevsky A.V., Malyshev E.Y. *Kardiologiya*. Cardiology. – 2017. – N4. – P. 89-93. (in Russian)]
6. Игнатенко Г.А., Контовский Е.А., Дубовик А.В. и соавт. Применение интервальной нормобарической гипокситерапии у больных с кардио-пульмональной патологией // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2018. – №4. – С. 22-25. [Ignatenko G.A., Kotovsky E.A., Dubovik A.V. et al. *Vestnik gigiyeny i epidemiologii*. Bulletin of Hygiene and Epidemiology. – 2018. – N4. – P. 22-25. (in Russian)]
7. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Социлин А.В., Гольченко В.М. Влияние комплексной кардиореспираторной восстановительной терапии на эффективность реабилитации и качество жизни у гипертензивных больных хронической обструктивной болезнью легких пылевой этиологии // Вестник волгоградского государственного медицинского университета. – 2023. – №3. – С. 86-93. [Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Sochilin A.V., Golchenko V.M. *Vestnik volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Bulletin of the Volgograd State Medical University. – 2023. – N3. – P. 86-93. (in Russian)]
8. Курманов А.М., Бекмагамбетов А.Б., Едильбаева Л.И., Сабибуллина А.Е. Анализ международного опыта по оценке профессионального риска на объектах горнодобывающей отрасли // Горный журнал Казахстана. – 2024. – №7. – С. 61-65. [Kurmanov A.M., Bekmagambetov A.B., Edilbaeva L.I., Abdullina A.E. *Gornyy zhurnal Kazakhstana*. Mining Journal of Kazakhstan. – 2024. – N7. – P. 61-65. (in Russian)]
9. Танченко О.А., Нарышкина С.В. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких // Амурский медицинский журнал. – 2016. – №1(13). – С. 87-93. [Tanchenko O.A., Naryshkina S.V. *Amurskiy medicinskiy zhurnal*. Amur Medical Journal. – 2016. – N1(13). – P. 87-93. (in Russian)]
10. Филимонов С.Н., Панев Н.И., Коротенко О.Ю. и др. Распространенность соматической патологии у работников угольных шахт с профессиональными заболеваниями органов дыхания // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – №59 (6). – С. 381-384. [Filimonov S.N., Panov N.I., Korotenko O.Yu. i dr. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya*. Occupational medicine and industrial ecology. – 2019. – N59(6). – P. 381-384. (in Russian)]
11. Цыганова Т.Н., Прокопов А.Ф. Научные основы использования метода гипо-гиперокситерапии в практике митохондриальной медицины // Физиотерапевт. – 2016. – №3. – С. 15-22. [Tsyganova T.N., Prokopov A.F. *Fizioterapevt*. Physiotherapist. – 2016. – N3. – P. 15-22. (in Russian)]
12. Чазова И.Е., Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких: клиническая характеристика и эффективность лечения (по данным Национального регистра артериальной гипертензии) // Терапевтический архив. – 2019. – №91(3). – С. 4-10. [Chazova I.E., Lazareva N.V., Oshchepkova E.V. *Terapevticheskij arhiv*. Therapeutic Archive. – 2019. – N91(3). – P. 4-10. (in Russian)]
13. Шаповалова Т.Г., Рябова А.Ю., Пластинина Е.С. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких у пациентов кардиологического профиля: проблемы диагностики и лечения // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – №1. – С. 79-83. [Shapovalova T.G., Ryabova A.Yu., Platinina E.S. i dr. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. Bulletin of modern Clinical Medicine. – 2016. – N1. – P. 79-83. (in Russian)]
14. Эргешова Л.А. Физическая реабилитация больных ХОБЛ // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – №4. – С. 46-49. [Ergeshova L.A. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. Bulletin of modern Clinical medicine. – 2014. – N4. – P. 46-49. (in Russian)]
15. Alif S.M., Dharmage S.C., Bowatte G. et al. Occupational exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // Expert Review of Respiratory Medicine. – 2016. – N10(8). – P.861-872.
16. Go L.H., Krefft S.D., Cohen R.A., Rose C.S. Lung disease and coal mining: what pulmonologists need to know // Current Opinion in Pulmonary Medicine. – 2016. – N22(2). – P. 170-178.

17. Go L.H., Cohen R.A. Coal Workers' Pneumoconiosis and Other Mining-Related Lung Disease: New Manifestations of Illness in an Age-Old Occupation // Clinics in Chest Medicine. – 2020. – N41(4). – P. 687-696.
18. Liu Z., Pan H., Liu B. et al. Environmental and occupational risk factors for COPD and its prevalence among miners worldwide: a Mendelian randomization and meta-analysis study // Environmental Science and Pollution Research. – 2023. – N30(43). – P. 97545-97561.
19. Reynolds C.J., MacNeill S.J., Williams J. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in Welsh slate miners // Occupational medicine. – 2017. – N67(1). – P. 20-25.

Информация об авторах

Мухин Игорь Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней №4 ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России. E-mail: zambezi29@mail.ru

Сочилин Артем Викторович – ассистент кафедры внутренних болезней №4 ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России. E-mail: хареkb@yandex.ru

Кошелева Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №4 ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Минздрава России. E-mail: Елена Николаевна Кошелева doc.ekosheleva@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.02.2025

Принята к печати 20.03.2025

УДК 616.348-002-073

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.9 EDN: EYTPQI

ВАЛИДАЦИЯ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ КРИТЕРИЕВ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ЭНТЕРОКОЛИТА, ВЫЗВАННОГО *CLOSTRIDIoidES DIFFICILE*© Пиманов С.И.¹, Руцкая И.А.²¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Беларусь, 210009, Витебск, пр-т Фрунзе, 27²Витебская областная клиническая инфекционная больница, Беларусь, 210009, Витебск, пр-т Фрунзе, 73*Резюме*

Цель. Оценить валидность разработанных ультразвуковых критериев тяжелого течения энтероколита, вызванного *Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*).

Методика. Обследовано 90 человек (27 мужчин и 63 женщины) в возрасте от 20 до 92 лет, с верифицированным диагнозом энтероколита, вызванного *Cl. difficile*. Из них 28 больных было с тяжелым течением клостридиальной инфекции (КДИ) и 62 пациента – с легким или среднетяжелым вариантом клостридиального энтероколита. Использовались разработанные ранее критерии ультразвуковой диагностики тяжести энтероколита, вызванного *Cl. difficile*. Внутренняя валидация прогностической регрессионной модели и порогового значения ультразвукового показателя толщины стенки толстой кишки проводилась путем перекрестной проверки с использованием основной группы в соответствии с рекомендациями TRIPOD и алгоритмом PROBAST.

Результаты. При проведении внутренней валидации ультразвуковых критериев тяжелого течения КДИ методом перекрестной проверки (k-fold cross-validation) установлено, что обучающие регрессионные модели и определенное пороговое значение толщины кишечной стенки устойчиво работают в соответствующих тестовых подвыборках. Эти результаты подтверждают хорошую обобщающую способность предложенной прогностической модели и порогового значения толщины стенки толстой кишки.

Заключение. Установленные ультразвуковые критерии тяжелого течения клостридиального энтероколита, основным из которых являлось распространенное увеличение толщины стенки ободочной кишки с максимальным значением более 7,2 мм, а также регистрация любого из дополнительных признаков (наличие свободной жидкости в брюшной полости; повышение эхогенности прилегающей к воспаленной кишке жировой ткани и «увеличение» ее объема; нарушение стратификации кишечной стенки; утолщение стенки тонкой кишки более 3,0 мм; расширение и парез толстой кишки; токсический мегаколон) являются валидными и могут эффективно применяться в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, клостридиальный энтероколит, *Clostridioides difficile*, ободочная кишка, валидация

VALIDATION OF ULTRASOUND CRITERIA FOR THE SEVERE FORM OF *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* COLITISPimanov S.I.¹, Rutsкая I.A.²¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, 27, Frunze Av., 210009, Vitebsk, Belarus²Vitebsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, 73, Frunze Av., 210009, Vitebsk, Belarus*Abstract*

Objective. To assess the validity of the developed ultrasound criteria of severe *Clostridium difficile* (*Cl. difficile*) colitis.

Methods. 90 people (27 men and 63 women), aged 20 to 92 years, with a verified diagnosis of *Cl. difficile* colitis were examined. Of these, 28 patients had a severe course of clostridial infection (CDI) and 62 patients had a mild or moderate clostridial enterocolitis. The previously developed criteria for ultrasonic diagnosis of *Cl. difficile* colitis severity were used. Internal validation of the prognostic

regression model and the cut-off value of colon wall thickness ultrasound sign was performed by a cross-validation using the main group according to TRIPOD guidelines and the PROBAST algorithm.

Results. The internal validation of ultrasound criteria for severe CDI by k-fold cross-validation revealed that the training regression models and the cut-off value of colonic wall thickness perform well in the corresponding test datasets. These results confirm the good generalisability of the proposed prognostic model and the cut-off value of colonic wall thickness.

Conclusions. The determined ultrasound criteria of severe course of clostridial enterocolitis, the main of which was a total colon wall thickening with a maximum value of more than 7.2 mm and the detection of any of the additional signs (presence of free fluid in the abdominal cavity; increased echogenicity and volume growth of pericolic fat surrounding the inflamed colon; broken intestinal wall stratification; thickening of the small intestine wall more than 3.0 mm; dilatation and paralysis of the colon; toxic megacolon) are valid and can be effectively used in real clinical practice.

Keywords: ultrasonography, clostridial enterocolitis, *Clostridioides difficile*, colon, validation

Введение

В настоящее время все большее значение в лечебно-диагностическом процессе занимает доказательная медицина [13]. Такой подход предполагает применение в клинической практике методик, прошедших предварительную внутреннюю или внешнюю проверку (валидацию) [14, 20]. Ввиду того, что большинство методов медицинской визуализации, в частности ультразвуковое исследование (УЗИ), остаются оператор-, аппарат-, и пациент-зависимыми, для высокой репрезентативности результатов научных исследований, выполненных с использованием этих технологий, целесообразно проведение валидации полученных данных. Наблюдавшийся в последние годы рост интереса к интестинальной эхографии позволил накопить достаточно большой объем информации, а также разработать методологию УЗИ при различных заболеваниях желудочно-кишечного тракта [4, 15], что дает возможность развития этого направления в рамках доказательной медицины и специализации с учетом конкретной нозологии.

Одной из повсеместных проблем в клинической практике является клостридиальная инфекция (КДИ), в ряде случаев сопутствующая применению антибиотиков. Ее актуальность определяется широким распространением, а также относительно высокой частотой летальных исходов при тяжелых и осложненных формах заболевания. Международными экспертами установлено, что энтероколит, вызванный *Clostridioides difficile* (*Cl. difficile*), приводит как к социальному, так и экономическому ущербу [1, 12]. Для решения этой проблемы необходим комплексный подход, включающий как детальную и своевременную лабораторную генетическую диагностику высокопатогенных штаммов и резистентных к фармакотерапии тяжелых и осложненных форм инфекции, так и новые возможности лучевой диагностики [5, 11, 12]. Выбор варианта лечения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, предопределяется степенью тяжести заболевания, что не всегда просто с учетом сопутствующей патологии [1, 12]. Установлено, что после лабораторной диагностики КДИ, или, как ее называли раньше, псевдомембранозного колита (ПМК), имеется возможность быстро и без больших затрат эхографически оценить тяжесть энтероколита, вызванного *Cl. difficile* [3-5], однако валидации предложенных диагностических критериев проведено не было.

Целью работы явилась оценка валидности разработанных ультразвуковых критериев тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*.

Методика

Для выполнения поставленной цели была использована выборка, представленная в качестве обучающей при определении ультразвуковых (УЗ) критериев тяжелого и осложненного течения КДИ [3, 5]. Программа исследования одобрена независимым локальным этическим комитетом при учреждении образования «Витебский государственный медицинский университет». Все обследованные подписали информированное согласие.

Критерии включения в исследуемую выборку: возраст 18 лет и старше, острая диарея (стул более 3 р в сутки, тип 6 или 7 по Бристольской шкале формы кала), наличие клостридиальной инфекции по характерной клинической картине и положительному иммунохимическому тесту (ИХТ),

проходимость магистральных мезентериальных сосудов по данным УЗИ. Критерии исключения: наличие хронических воспалительных или опухолевых заболеваний кишечника, а также прочих состояний [12], которые могли бы существенно повлиять на эхографическую картину толстой кишки, положительный результат посевов кала на патогенные энтеробактерии или ИХТ на ротавирус, норовирус и энтеровирусы.

Случайная выборка пациентов осуществлялась с марта 2022 г. по июль 2024 г. на базе УЗ «Витебская областная клиническая инфекционная больница». Исследуемая группа пациентов включала 90 человек (27 мужчин и 63 женщины) в возрасте от 20 до 92 лет, средний возраст ($M \pm \sigma$) $69,52 \pm 18,12$ лет с верифицированным диагнозом энтероколита, вызванного *Cl. difficile*. Из них 28 пациентов (8 мужчин и 20 женщин, от 20 до 92 лет, средний возраст $74,20 \pm 14,93$ лет) с тяжелым течением КДИ и 62 пациента (19 мужчин и 43 женщины, от 20 до 89 лет, средний возраст $60,16 \pm 18,00$ лет) с нетяжелым (легким или среднетяжелым) течением клостридиального энтероколита. Группы были сопоставимы по полу ($p=0,3294$), возраст же явился одним из факторов, утяжеляющих течение КДИ ($p=0,0009$), что согласуется с литературными данными [5].

УЗИ выполняли на аппаратах «Logiq E9» (фирма «GE Healthcare», США) и «Mindray M7» (фирма «Shenzhen Mindray BioMedical Electronics Co., Ltd», КНР) с конвексными 3,5-4,0 МГц и линейным 10,0 МГц датчиками без специальной подготовки пациентов к исследованию по общепринятой описанной ранее методике [3, 5, 15].

Инфекцию *Cl. difficile* выявляли ИХТ с определением в кале больных токсинов А и В наборами производства ООО «МультиЛаб», РБ, а также «BioMaxima S.A.», Польша.

Степень тяжести КДИ по клинико-лабораторным данным определялись согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации [6].

Использовались разработанные нами ранее УЗ критерии тяжелого течения клостридиального энтероколита, основным из которых являлось распространенное увеличение толщины толстокишечной стенки с максимальным значением более 7,2 мм. Кроме того, учитывалось наличие любого одного или нескольких дополнительных эхографических признаков тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*: регистрация паракольной свободной жидкости и асцитической жидкости в различных областях брюшной полости; повышение эхогенности прилегающей к воспаленной кишке жировой ткани (сальника) и «увеличение» ее объема; нарушение стратификации стенки толстой кишки; утолщение стенки тонкой кишки более 3,0 мм; расширение и парез толстой кишки; токсический мегаколон [3, 5].

Проверка установленных УЗ критериев тяжелого и осложненного течения КДИ была выполнена по принципу внутренней валидации, что позволило определить репрезентативность полученных ранее результатов на новых данных той же популяции [10, 17].

Внутренняя валидация статистической модели (Модель 0) и порогового значения ультразвукового показателя толщины стенки толстой кишки (cut-off 0) проводилась с помощью методики перекрестной проверки (k-fold cross-validation, $k=10$) с использованием основной группы, согласно рекомендациям TRIPOD [14], протоколу PROBAST [20] и современным тенденциям в медицинской статистике, касающимся применения предиктивных логистических регрессионных моделей [10, 17].

В соответствии с общепринятым в подобных ситуациях подходом для оценки обобщающей способности интересующей ранее разработанной модели (Модель 0) [5] методом k-fold кросс-валидации ($k=10$) выборка случайным образом была разделена на 10 подвыборок, из которых последовательно отбирались по 1 тестовой (Тест) подвыборке (9 человек), а 9 остальных объединялись в обучающую подвыборку ($k-1$, 81 человек). Таким образом, каждая из 10 подвыборок единожды приобретала статус тестовой, построение оптимальной модели проводилось посредством бинарной логистической регрессии из обучающей выборки, включающей оставшихся 81 пациента (Модель 1-10). Для построения модели логистической регрессии использовали способы «пошагового включения» и «исключения» факторов риска. Оценка качества регрессионной модели осуществлялась с использованием функции правдоподобия ($-2 \log$ Правдоподобия), показателей R^2 Кокса-Снелла и критерия R^2 Нэйджелкерке. Калибровку модели проводили с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешова, принимая гипотезу о согласованности модели при $p > 0,05$. Статистический анализ моделей осуществляли на основе коэффициентов регрессии, рассчитанных для каждого фактора и константы. Проверку значимости отличия коэффициентов от нуля проводили при помощи статистики Вальда, показатели считались значимыми при значении уровня $p < 0,05$. Кроме того, для каждого предиктора оценивали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ).

Проверка воспроизводимости моделей осуществлялась посредством сравнения ожидаемого и фактического отклика (тяжелое/нетяжелое) для пациентов тестовых групп. Вероятность наличия у пациента тяжелой формы КДИ определялась путем вычисления уравнения регрессии, полученного в соответствующей обучающей подвыборке. Например, для Тест 1 применялось уравнение Модели 1, для Тест 2 – уравнение Модели 2 и т. д. При определении типа отклика пороговым значением вероятности было принято 0,5 (50%, порог отсечения). Вероятность наличия тяжелого течения КДИ (P), превышающая значение 0,5 (пороговое значение, 50%), позволяла отнести пациента в группу ожидаемого положительного отклика (тяжелое течение), при $p \leq 0,5$ пациент относился в группу ожидаемого отрицательного отклика (нетяжелое течение). Вероятность отнесения пациента к одной из двух категорий вычислялась по формуле (1):

$$P = \frac{\exp(y)}{1 + \exp(y)} \quad (1)$$

, где p – вероятность развития положительного отклика (тяжелое течение), а значение зависимой переменной y (тяжесть КДИ) линейно зависело от предикторов ($УЗ$ признаки) $x_1, \dots, x_n$, то есть выражалось регрессионным уравнением вида:

$$y = b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n \quad (2)$$

, где b_0 – константа, $b_1, \dots, b_n$ – регрессионные коэффициенты $УЗ$ признаков в полученных обучающих моделях; $x_1, \dots, x_n$ – значения $УЗ$ признаков соответствующей обучающей модели (модель 1-10) [2].

Таким образом, при введении в уравнение значения интересующих $УЗ$ признаков, а также их коэффициенты, можно вычислить вероятность развития тяжелого течения КДИ у каждого пациента тестовой подвыборки. Аналогичным образом проводился анализ порогового значения (cut-off) «основного» $УЗ$ признака – распространенное (тотальное) утолщение стенки толстой кишки, достигающее в любом из ее отделов величины более 7,2 мм (cut-off 0), с помощью общепринятого receiver operating characteristic-анализа (ROC-анализа) и построения графика – ROC-кривой.

Сравнение прогнозируемого и фактического отклика (тяжелое/нетяжелое) в тестовых группах проводилось путем построения таблиц сопряженности по методу максимального правдоподобия χ^2 для диагностического теста. Эффективность прогнозирования в тестовых группах оценивали с помощью расчета площади под ROC-кривой (ППК). Операционные характеристики производительности регрессионных моделей и порогового значения «основного» $УЗ$ критерия включали чувствительность (Ч), специфичность (С), предсказующую ценность положительного (+ПЦ), отрицательного (-ПЦ) результатов, отношение правдоподобия положительного (+ОП), отрицательного (-ОП) результатов. Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональном компьютере с применением стандартного пакета программ Statistica 10,0 «StatSoft Inc., Okla.», Microsoft Office Excel 2019, MedCalc Statistical Software 18.9.1 и IBM SPSS Statistics 26.0.0.1. При всех расчетах результаты считались значимыми при значении уровня $p < 0,05$.

Результаты исследования

При проведении k-fold кросс-валидации модели логистической регрессии (Модель 0) были получены показатели производительности 10 обучающих моделей (Модель 1-10), представленные в табл. 1. Каждая из разработанных обучающих моделей (Модель 1-10) показала высокое качество (2 Log Правдоподобия (13,97; 22,69; 24,80; 21,72; 18,43; 24,80; 23,20; 24,22; 24,61; 22,85), R^2 Кокса-Снелла (0,66; 0,61; 0,63; 0,61; 0,61; 0,64; 0,61; 0,62; 0,61; 0,61), критерия R^2 Нэйджелкерке (0,93; 0,86; 0,87; 0,90; 0,86; 0,86; 0,86; 0,86; 0,85; 0,86), критерий согласия Хосмера-Лемешова ($>0,05$) и была применена на соответствующей тестовой (Тест 1-10) подвыборке.

Для оценки вероятности развития тяжелого течения КДИ у пациентов соответствующей тестовой подвыборки и прогнозирования положительного или отрицательного отклика использовались уравнения 1 и 2. В уравнение Модели 1 вошли три независимых переменных: Ж, ПК, СТР, а также свободный член, называемый константой.

Коэффициенты регрессии b_0 – константа, b_1, b_2, b_3 позволяют определить размер вклада каждой переменной в модель прогноза, при этом коэффициент с положительным знаком повышает вероятность принадлежности к группе, отрицательный – уменьшает эту вероятность. Чем больше значение коэффициента b_n , тем более значительно данная переменная влияет на рассчитанный результат вероятности.

Таблица 1. Основные параметры обучающих регрессионных моделей при k-fold кросс-валидации, k=10

Модель, №	Показатели	В	СО	ОШ	ДИ	ППК	Ч, %	С, %	Т, %	p
Модель 1	- Ж	3,17	1,62	23,79	[1,00-568,58]	0,979	96,15	100,00	98,77	<0,001
	- ПК	3,31	1,58	27,47	[1,24-606,55]					
	- СТР	4,21	1,61	67,22	[2,83-1596,35]					
	константа	-4,76	1,28							
Модель 2	- ТС	0,81	0,34	2,25	[1,15-4,39]	0,979	96,00	96,43	96,30	<0,001
	- ПК	3,49	1,29	32,65	[2,61-408,38]					
	константа	-8,12	2,35							
Модель 3	- Ж	2,13	1,28	8,39	[0,69-102,75]	0,968	96,30	98,15	97,53	<0,001
	- ПК	2,42	1,23	11,28	[1,01-125,62]					
	- СТР	3,34	1,26	28,80	[2,45-338,03]					
	константа	-4,01	0,95							
Модель 4	- СТР	7,19	1,44	1320,00	[79,23-21991,53]	0,971	96,00	98,21	97,53	<0,001
	константа	-4,01	1,01							
Модель 5	- ПК	3,19	1,18	24,33	[2,43-243,61]	0,968	88,46	98,18	95,06	<0,001
	- СТР	3,87	1,18	48,23	[4,80-484,93]					
	константа	-3,91	0,91							
Модель 6	- Ж	2,09	1,24	8,09	[0,71-91,47]	0,966	95,83	98,25	97,53	<0,001
	- ПК	2,39	1,23	10,94	[0,98-121,81]					
	- СТР	3,34	1,25	28,26	[2,43-329,18]					
	константа	-4,01	0,95							
Модель 7	- ТС	0,93	0,40	2,52	[1,15-5,53]	0,979	91,67	96,49	95,06	<0,001
	- ПК	2,78	1,23	15,78	[1,42-175,94]					
	константа	-8,41	2,70							
Модель 8	- СТР	6,50	1,25	662,50	[57,33-7655,44]	0,963	96,15	96,36	96,30	<0,001
	константа	-3,97	1,01							
Модель 9	- ТС	1,01	0,40	2,75	[1,26-6,02]	0,979	92,00	96,43	95,06	<0,001
	- ПК	2,76	1,14	15,74	[1,69-146,18]					
	константа	-8,91	2,73							
Модель 10	- Ж	2,28	1,26	9,74	[0,83-114,22]	0,967	95,83	98,25	97,53	<0,001
	- ПК	2,28	1,26	9,74	[0,83-114,22]					
	- СТР	3,21	1,28	24,72	[2,01-304,06]					
	константа	-4,11	0,95							
Среднее	- ТС	-	-	-	-	0,972	94,44	97,68	96,67	-
	- ПК	-	-	-	-					
	- Ж	-	-	-	-					
	- СТР	-	-	-	-					

Примечание: ТС – максимальная толщина стенки толстой кишки; Ж – свободная жидкость в брюшной полости; ПК – изменения паракольной клетчатки; СТР – нарушение стратификации стенки кишки; В – коэффициент регрессии для ультразвукового признака; СО – стандартная ошибка для ультразвукового признака; ОШ – отношение шансов для ультразвукового признака; ДИ – 95% доверительный интервал отношения шансов для ультразвукового признака; Ч – чувствительность модели; С – специфичность модели; Т – диагностическая точность модели; ППК – площадь под ROC-кривой для регрессионной модели; p – показатель статистической значимости отличий для регрессионной модели

Коэффициент b каждой переменной используется для построения уравнения регрессии (2). Таким образом уравнение регрессии для модели 1 принимает следующий вид:

$$y = -4,76 + 3,17x_1 + 4,21x_2 + 3,31x_3$$

, где x_1 – наличие свободной жидкости (0; 1); x_2 – наличие изменений паракольной клетчатки (0; 1); x_3 – нарушение стратификации стенки толстой кишки (0; 1). Подставив полученное значение y в формулу (1), рассчитываем прогнозируемый риск Р наличия тяжелого течения КДИ для каждого пациента тестовой подвыборки (Тест 1-10) и сравниваем его с пороговым (0,5 или 50%):

$$P = \frac{\exp(-4,76 + 3,17 \cdot x_1 + 4,21 \cdot x_2 + 3,31 \cdot x_3)}{1 + \exp(-4,76 + 3,17 \cdot x_1 + 4,21 \cdot x_2 + 3,31 \cdot x_3)}$$

Следовательно, при наличии у пациента N свободной жидкости в брюшной полости, изменений паракольной клетчатки, а также нарушения стратификации стенки толстой кишки вероятность наличия у него тяжелой формы КДИ составляет:

$$P = \frac{\exp(-4,76 + 3,17 \cdot 1 + 4,21 \cdot 1 + 3,31 \cdot 1)}{1 + \exp(-4,76 + 3,17 \cdot 1 + 4,21 \cdot 1 + 3,31 \cdot 1)} = 0,997,$$

что позволяет отнести пациента N в группу ожидаемого тяжелого течения КДИ и в дальнейшем провести анализ ожидаемого и фактического отклика (тяжесть КДИ) для каждого пациента в каждой тестовой подвыборке. Результаты сравнения прогнозируемого и фактического бинарного отклика (тяжелое/нетяжелое) в 10 тестовых подвыборках приведены в табл. 2.

Таблица 2. Оценка производительности моделей логистической регрессии (Модель 1-10) в соответствующих тестовых подвыборках (Тест 1-10)

Модель, №	ППК	Ч, %	С, %	+ПЦ	-ПЦ	+ОП	-ОП
Модель 1	0,929	100,00	85,00	0,67	1,00	7,00	0
Модель 2	0,833	66,67	100,0	1,00	0,85	-	0,33
Модель 3	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Модель 4	0,750	66,67	83,33	0,67	0,83	4,00	0,40
Модель 5	0,750	50,00	100,00	1,00	0,88	-	0,50
Модель 6	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Модель 7	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Модель 8	0,750	50,00	100,00	1,00	0,88	-	0,50
Модель 9	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Модель 10	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Среднее	0,901	83,33	96,83	0,93	0,94	-	0,17

Примечание: ППК – площадь под ROC-кривой для диагностического теста; Ч – чувствительность диагностического теста; С – специфичность диагностического теста; +ПЦ – предсказуемая ценность положительного результата теста; -ПЦ – предсказуемая ценность отрицательного результата теста +ОП – отношение правдоподобия положительного результата теста; -ОП – отношение правдоподобия отрицательного результата теста

Таким образом, правильно прогнозировать тяжелое течение КДИ в тестовых группах удалось в среднем с 83,3% чувствительностью и 96,8% специфичностью (ППК=0,901; +ПЦ 0,93; -ПЦ 0,94; -ОП 0,17). Исходя из полученных в ходе кросс-валидации данных, следует, что наиболее статистически значимыми предикторами тяжелого и осложненного течения ПМК являются максимальная толщина стенки толстой кишки; появление паракольной свободной жидкости и асцитической жидкости в различных областях брюшной полости; повышение экзогенности прилегающей к воспаленной кишке жировой ткани с «увеличением» ее объема; нарушение стратификации стенки толстой кишки. Включение в модель как толщины стенки толстой кишки, так и дополнительных эхографических признаков тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, позволило получить улучшенные показатели качества регрессионной модели (ППК=0,985, ДИ 0,933-0,999, Ч – 96,43%, С – 96,77%, $p<0,0001$). Это означает, что применение предложенной диагностической схемы [3, 5] усовершенствовало алгоритм обследования пациентов и сделало его более объективным в каждой конкретной ситуации. Согласно предыдущему исследованию [5] оптимальным пограничным значением толщины стенки ободочной кишки, характеризующим наличие тяжелого течения энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, считается показатель «более 7,2 мм» в любом из ее отделов при тотальном поражении ободочной кишки. Внутренняя проверка этого показателя проводилась методом k-fold кросс-валидации, аналогичным вышеописанному. Параметры ROC-кривых при оценке cut-off УЗ показателей толщины кишечной стенки, характеризующих наличие тяжелого течения КДИ при анализе обучающих подвыборок (Модель 1-10) приведены в табл. 3.

Таблица 3. Показатели ROC – кривых при оценке cut-off УЗ показателей толщины кишечной стенки между пациентами с тяжелым и нетяжелым течением КДИ, полученные в обучающих подвыборках

Модель, №	Порог отсечения (cut-off)	ППК	Ч (%)	С (%)	p
Модель 1	> 7,2	0,980	92,31	100,00	<0,001
Модель 2	> 7,2	0,973	88,00	98,21	<0,001
Модель 3	> 7,2	0,971	88,89	98,15	<0,001
Модель 4	> 6,8	0,985	96,00	94,64	<0,001
Модель 5	> 6,8	0,972	92,31	94,55	<0,001
Модель 6	> 7,2	0,970	87,50	98,25	<0,001
Модель 7	> 7,2	0,972	87,50	98,25	<0,001
Модель 8	> 7,2	0,979	92,31	98,18	<0,001
Модель 9	> 6,8	0,973	92,00	94,64	<0,001
Модель 10	> 7,2	0,971	87,50	98,25	<0,001
Среднее	> 7,08	0,975	90,43	97,31	<0,001

Примечание: обозначения соответствуют табл. 2

Исходя из данных, полученных при ROC-анализе 10 обучающих выборок, каждая модель показала высокое качество, однако наиболее характерным для исследуемой выборки явился показатель толщины стенки толстой кишки $>7,2$ мм (в 7 из 10 моделей), что совпадает с тенденцией исходной исследуемой группы (cut-off 0). Полученные пороговые значения толщины стенки кишки были оценены на соответствующих тестовых подвыборках (табл. 4)

Таблица 4. Оценка производительности обучающих моделей ROC-анализа (Модель 1-10) в соответствующих тестовых подвыборках

Модель, №	Порог отсечения (cut-off)	ППК	Ч (%)	С (%)	+ПЦ	-ПЦ	+ОП	-ОП
Модель 1	$> 7,2$	0,679	50,00	85,71	0,50	0,86	3,50	0,58
Модель 2	$> 7,2$	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Модель 3	$> 7,2$	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Модель 4	$> 6,8$	0,750	66,67	83,33	0,67	0,83	4,00	0,40
Модель 5	$> 6,8$	0,929	100,00	85,71	0,67	1,00	7,00	0
Модель 6	$> 7,2$	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Модель 7	$> 7,2$	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Модель 8	$> 7,2$	0,750	50,00	100,00	1,00	0,88	-	0,50
Модель 9	$> 6,8$	0,917	100,00	83,33	0,75	1,00	6,00	0
Модель 10	$> 7,2$	1,000	100,00	100,00	1,00	1,00	-	0
Среднее	-	0,903	86,67	93,81	0,859	0,957	-	0,15

Примечание: обозначения соответствуют табл. 2.

Представленные в табл. 4 данные указывают на высокую предсказательную способность моделей на новых (тестовых) данных (в среднем ППК=0,903, Ч – 86,7%, С – 93,8%).

Обсуждение результатов исследования

В настоящее время применяются два типа проверки (валидации) моделей медицинского прогнозирования – внутренняя и внешняя. Считается, что внутренняя валидация особенно полезна на начальных этапах разработки моделей в медицине и должна проводиться прежде, чем переходить к внешней валидации, особенно в условиях ограниченных данных, что часто встречается в медицинских исследованиях [6].

Для проверки репрезентативности результатов, полученных при разработке УЗ критериев тяжести энтероколита, вызванного *Cl. difficile*, использовался метод перекрестной проверки или k-кратная кросс-валидация (k-fold cross-validation), который наряду с методом Бутстреп считается лучшим вариантом внутренней валидации при разработке прогностических моделей в медицине [10, 17] и рекомендован для применения согласно подпункту 5 пункта 10b стандарта TRIPOD [14], а также протоколу PROBAST [20]. В приведенных документах подчеркивается, что такой вариант валидации особенно показан при отсутствии проведения внешней проверки моделей. Метод перекрестной валидации получил широкое распространение в современных исследованиях [19], поскольку при ограничении ресурсов здравоохранения позволяет достаточно точно оценивать производительность разработанных прогностических моделей [7].

Внешняя валидация считается более строгим критерием для моделей прогнозирования, чем внутренняя, и проводится путем изучения пациентов, не входивших в обучающую выборку. Набор пациентов для внешней валидации может осуществляться по географическому принципу (пациенты из других организаций здравоохранения) и принципу разделения по времени (пациенты, наблюдавшиеся до или после проведения исследования) [6]. Необходимость внешней валидации оговаривается многими экспертами и ее проведение является обязательным при публикации исследований в ряде журналов [6, 9]. Однако этот тип проверки не является абсолютным критерием эффективности прогнозирования для целевой популяции пациентов, т.к. отражает внешнюю производительность модели в определенном географическом месте, в одном временном интервале для выборки из определенной популяции пациентов – это всего лишь одномоментный «срез»; и не может претендовать на воспроизводимость за пределами этих условий. Более того, некоторые специалисты считают, что на основании такого исследования нецелесообразно делать вывод о том, что модель успешно «проверена» [18]. Согласно рекомендациям ряда экспертов, внешняя валидация не должна применяться на этапе разработки модели. Целесообразно все имеющиеся данные включать в обучающую выборку, проверяя производительность прогностической модели посредством внутренней-внешней перекрестной

проверки (IECV – internal-external cross-validation). В этом случае, внешняя валидация должна использоваться для оценки эффективности модели в последующих исследованиях с новыми данными, которые являются репрезентативными для целевой популяции, в том числе в намеренно отличающихся условиях, например, модель, разработанная для взрослых, но впоследствии в другом исследовании оцененная на детях. Кроме того, внешнюю валидацию целесообразно применять для изучения эффективности модели, когда определения предиктора или результата (включая временной горизонт) отличаются (например, модель для прогнозирования результата за один год, но оцененная для результата за два года) [8]. Таким образом, оценка надежности ранее разработанных нами критериев с использованием внутренней валидации соответствует современным алгоритмам проверки результатов прогностических исследований и указывает на репрезентативность данных в целевой популяции пациентов, т.е. толщина стенки толстой кишки более 7,2 мм при КДИ свидетельствует о тяжелом течении заболевания. Кроме того, наличие любого из дополнительных критериев подтверждает высокую степень тяжести заболевания [3, 5].

При увеличении количества пациентов и широком применении разработанных критериев может потребоваться переобучение модели [16]. Поэтому в перспективе целесообразно проведение также внешней мультицентральной валидации для оценки разработанных нами критериев тяжелого течения ПМК. Это позволит проверить репрезентативность результатов в разных целевых популяциях независимо от условий выполнения УЗИ.

Заключение

При проведении внутренней валидации ультразвуковых критериев тяжелого течения КДИ методом перекрестной проверки (k-fold cross-validation) установлено, что обучающие регрессионные модели (Модель 1-10) и определенное пороговое значение толщины кишечной стенки (cut-off 1-10) устойчиво работают на соответствующих тестовых подвыборках (Тест 1-10). Эти результаты подтверждают хорошую обобщающую способность предложенной диагностической модели (Модель 0) и порогового значения толщины стенки толстой кишки (cut-off 0). Следовательно, установленные ультразвуковые критерии тяжелого течения клостридиального энтероколита, основным из которых являлось распространенное увеличение толщины стенки ободочной кишки с максимальным значением более 7,2 мм, а также регистрация любого из дополнительных признаков (наличие свободной жидкости в брюшной полости; повышение эхогенности прилегающей к воспаленной кишке жировой ткани и «увеличение» ее объема; нарушение стратификации стенки толстой кишки; утолщение стенки тонкой кишки более 3,0 мм; расширение и парез толстой кишки; токсический мегаколон) могут эффективно применяться в условиях реальной клинической практики.

Литература (references)

1. Ивашкин В.Т., Ляшенко О.С., Драпкина О.М. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по профилактике неинфекционных заболеваний по диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т.33, №3. – С. 85-119. [Ivashkin V.T., Lyashenko O.S., Drapkina O.M. i dr. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2023. – V.33, N3. – P. 85-119. (in Russian)]
2. Маньяков Р.Р., Деменкова В.В., Агафонова Ю.В. и др. Методика прогнозирования клинических исходов при помощи логистического регрессионного анализа в статистической программе IBM SPSS Statistics 20.0 (часть 1) // Медицина и физическая культура: наука и практика. – 2020. – Т.2, №6. – С. 20-32. [Manyakov R.R., Demenkova V.V., Agafonova Yu.V. i dr. Meditsina i fizicheskaya kul'tura: nauka i praktika. Medicine and Physical Education: Science and Practice. – 2020. – V.2, N6. – P. 20-32. (in Russian)]
3. Пиманов С.И., Рущкая И.А. Возможности ультразвукового исследования толстой кишки в определении тяжелого течения и прогноза рецидивов энтероколита, вызванного *Clostridioides difficile* // Медицинская визуализация [в печати] [Pimanov S.I., Rutsкая I.A. Medicinskaja vizualizacija. Medical Visualization [in print] (in Russian)]
4. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика. Изд. 3-е. / под ред. В.В. Митькова. – Москва: ВИДАР, 2019. – 756 с. [Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoj diagnostike. Obshhaja ul'trazvukovaja diagnostika. 3-e izd. / Pod. red. V.V. Mitkova. Practical guide to

- ultrasound diagnostics. General ultrasound diagnostics. 3rd ed. / Ed V.V. Mitkov. Moscow: VIDAR, 2019. – 756 p. (in Russian)]
5. Руцкая И.А. Энтероколит, вызванный *Clostridioides difficile*: эхографическая характеристика // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2024. – Т.23, №5. – С. 71-78. [Rutskaya I.A. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Bulletin of Vitebsk State Medical University. – 2024. – V.23, N5. – P. 71-78. (in Russian)]
 6. Altman D., Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? // *Statistics in Medicine*. – 2000. – V.19, N4. – P. 453-473.
 7. Bradshaw T., Huemann Z., Hu J. et al. A Guide to Cross-Validation for Artificial Intelligence in Medical Imaging // *Radiology: Artificial Intelligence*. – 2023. – V.5, N4. – e220232.
 8. Collins G., Dhiman P., Ma J. et al. Evaluation of clinical prediction models (part 1): from development to external validation // *The BMJ*. – 2024. – N384. – e074819.
 9. De Hond A., Shah V., Kant I. et al. Perspectives on validation of clinical predictive algorithms // *NPJ Digital Medicine*. – 2023. – V.6, N1. – P. 86.
 10. Frank E., Harrell J. Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis (2nd ed.) // *Springer Series in Statistics*. – 2015. – 582 p.
 11. Frickenstein A., Jones M., Behkam B. et al. Imaging Inflammation and Infection in the Gastrointestinal Tract // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – V.21, N1. – P. 243.
 12. Kelly C., Fischer M., Allegretti J. et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2021. – V.116, N6. – P. 1124-1147.
 13. Lash T., Olshan A. EPIDEMIOLOGY Announces the "Validation Study" Submission Category // *Epidemiology* – 2016. – V.27, N5. – P. 613-614.
 14. Moons K., Altman D., Reitsma J. et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration // *Annals of Internal Medicine*. – 2015. – V.162, N1. – P. 1-73.
 15. Nylund K., Maconi G., Hollerweger A. et al. EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound // *Ultraschall in der Medizin*. – 2017. – V.38, N3. – P. 273-284.
 16. Reynard C., Jenkins D., Martin G. et al. Is your clinical prediction model past its sell by date? *Emergency Medicine Journal*. – 2022. – V.39, N12. – P. 956-958.
 17. Steyerberg E. Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating. *Statistics for Biology and Health* // Springer. – 2019. – 558 p.
 18. Van Calster B., Steyerberg E., Wynants L. et al. There is no such thing as a validated prediction model // *BMC Medicine*. – 2023. – V.21, N1. – P. 70.
 19. Wilimitis D., Walsh C. Practical Considerations and Applied Examples of Cross-Validation for Model Development and Evaluation in Health Care: Tutorial // *Journal of Medical Internet Research*. – 2023. – N2. – e49023.
 20. Wolff R., Moons K., Riley R. et al. PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies // *Annals of Internal Medicine*. – 2019 – V.170, N1. – P. 51-58.

Информация об авторах

Пиманов Сергей Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и ультразвуковой диагностики факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». E-mail: pimanovs@tut.by

Руцкая Ирина Александровна – врач ультразвуковой диагностики, врач-инфекционист УЗ «Витебская областная клиническая инфекционная больница». E-mail: iporu@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

УДК 616.728.3-007.248:616.72-008.8-074

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.10 EDN: GDSJTN

ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕКОТОРЫХ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И КАЧЕСТВЕННЫХ ХАРАКТЕРИСТИК ОСТЕОАРТРОЗНОГО ПРОЦЕССА© **Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., Чегуров О.К., Герман О.Ю.***НМИЦ ТО им. академика Г.А. Илизарова, Россия, 640014, Курган, ул. Марии Ульяновой, 6**Резюме*

Цель. Определить взаимосвязи биохимических показателей, отражающих течение остеоартрозного процесса, и клинических факторов, влияющих на них.

Методика. Были исследованы биохимические особенности синовиальной жидкости 46 больных остеоартрозом коленного сустава (гонартрозом). Определяли такие биохимические показатели синовии, как концентрация общего белка (биуретовый метод), состав белковых фракций (прибор для электрофореза Paragon фирмы «Весман»), а также количество гексуроновых кислот, общее количество сиаловых кислот и концентрация сульфатов. Биохимические показатели синовиальной жидкости формировали корреляционную матрицу, в которую входили также клинические признаки остеоартроза, представленные в ней по критерию знаков.

Результаты. Самыми значимыми действующими факторами из биохимических показателей синовиальной жидкости по частоте связей с клиническими данными оказались количества сульфатной серы, сиаловых кислот и белковых фракций. Наиболее сильные корреляции характерны для таких клинических характеристик как: возраст, пол пациента, а так же стадия развития дегенеративного процесса.

Заключение. Таким образом, на фоне развития дегенеративно-дистрофических изменений в суставах наблюдаются устойчивые факторы, связывающие особенности биохимического состава синовиальной жидкости и клинические проявления остеоартрозного процесса, что может иметь значение не только для диагностики и наиболее вероятного прогноза, но и для определения обоснованной тактики лечения.

Ключевые слова: гонартроз, синовиальная жидкость, биохимические показатели, клинические показатели, факторный анализ

RELATIONSHIP OF SOME QUANTITATIVE INDICATORS AND QUALITATIVE CHARACTERISTICS OF OSTEOARTHRITIS PROCESS**Matveeva E.L., Gasanova A.G., Chegurov O.K., German O.Yu.***Russian Ilizarov Scientific Centre "Restorative Traumatology and Orthopaedics", 6, Marii Ulyanovoi St., 640014, Kurgan, Russia**Abstract*

The study of synovial fluid is of great importance for the diagnosis of joint pathology. However, confirmation of the diagnostic informativeness of this type of laboratory tests requires a serious evidence base.

Objective. The purpose of this work was to determine the biochemical parameters reflecting the course of the osteoarthritis process and the clinical factors influencing them.

Methods. The biochemical characteristics of the synovial fluid of 46 patients with osteoarthritis of the knee joint (gonarthrosis) were studied. We determined such biochemical parameters of the synovium as the concentration of total protein (biuret method), the composition of protein fractions (Paragon electrophoresis device from Becman), as well as the amount of hexuronic acids, the total amount of sialic acids and the concentration of sulfates. Biochemical indicators of synovial fluid formed a correlation matrix, which also included clinical signs of osteoarthritis, presented in it according to the sign criterion.

Results. The most significant active factors among the biochemical parameters of synovial fluid in terms of the frequency of associations with clinical data were the amounts of sulfated sulfur, sialic acids and

protein fractions. The strongest correlations are characteristic of such clinical characteristics as: age, gender of the patient, as well as the stage of development of the degenerative process.

Conclusions. Thus, against the background of the development of degenerative-dystrophic changes in the joints, stable factors are observed that link the characteristics of the biochemical composition of the synovial fluid and the clinical manifestations of the osteoarthritis process, which may be important not only for diagnosis and the most probable prognosis, but also for determining reasonable treatment tactics.

Keywords: gonarthrosis, synovial fluid, biochemical parameters, clinical parameters, factor analysis

Введение

Причины возникновения остеоартрозов известны давно – это возраст, дисгормональные изменения, врожденные патологии костно-мышечной системы, наследственность, нарушение метаболизма и др. Также остеоартроз может развиваться вследствие травм, в результате которых происходит повреждение сустава [6]. Одной из важных задач восстановительной ортопедии в настоящее время является диагностика дегенеративных изменений суставов и изучение патогенеза остеоартроза. Пациенты старших возрастных групп травматолого-ортопедического профиля часто жалуются на суставные боли, а консервативное лечение помогает лишь на время [1].

В последнее время для диагностики и выбора тактики лечения остеоартроза, а также более глубокого изучения патогенеза данного заболевания все чаще используются не только рентгенологические показатели, но и определение биохимических маркеров деградации суставного хряща [3]. Многие исследователи уже указывали на значимую роль этих показателей в сыворотке крови и моче для установления развития дегенеративных изменений костной и хрящевой тканей [9, 10]. Ранее уже была определена корреляционная зависимость между показателями С-реактивного белка и С-терминальных телопептидов коллагена II типа с клиническими признаками заболевания [10].

Как известно, изменения в синовиальной жидкости являются следствием проявления дегенеративных процессов в тканях суставов, и определяют клиническую картину остеоартрозного процесса [4, 8].

Целью работы являлось определение взаимосвязи биохимических показателей, отражающих течение остеоартрозного процесса, и клинических факторов, влияющих на них.

Методика

У пациентов ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» были исследованы биохимические показатели синовиальной жидкости. В исследуемом материале оценивали концентрацию общего белка (биуретовый метод), состав белковых фракций (прибор для электрофореза Paragon фирмы «Вестман»), а также концентрацию уроновых и сиаловых кислот и количество сульфитной серы.

Группу исследования составили 46 пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Большинство пациентов составили лица женского пола в возрасте старше 50 лет. У обследуемых больных в основном был отмечен олигоартроз, а стадии заболевания были представлены в равном процентном соотношении. У пациентов с первой стадией остеоартрозного процесса (n=18) отмечались кратковременные боли, при этом не требовался постоянный прием лекарственных препаратов, в полном объеме была сохранена функция сустава, рентгенологическая картина отражала сужение суставной щели.

У 14 пациентов второй группы появлялась легкая хромота, однако отсутствовали изменения оси конечности. Больные высказывали необходимость использования дополнительных средств опоры при длительной ходьбе. При нормальной амплитуде движений наблюдалась невыраженная нестабильность сустава, отмечалась небольшая лекарственная зависимость. Рентгеновские снимки суставов в комплексе с клинической картиной соответствовали второй стадии заболевания.

У пациентов третьей группы (n=14) наблюдались постоянные боли как при нагрузке на сустав, так и в покое, что приводило к применению анальгетиков. Было отмечено нарушение биомеханической оси конечности, ограничение амплитуды движения, а также постоянное

использование костылей для ортопедической разгрузки. Изменения суставных структур рентгенологически соответствовали третьей стадии остеоартрозного процесса.

Использование интеграторного модуля AtteStat 15.0 для программы MicrosoftExcel, позволило провести факторный анализ полученных результатов. При создании матрицы корреляций по принципу двоичного кодирования вносили пол пациента, наличие или отсутствие дисплазии, кисты Бейкера, синовита, олигоартроза, травмы в анамнезе. Стадия заболевания, возраст пациента и биохимические показатели синовиальной жидкости вносили как количественные параметры.

Матрица корреляций для проведения факторного анализа была построена с использованием коэффициентов, позволяющих вычислять корреляционные связи для признаков, выраженных в разных единицах. Для расчета корреляционных связей для двух переменных в количественной шкале был применен коэффициент Пирсона. Для двух переменных в дихотомической шкале использовали коэффициент сопряженности Бравайса. Точечно-бисериальную корреляцию использовали для оценки корреляций между двоичными и количественными/порядковыми признаками. Коэффициент Кендалла позволил вычислить ранговую корреляцию между порядковыми и порядковыми/количественными признаками.

С помощью факторного анализа были проанализированы лабораторные и клинические данные, и на основе полученных результатов были выделены факторные нагрузки и взаимосвязи отдельных показателей [2, 7, 9, 10].

Результаты исследования и их обсуждение

В основе проведенного факторного анализа лежало сведение к независимым переменным количественных (биохимические показатели) и качественных (клинические характеристики) данных, на основании чего было выявлено 9 переменных, которые на 84% определяли исследуемые параметры. Полученные данные представлены в таблице.

Таблица. Факторный анализ независимых переменных количественных (биохимические показатели) и качественных (клинические характеристики) данных

Признаки	Факторы								
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
1	+0,6			+0,6					
2			+0,4		-0,7				
3			-0,4	+0,8					
4	-0,6		-0,5						
5	+0,8							+0,4	
6						-0,6		+0,3	-0,7
7	-0,6				+0,4			-0,4	
8	+0,6			+0,4			-0,4		
9		+0,4				-0,5	-0,6		
10					-0,5	-0,3		-0,5	
11			-0,7		-0,5				
12		+0,5				+0,5	-0,4		-0,4
13	+0,3	-0,8	-0,4						
14		+0,6							
15	-0,4	+0,4	+0,4			-0,4	-0,4		
16	-0,4		+0,6		-0,3	+0,3			
17		+0,9							
18	18,0	18,0	12,0	10,0	10,0	9,0	9,0	8,0	7,0

Примечание: 1 – возраст, 2 – пол (м/ж), 3 – травма +/-, 4 – дисплазия +/-, 5 – стадия заболевания, 6 – олигоартроз/моноартроз, 7 – киста Бейкера +/-, 8 – синовит +/-, 9 – сульфаты, 10 – уоновые кислоты, 11 – сиаловые кислоты, 12 – общий белок, 13 – % альбумина, 14 – % α_1 , 15 – % α_2 , 16 – % β , 17 – % γ , 18 – выделенные дисперсии (в %). Жирным шрифтом указаны значения коэффициентов корреляций, указывающих на наиболее сильную связь

Можно предположить, что факторами, объединяющими биохимические и клинические показатели, являются тонкие физиологические механизмы развития дегенеративно-дистрофических поражений суставов, которые связаны как с возрастными изменениями, так и с гендерными различиями гормонального фона и этиологическими особенностями развития заболевания у каждого пациента.

При взаимодействии действующих факторов по частоте связей с клиническими данными из биохимических показателей синовиальной жидкости самыми значимыми оказались количества сульфатной серы, сиаловых кислот и белковых фракций. Наиболее сильные корреляции характерны для следующих клинических характеристик: возраст (коррелирует также с другими клиническими признаками). Очевидно, это связано с тем, что дегенеративно-дистрофические изменения суставов происходят в результате метаболизма артикулярных тканей с увеличением возраста больного; пол пациента. Принимая во внимание, что в исследование оказались включены преимущественно женщины в возрасте старше 50 лет, мы это связываем с известным фактом проблемы развития остеоартрозного процесса в суставах у женщин в постменопаузальный период; прогрессирование остеоартрозного процесса, выраженное в стадии заболевания пациента, находится в тесной связи, как с клиническими характеристиками, так и с биохимическими показателями синовиальной жидкости.

Двумя наиболее значимыми факторами (выделенные дисперсии 18%) объединяются такие качественные признаки как возраст, стадия заболевания и уровень альбуминов и глобулинов крови. Изменение соотношения альбуминов и глобулинов связывают с повышением количества острофазовых белков, которые являются предикторами воспалительных реакции [5]. Взаимосвязь этих показателей с возрастом может быть, предположительно, связана с возрастными изменениями функции печени, как белоксинтезирующего органа.

Концентрация урановых кислот связана с такими показателями как возраст, пол и этиология заболевания. Реологические свойства синовии, зависящие от количества и полимерности гиалуроновой кислоты, очевидно, взаимосвязаны с этими клиническими параметрами.

В диагностике заболеваний суставов в синовиальной жидкости считается целесообразным определение ревматоидного фактора, микробной флоры. Анализ синовиальной жидкости, кроме макро- и микроскопического исследования (с описанием ее физико-химических свойств и характеристики клеточных элементов), может дать информацию по целому ряду биохимических показателей, характеризующих клиническую картину остеоартрозного процесса.

Заключение

Анализ полученных данных показал, что у пациентов на фоне развития дегенеративно-дистрофических изменений в суставах наблюдаются устойчивые факторы, связывающие особенности биохимического состава синовиальной жидкости и клинические проявления остеоартрозного процесса. Информация об изменении состава синовии и зависимость этих изменений от этиологии остеоартрозного процесса может обеспечить осознанный выбор лекарственных средств при медикаментозной терапии. Лекарственные средства терапии в основном включают в себя нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) и хондропротекторные препараты. Если в биохимических показателях синовиальной жидкости обнаруживается повышение глобулинов и сиаловых кислот, то, очевидно, неизбежно назначение НПВС.

Лабораторное исследование синовиальной жидкости дает информацию по дифференциальной диагностике септических поражений суставов, оценке эффективности внутрисуставного введения лекарственных препаратов и установления выраженности местной воспалительной реакции. Использование биохимических показателей синовиальной жидкости может иметь значение не только для диагностики остеоартрозного процесса и наиболее вероятного прогноза, но и для определения обоснованной тактики лечения. В настоящее время все больше детализируется полиэтиологичность дегенеративно-дистрофических поражений суставов. Однако научное обоснование и практика применения биохимического анализа синовиальной жидкости пока недостаточно широко используется в клинической деятельности. При этом основными факторами этиологии являются неадекватность нагрузки на сустав (возрастная или травматическая) и воспаление в суставе.

При сниженных показателях уроновых кислот в синовиальной жидкости, очевидно, необходимо восстановление естественной смазки суставов и, соответственно, назначение препаратов хондропротекторного действия на основе гиалуроновой кислоты.

Таким образом, базовая логическая взаимосвязь биохимических показателей синовиальной жидкости и клинической характеристикой патологического процесса в суставе позволяют эффективнее использовать медикаментозную терапию, корректируя назначения базовых лекарственных средств.

Литература (references)

1. Бяловский Ю.Ю., Ракитина И.С., Герасименко М.Ю. и др. Применение импульсной магнитотерапии в комплексном лечении больных гонартрозом // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – Т.2, №3. – С. 217-224. [Byalovsky Y.Y., Rakitina I.S., Gerasimenko M.Y. i dr. *Fizicheskaja i reabilitacionnaja medicina, medicinskaja reabilitacija*. Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. – 2020. – V.2, N3. – P. 217-224. (in Russian)]
2. Грабауров В.А. Статистическая обработка информации с помощью пакета «Statistica» – Минск: БГАТУ, 2008. – 96 с. [Grabaurov V.A. *Statisticheskaja obrabotka informacii s pomoshh'ju paketa «Statistica»*. Statistical processing of information using the "Statistica" package – Minsk: BGATU, 2008. – 96 p. (in Russian)]
3. Коктыш И.В., Башура А.М., Коктыш В.Т. и др. Исследование элементного состава периферической крови и синовиальной жидкости при остеоартрите // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. – 2021. – №4. – С. 52-58. [Koktysh I.V., Bashara A.M., Koktysh V.T. i dr. *Zhurnal Belorusskogo gosudarstvennogo universiteta. Jekologija*. Journal of the Belarusian State University. Ecology. – 2021. – N4. – P. 52-58. (in Russian)]
4. Лунева С.Н., Гасанова А.Г., Матвеева Е.Л. Исследование показателей электролитного состава и фосфатазной активности синовиальной жидкости у больных остеоартрозом коленного сустава // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – №10. – С. 690-692. [Luneva S.N., Gasanova A.G., Matveieva E.L. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. Russian Clinical Laboratory Diagnostics. – 2016. – N10. – P. 690-692. (in Russian)]
5. Матвеева Е.Л., Талашова И.А., Спиркина Е.С. Изменение спектра глобулинов синовиальной жидкости при остеоартрозе коленного сустава // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т.12, №1. – С. 11-13. [Matveeva E.L., Talashova I.A., Spirкина E.S. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*. Medical news of north Caucasus. – 2017. – V.12, N1. – P. 11-13. (in Russian)]
6. Новаков В.Б., Новакова О.Н., Чурносков М.И. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы) // Гений ортопедии. – 2021. – Т.27, №1. – С. 112-120. [Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. *Genij Ortopedii*. The genius of orthopedics. – 2021. – V.27, N1. – P. 112-120. (in Russian)]
7. Новиков Д.А., Новочадов В.В. Статистические методы в медико-биологическом эксперименте (типовые случаи). – Волгоград: Издательство ВолГМУ, 2005. – 84 с. [Novikov D.A., Novochadov V.V. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskom jeksperimente (tipovye sluchai)*. Statistical methods in a biomedical experiment (typical cases). – Volgograd: VolGMU Publishing House, 2005. – 84 p. (in Russian)]
8. Пономарев В.П., Белоглазов И.Ю. Применение факторного и кластерного статистического анализа в медицине // Перспективные информационные технологии. Труды Международной научно-технической конференции. – 2016. – С. 589-592. [Ponomarev V.P., Beloglazov I.Ju. *Perspektivnye informacionnye tehnologii. Trudy Mezhdunarodnoj nauchno-tehnicheskoy konferencii*. Promising information technologies. Proceedings of the International Scientific and Technical Conference. – 2016. – P. 589-592. (in Russian)]
9. Ромакина Н.А., Гладкова Е.В., Титова Ю.И. и др. Возможности комплексной диагностики начальных стадий остеоартроза // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – Т.16, №2. – С. 494-499. [Romakina N.A., Gladkova E.V., Titova Ju.I. i dr. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. Saratov Journal of Medical Science. – 2020. – V.16, N2. – P. 494-499. (in Russian)]
10. Рябинин С.В., Пелешенко Е.И., Рябинина Е.И. и др. Исследование уровня физико-химических показателей синовиальной жидкости в норме и при гонартрозе // Научно-практический журнал. – 2020. – Т.23, №3. – С. 90-96. [Rjabinin S.V., Peleshenko E.I., Rjabinina E.I. i dr. *Nauchno-prakticheskij zhurnal*. Scientific and practical journal. – 2020. – V.23, N3. – P. 90-96. (in Russian)]

Информация об авторах

Матвеева Елена Леонидовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела доклинических и лабораторных исследований ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава РФ. E-mail: matveevan@mail.ru

Гасанова Анна Георгиевна – младший научный сотрудник отдела доклинических и лабораторных исследований ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава РФ. E-mail: gasanova.08@mail.ru

Чегуров Олег Константинович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией «Реконструктивного эндопротезирования и артроскопии» ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава РФ. E-mail: too16@rnsvto.ru

Герман Ольга Юрьевна – врач травматолог-ортопед ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава РФ. E-mail: olga.german.96@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

УДК 616-056.52-056.7-06-053.2

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.11 EDN: HTQEBX

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ДЕТЕЙ С КОНСТИТУЦИОНАЛЬНО-ЭКЗОГЕННЫМ ОЖИРЕНИЕМ© **Отто Н.Ю., Безрукова Д.А., Джумагазиев А.А., Безрукова Д.Д.***Астраханский государственный медицинский университет, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121**Резюме*

Цель. Изучить наиболее частые осложнения у 186 детей с избыточной массой тела и конституционально-экзогенным ожирением в сравнении с 186 детьми контрольной группы по данным выписок из медицинских карт стационарных больных (ф. 003-у) Областной детской клинической больницы г. Астрахани за период с 1994 по 2020 гг.

Методика. Проведен ретроспективный анализ осложнений по результатам выписок из медицинской карты стационарного больного (ф. 003-у) 186 детей (90 мальчиков, 96 девочек) с избыточной массой тела и конституционально-экзогенным ожирением и 186 детей группы контроля методом случайной выборки. Медиана возраста детей с КЭО соответствует 13 годам [Q1:10; Q3:16], без ожирения – 14 годам [Q1:11; Q3:15]. Все дети находились на обследовании в Областной детской клинической больнице г. Астрахани в период с 1994 по 2020 гг. В основной группе наблюдалось 37 детей с избыточной массой тела; 57 детей с ожирением I степени; 49 детей с ожирением II степени; 31 ребенок с ожирением III степени; 12 детей имело ожирение IV степени.

Результаты. На первом месте по структуре осложнений избыточной массы тела и конституционально-экзогенного ожирения у детей находился гипоталамический синдром пубертатного периода (49,0%), на втором – метаболический синдром (21,0%), на третьем – задержка/нарушение полового развития (10,7%). Медиана возраста детей с гипоталамическим синдромом соответствовала 14 годам [min 5; max 17 лет], а «пик» заболеваемости приходился на возраст 16-17 лет. Частота метаболического синдрома возрастала со степенью ожирения. Так, при ожирении III-IV степени частота встречаемости метаболического синдрома была в 2-3 раза выше по сравнению с избыточной массой тела и ожирением I-II степени. При сравнении мальчиков и девочек выявлено достоверное преобладание нарушения полового развития у мальчиков с ожирением.

Заключение. У детей с конституционально-экзогенным ожирением отмечена высокая частота осложнений с гендерными особенностями. Так, у мальчиков в 2 раза чаще в сравнении с девочками встречались множественные осложнения (17,8% – у мальчиков и 8,4% – у девочек). Число множественных осложнений возрастало со степенью ожирения. Чаще всего среди осложнений занимает ожирение с розовыми стриями, на втором месте – метаболический синдром, на третьем – нарушение полового созревания. Отмеченные особенности позволяют прогнозировать естественное течение заболевания и своевременно проводить профилактические и лечебные мероприятия.

Ключевые слова: дети, избыточная масса тела, ожирение, осложнения

STRUCTURE OF COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH CONSTITUTIONAL-EXOGENIC OBESITY**Otto N.Yu., Bezrukova D.A., Dzhumagaziev A.A., Bezrukova D.D.***Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., 414000, Astrakhan, Russia**Abstract*

Objective. To study the most common complications in 186 children with overweight and constitutional exogenous obesity in comparison with 186 children in the control group according to extracts from medical records of inpatients (f. 003-u) of the Regional Children's Clinical Hospital in Astrakhan for the period from 1994 to 2020.

Methods. A retrospective analysis of complications was conducted based on the results of extracts from the inpatient medical records (f. 003-u) of 186 children (90 boys, 96 girls) with overweight and constitutional-exogenous obesity and 186 children in the control group using a random sampling method.

The median age of children with CEO is 13 years [Q1:10; Q3:16], without obesity – 14 years [Q1:11; Q3:15]. All children were examined at the Regional Children's Clinical Hospital in Astrakhan from 1994 to 2020. In the main group, 37 overweight children were observed; 57 children with stage I obesity; 49 children with II degree obesity; 31 children with grade III obesity; 12 children had IV degree obesity.

Results. In first place in the structure of complications of overweight and constitutional exogenous obesity in children was the hypothalamic syndrome of the pubertal period (49.0%), in second place was metabolic syndrome (21.0%), in third place was delayed/impaired sexual development (10.7%). The median age of children with hypothalamic syndrome was 14 years [min 5; max 17 years], and the “peak” incidence occurred at the age of 16-17 years. The incidence of metabolic syndrome increased with the degree of obesity. Thus, with obesity of III - IV degree, the incidence of metabolic syndrome was 2-3 times higher compared with overweight and obesity of I-II degree. When comparing boys and girls, a significant predominance of sexual development disorders was revealed in obese boys.

Conclusion. Children with constitutional exogenous obesity have a high incidence of complications with gender characteristics. Thus, boys were 2 times more likely to have multiple complications compared to girls (17.8% in boys and 8.4% in girls). The number of multiple complications increased with the degree of obesity. The most common complication is obesity with pink stretch marks, metabolic syndrome is in second place, and puberty disorders are in third place. The noted features make it possible to predict the natural course of the disease and timely carry out preventive and therapeutic measures.

Keywords: children, overweight, obesity, complications

Введение

Ожирение по праву относится к пандемии XXI века вследствие невероятных темпов увеличения распространенности за последние 10 лет [10], а также в силу последствий для здоровья, в особенности, в сочетании с коморбидными состояниями [1]. Детское ожирение также стремительно увеличивается и в значительной степени зависит от вкусовых пристрастий в семье [3, 4]. Зачастую осложнения ожирения гетерогенны и требуют комплексного подхода [2]. Считается, что медиаторы воспаления, продуцируемые жировой тканью, запускают механизмы эндотелиальной дисфункции, приводящей к артериальной гипертензии, дефектам фибринолиза и многим другим последствиям, что приводит к риску сердечно-сосудистых катастроф [7]. Наглядным примером данных выводов явилась повышенная смертность лиц с ожирением во время COVID-19. Выявлено, что у пациентов с гипоталамическим синдромом жесткость сосудистой стенки выше, чем просто у больных с конституционально-экзогенным ожирением ($15,47 \pm 2,58$ против $13,24 \pm 3,84\%$; $p=0,001$) [8]. Полученные данные свидетельствуют об ухудшении функции эндотелия и повышении жесткости сосудистой стенки у больных, страдающих ожирением, независимо от его этиологии. Таким образом, у пациентов с гипоталамическим синдромом отмечаются более выраженные структурно-функциональные изменения сосудистой стенки, чем только при конституционально-экзогенном ожирении [8]. Следовательно, сопутствующий конституционально-экзогенному ожирению гипоталамический синдром ухудшает прогноз основного заболевания. Согласно литературным источникам гипоталамический синдром пубертатного периода является следствием первичной незрелости гипоталамических структур [9] или вторичной дисфункции, вызванной структурно-функциональным повреждением гипоталамуса [5]. По данным некоторых авторов проявления гипоталамического синдрома в виде розовых стрий, высокорослости, вегетативной дисфункции могут встречаться у 46-80% детей и подростков, страдающих ожирением [11]. Несмотря на продолжающееся использование в отечественных медицинских публикациях словосочетания «гипоталамический синдром» (ГС), в классификации ожирения у детей этого термина нет [6]. Таким образом, конституционально-экзогенное ожирение имеет целый ряд осложнений в различных органах и системах, что не позволяет рассматривать его под призмой безобидного заболевания и должно предусматривать в широком объеме своевременную и разнообразную профилактическую и лечебную поддержку.

Цель исследования – изучить наиболее частые осложнения у 186 детей с избыточной массой тела и конституционально-экзогенным ожирением в сравнении с 186 детьми контрольной группой по данным выписок из медицинских карт стационарных больных (ф. 003-у) Областной детской клинической больницы г. Астрахани за период с 1994 по 2020 гг.

Методика

Проведен ретроспективный анализ осложнений по результатам выписок из медицинской карты стационарного больного (ф. 003-у) 186 детей (90 мальчиков и 96 девочек) с конституционально-экзогенным ожирением (КЭО) и 186 детей группы контроля методом случайной выборки. Все дети находились на обследовании в Областной детской клинической больнице г. Астрахани в период с 1994 г. по 2020 г. Медиана возраста детей с КЭО соответствует 13 годам [Q1:10; Q3:16], без ожирения – 14 годам [Q1:11; Q3:15]. Медиана коэффициента стандартного отклонения индекса массы тела (Me SDS ИМТ) всех детей с КЭО составила +2,6 [min +1,1; max +4,5], контроль – -0,5 [min -3,0; max +1,0]. В группу КЭО вошли 37 детей с избыточной массой тела (ИзМт) – SDS ИМТ составил 1,1-1,9; 57 детей с ожирением I степени (Ож1) – SDS ИМТ 2,0-2,5; 49 детей – II ст. (Ож2) – SDS ИМТ 2,6-3,0; 31 ребенок с ожирением III степени (Ож3) – SDS ИМТ 3,1-3,9; 12 детей – IV степени (Ож4) – SDS ИМТ $\geq 4,0$. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 10. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительный анализ осложнений у детей с КЭО показал, что первое ранговое место в структуре осложнений КЭО принадлежит гипоталамическому синдрому – 91 ребенок (49,0%). Указанная цифра по заключению осмотра несколько превышает данные по диагнозу, выставленным врачом неврологом (45,8%), рис. 1.

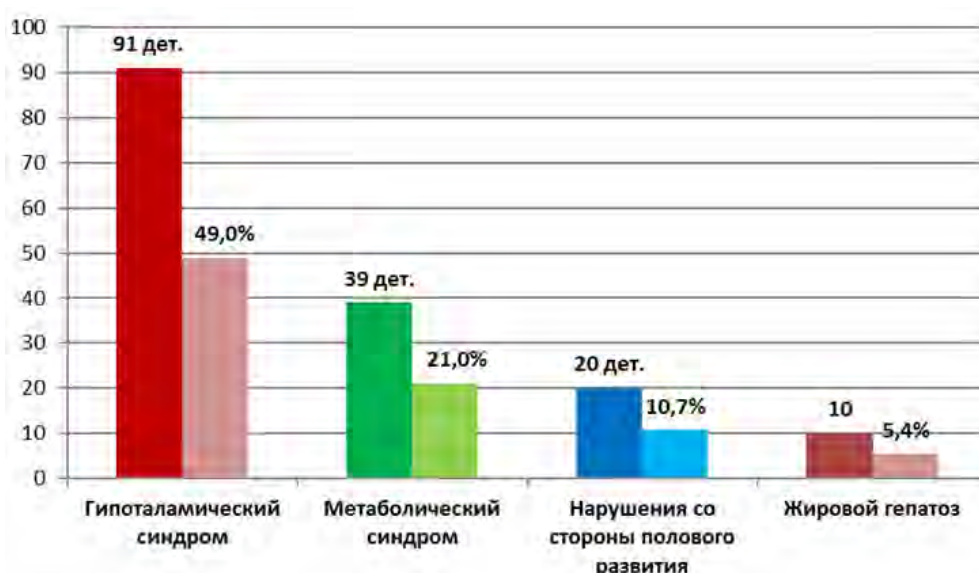


Рис. 1. Наиболее частые осложнения у детей с ожирением

Связано это с тем, что основанием для постановки диагноза служил не только неврологический статус, но и клинические проявления, такие как распределение подкожно-жирового слоя по типу «загровка лося» или «климактерического горбика», гинекомастия (у мальчиков), нарушения обмена кожного коллагена (стрии), нарушение микроциркуляции кожи (покраснение и цианоз, мраморный рисунок кожи бедер и ягодиц). Начальные признаки ГС проявляются гораздо раньше пубертатного периода. Медиана возраста детей, у которых регистрировались гипоталамические знаки, соответствовала 14 годам [min 5; max 17 лет], а «пик» заболеваемости, приходился на возраст 16-17 лет (рис. 1, рис. 2).

В нашем исследовании не было выявлено достоверной взаимосвязи между частотой регистрации ГС и степенью ожирения (рис. 3). В большей степени имелись различия между ИзМТ и ожирением ($\chi^2=3,17$, $p=0,075$).

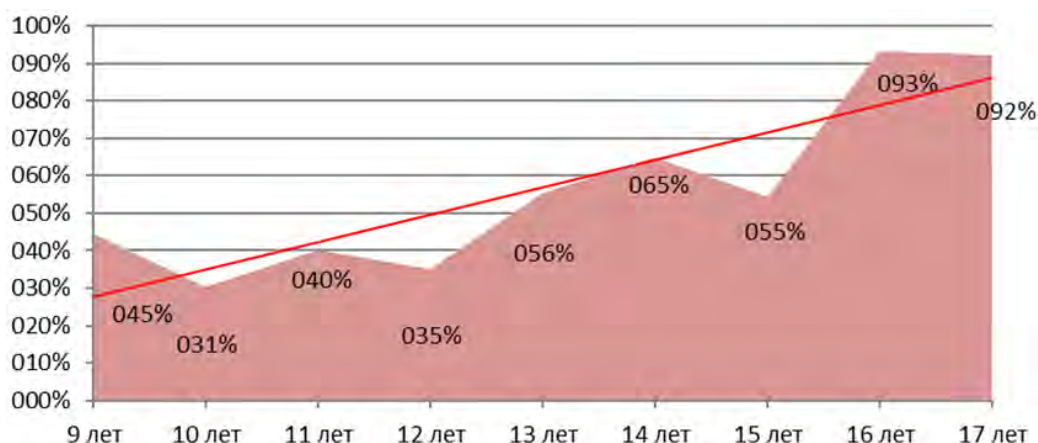


Рис. 2. Распределение детей с клиническими проявлениями гипоталамического синдрома по возрасту

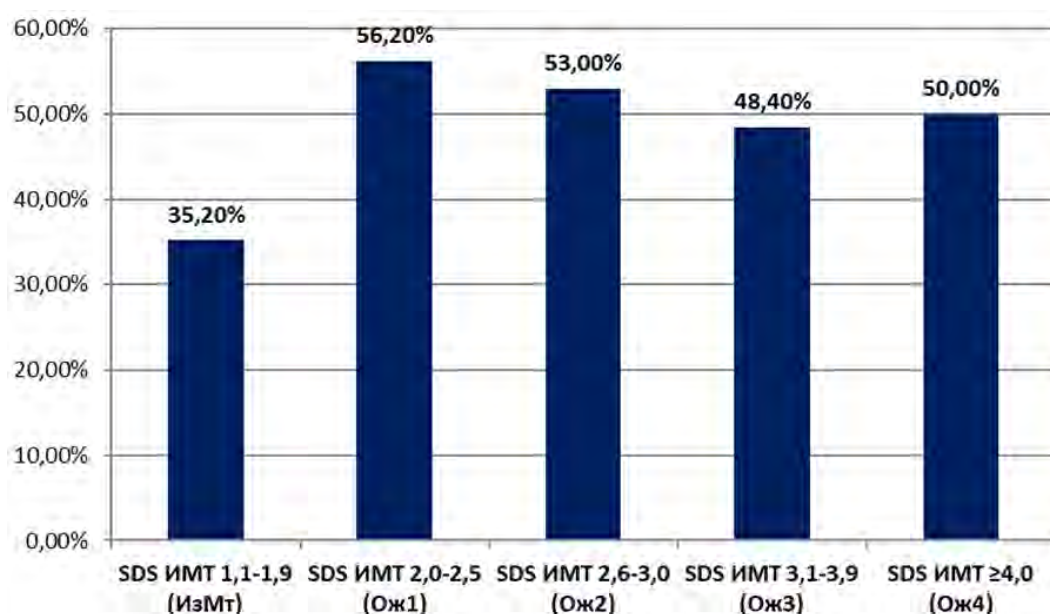


Рис. 3. Распределение частоты встречаемости гипоталамического синдрома у детей с учетом степени ожирения (%)

В группе без ожирения из 186 обследуемых детей по данным клинического осмотра только 2 ребенка имели бледно-розовые стрии в области кожи бедер и ягодиц в сочетании головной болью и артериальной гипертензией ($\chi^2=111,03$, $p<0,001$).

Из 144 детей с КЭО, осмотренных неврологом, у 66 (45,8%) поставлен диагноз ГС пубертатного периода. Из 88 детей группы контроля данный диагноз выставлен неврологом одному ребенку (1,13%) ($\chi^2=50,97$, $p<0,001$).

Внутри группы детей с КЭО проведено сравнение пациентов 16-17 лет с детьми разного возраста по частоте регистрации ГС. Гипоталамический синдром достоверно преобладает в возрасте 16-17 лет над возрастом 9-15 лет (табл. 1). Второе ранговое место в структуре осложнений КЭО занимают метаболические нарушения, выявленные у 39 детей (21,0%). Были выявлены следующие метаболические «знаки» (в порядке убывания): повышение уровня мочевой кислоты в суточной моче (83,3%) и крови (73,3%), микроальбуминурия (53,3%), нарушение реполяризации миокарда желудочков в сочетании с артериальной гипертензией (38,5%), повышение триглицеридов (28,1%), артериальная гипертензия (23,6%), снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у 21,05%, повышение бета-липопротеидов (17,25%) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) у

16,2% в сыворотке крови, «плоская» сахарная кривая (14,0%), гипертоническая болезнь (7,7%), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) у 7,0%, дисметаболическая нефропатия (3,3%), черный акантоз у 2,15% обследуемых.

Таблица 1. Сравнение возрастных групп детей с ожирением по частоте регистрации гипоталамического синдрома

Сравниваемые группы детей с КЭО, возраст (лет)		Хи-квадрат (χ^2)	p
16-17	9-10	26,37	<0,001
	11-12	24,05	<0,001
	13-14	10,52	0,001
	9-15	26,50	<0,001

В контрольной группе проявления, которые можно отнести к МС, выявляются достоверно реже. Так, жалобы на высокое АД отмечались у 2,15% детей ($\chi^2=67,64$, $p<0,001$), артериальная гипертензия – у 1,075% детей ($p<0,001$), гипертоническая болезнь не выявлена ни у одного ребенка, нарушение реполяризации миокарда желудочков выявлено лишь у 6,7% ($\chi^2=2,51$, $p=0,113$), но без достоверной разницы. Плоская сахарная кривая в группе без ожирения выявлена у 4,3% ($\chi^2=10,49$, $p=0,0012$), НТГ – 1,1% ($\chi^2=8,41$, $p=0,0037$), дисметаболическая нефропатия – у 1,1% ($\chi^2=1,15$, $p=0,28$), черный акантоз – не выявлен ни у одного ребенка ($\chi^2=8,4$, $p=0,0037$).

При сравнении разных возрастных групп детей с метаболическими изменениями на фоне ожирения достоверных различий в присутствии метаболических «знаков» в зависимости от возраста не выявлено ($p>0,05$).

Исследование показало, что на частоту регистрации МС влияет степень избытка массы. Так, при ожирении III-IV степени частота встречаемости МС возрастает в 2-3 раза по сравнению с ИзМТ и ожирением I-II степени. Если при ИзМТ МС регистрируется у каждого 6 пациента, то при ожирении IV степени – у каждого второго (рис. 4). При сравнении групп ожирения разной степени тяжести установлено достоверное различие по частоте регистрации МС между группами детей с ожирением IV и II степенями ($\chi^2=4,86$, $p=0,0275$): МС достоверно чаще встречается при ожирением IV (Ож4) по сравнению с ожирением II степени (Ож2), рис. 4.

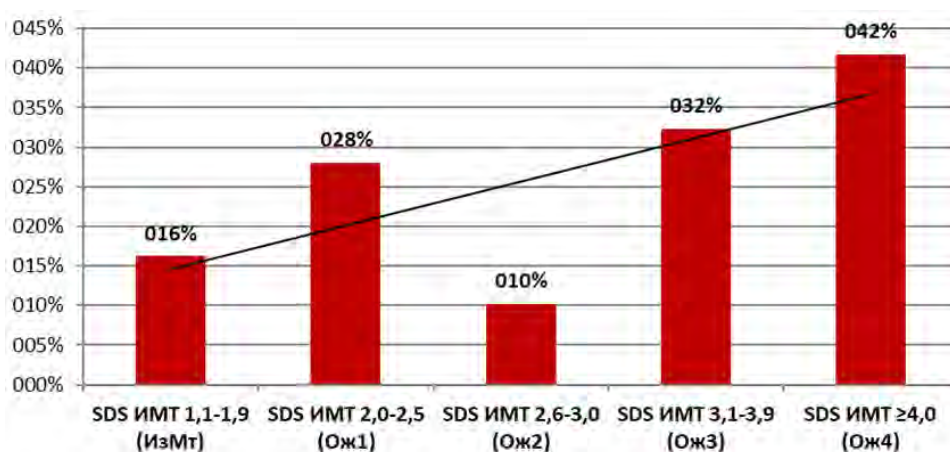


Рис. 4. Распределение частоты встречаемости метаболического синдрома у детей с учетом степени ожирения (%)

Проведенный анализ показал, что частота регистрации метаболических лабораторных «знаков», возрастает со степенью ожирения: при ИзМТ на одного пациента приходилось только 0,73 лабораторных изменений метаболического характера, при ожирении I-II степени – 1,5, при III степени – 1,7, при IV – 2,4 знака.

У детей с ожирением, у которых выявлены осложнения, 13,0% имеют сочетание гипоталамического и метаболического синдромов.

Третье место в структуре осложнений ожирения занимают нарушения полового развития, выявленные у 20 детей с КЭО (10,7%). Надо отметить, что данный показатель касается детей с

ожирением обоего пола. Вместе с тем, по данным клинического осмотра мальчиков размеры половых органов меньше возрастной нормы выявлены у 20,0%, тогда как в группе контроля всего у 2,0% ($\chi^2=16,02$, $p<0,001$). У девочек проявлением этого осложнения являлось нарушение менструального цикла по типу опсоменореи или вторичной аменореи, а также маточное кровотечение и раннее половое развитие (6,2%), у мальчиков – крипторхизм, уменьшение объема тестикул, скрытый половой член (15,6%). При сравнении мальчиков и девочек выявлено достоверно более частое нарушение полового развития у мальчиков ($\chi^2=4,74$, $p=0,0295$), рис. 5. Ни у одной девочки не было задержки полового развития ($\chi^2=12,77$, $p=0,000353$).



Рис. 5. Распределение частоты встречаемости нарушения со стороны половой сферы между мальчиками и девочками с ожирением (%)

Проведенный в ходе исследования корреляционно-регрессионный анализ между возрастом и частотой регистрации нарушения со стороны полового развития у мальчиков (рис. 6) выявил связь между исследуемыми признаками – обратная, теснота (сила) связи по шкале Чеддока – заметная ($r = -0,54424$): с возрастом у мальчиков реже выявляется отставание в половом развитии, но зависимость признаков была статистически не значима ($p=0,109$).

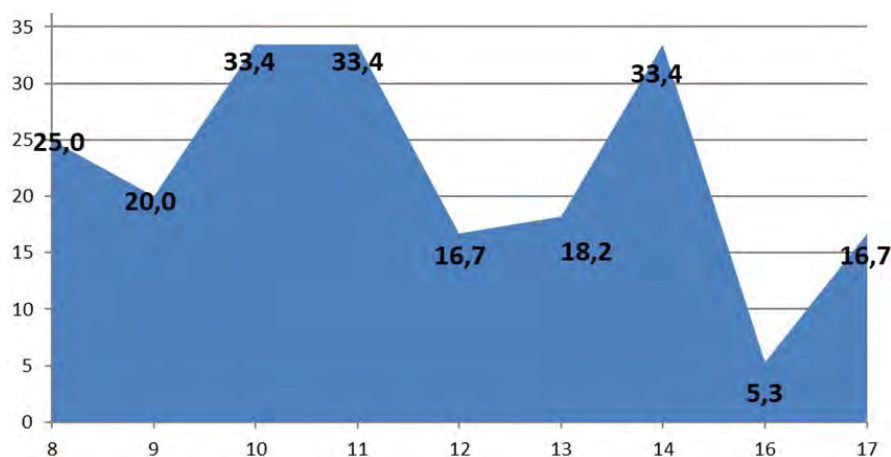


Рис. 6. Распределение мальчиков по возрасту с различными нарушениями со стороны половой сферы на фоне КЭО (%)

Не выявлено значимой взаимосвязи между степенью ожирения и частотой регистрации осложнений со стороны половой сферы детей с КЭО. При любом избытке массы тела отмечалась задержка полового развития. Начиная с ИзМт и до Ож2, выявлена прямая взаимосвязь нарушения полового развития со степенью избытка массы: при ИзМт – 5,4%, Ож1 – 5,3%, Ож2 – 16,4%. Начиная с Ож3 степени этой взаимосвязи нет: Ож3 – 9,7%, Ож4 – 8,4% (рис.7).

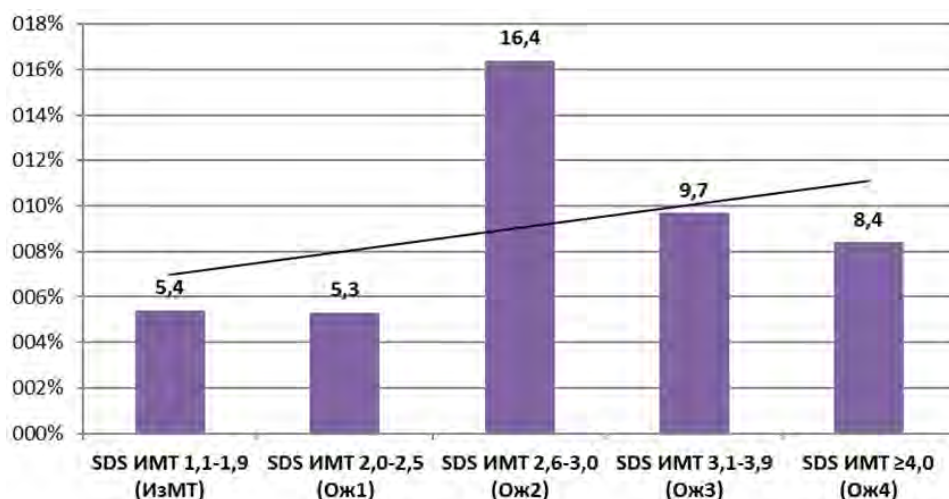


Рис. 7. Распределение частоты встречаемости нарушения со стороны половой сферы у детей с учетом степени ожирения (%%)

Несмотря на то, что нарушения полового развития при ожирении II степени регистрировались в 3 раза чаще по сравнению с ИзМТ и ожирением I степени, значимых статистических различий не выявлено ($\chi^2=1,5$, $p=0,221$; $\chi^2=2,38$, $p=0,123$).

Всего у 3,0% детей, имеющих осложнения КЭО, имеет место сочетание нарушения со стороны половой сферы и гипоталамического синдрома. Множественные осложнения (ГС, МС, нарушение полового созревания, неалкогольная жировая болезнь печени – НАЖБП) при КЭО у детей регистрируется у 24 детей (12,9%), рис. 8. Мальчики в 2 раза чаще имеют множественные осложнения 16 мальчиков из 90 (17,8%), девочек – 8 из 96 (8,4%).

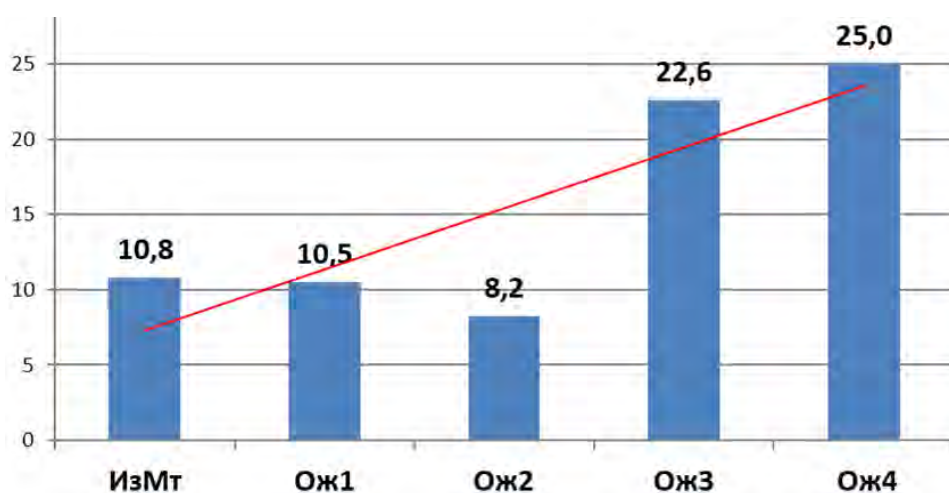


Рис. 8. Количество детей из группы КЭО, имеющих более одного осложнения (%)

Число множественных осложнений возрастает со степенью ожирения. Средний возраст детей с множественными осложнениями составил $13,5 \pm 2,71$ лет. НАЖБП регистрируется у 5,4% детей с КЭО, в 1,5 раза чаще у мальчиков. В 60,0% случаев НАЖБП сочетается с МС и преобладает в группе детей с ожирением IV степени (33,3%).

Заключение

Таким образом, конституционально-экзогенное ожирение имеет целый ряд осложнений в различных органах и системах, что не позволяет рассматривать его под призмой безобидного заболевания и предусматривает своевременную и разнообразную профилактическую и лечебную поддержку в широком объеме.

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. Витебская А.В., Пятницкая К.В. Ожирение и его осложнения в педиатрической практике // Сеченовский вестник. – 2016. – Т.24, №2. – С. 4-7. [Vitebskaya A.V., Pyatnitskaya K.V. *Sechenovskii vestnik*. Sechenov Medical Journal. – 2016. – V.24, N2. – P. 4-7. (in Russian)]
3. 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*. Questions of children's dietetics. – 2018. – V.16, N3. – P. 49-56. (in Russian)]
4. 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)]
5. Ершевская А.Б., Новикова А.П., Лесик И.П. Патогенетические механизмы ожирения у детей // Вестник Новгородского государственного университета. – 2018. – N5. – С. 35-37. [Ershevskaya A.B., Novikova A.P., Lesik I.P. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of the Novgorod State Medical University. – 2018. – N5. – P. 35-37. (in Russian)]
6. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Богова Е.А. и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т.67., №5. – С. 67-83. [Peterkova V.A., Bezlepkina O.B., Bolotova N.V., Bogova E.A. i dr. *Problemy endokrinologii*. Problems of Endocrinology. – 2021. – V.67, N5. – P. 67-83. (in Russian)]
7. 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., №10. – С. 23-28. [Severina A.S., Shestakova M.V. *Terapevticheskii arkhiv*. Therapeutic Archive. – 2020. – V.92, N10. – P. 23-28. (in Russian)]
8. Церцвадзе 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)]
9. Bereket A., Kiess W., Lustig R.H., Muller H.L., Goldstone A., Weiss R., Yavuz Y., Hochberg Z. Hypothalamic Obesity in Children // Metabolic Syndrome and Obesity in Childhood and Adolescence. – 2015. – V.13., N9. – P. 780-798.
10. 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.
11. Oluwagbemigun K., Buyken A.E., Alexy U., Schmid M., Herder C., Nothlings U. Developmental trajectories of body mass index from childhood into late adolescence and subsequent late adolescence-young adulthood cardiometabolic risk markers // Cardiovascular Diabetology. – 2019. – V.18., N9.

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

Безрукова Диана Дамировна – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: diana.bezrukova@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.12.2024

Принята к печати 20.03.2025

УДК 616.127-005.0-08

3.1.21 Педиатрия

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.12 EDN: HVXIIIP

СТРУКТУРА ДЕТСКОЙ ИНВАЛИДНОСТИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

© Колчева Ю.А., Адрианов А.В., Непомнящая С.А.

*Институт дополнительного профессионального образования, ФГБУ ФНОЦ МСЭ и Р им. Г.А. Альбрехта, 194044, Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский пр., 11/12**Резюме***Цель.** Изучить структуру детской инвалидности в Российской Федерации.**Методика.** Настоящее исследование представляет собой анализ уровня детской инвалидности в период с 2017 по 2023 гг., оценку распределений впервые и повторно признанных инвалидами детей в возрасте до 18 лет по преимущественным основным видам стойких нарушений функций организма человека, нозологиям. Нами были проанализированы данные Федеральной службы государственной статистики; применялись статистические, аналитические методы, а также метод монографического описания.**Результаты.** Были получены подробные данные о структуре детской инвалидности в Российской Федерации, о распределении стойких нарушенных функций за 5 лет. Установлены ранговые позиции для нозологий, приводящих к детской инвалидности, ведущие стойкие нарушения функций организма.**Заключение.** Инвалидность является важной медико-социальной проблемой, позволяющей определить уровень социально-экономического развития общества, качества медицинской помощи. Полученные результаты могут быть использованы при планировании медицинской помощи, разработки профилактических мер, работы бюро медико-социальной экспертизы, в прогнозировании инвалидизации населения страны и связанным с этим экономическим ущербом.**Ключевые слова:** детская инвалидность, ограничение жизнедеятельности, стойкие нарушения функций, статистика**STRUCTURE OF CHILDHOOD DISABILITY IN THE RUSSIAN FEDERATION**

Kolcheva Yu.A., Adrianov A.V., Nepomnyashchaya S.A.

*Institute of Continuing Professional Education, Federal State Budgetary Institution Federal Scientific Center for Medical and Social Expertise and the Russian Academy of Sciences named after G.A. Albrecht, 194044, St. Petersburg, Bolshoy Sampsonievsky Prospekt, 11/12**Abstract***Objective.** To study the structure of childhood disability in the Russian Federation.**Methods.** This study is an analysis of the level of childhood disability in the period from 2017 to 2023, an assessment of the distribution of children under 18 years of age recognized as disabled for the first time and repeatedly by the predominant main types of persistent impairments of human body functions, nosologies. We analyzed the data of the Federal State Statistics Service; statistical, analytical methods, as well as the method of monographic description were used.**Results.** Detailed data on the structure of childhood disability in the Russian Federation, on the distribution of persistent impaired functions over 5 years were obtained. Rank positions for nosologies leading to childhood disability, leading to persistent dysfunctions of the body have been established.**Conclusion.** Disability is an important medical and social problem that allows determining the level of socio-economic development of society, the quality of medical care. The results obtained can be used in planning medical care, developing preventive measures, the work of the bureau of medical and social expertise, in predicting the disability of the country's population and the associated economic damage.**Keywords:** childhood disability, limitation of life activity, persistent dysfunctions, statistic

Введение

В Российской Федерации, по данным литературы, наблюдается рост детской инвалидности, это может быть обусловлено улучшением репродуктивных технологий, диагностики, усовершенствованием механизмов выхаживания глубоко недоношенных детей и др. [1-3, 5, 7, 13]. В настоящее время происходит активное реформирование системы комплексной реабилитации и абилитации, внедряются профилактические методики, направленные на преодоление имеющихся ограничений жизнедеятельности или риска их развития (Федеральный закон от 25.12.2023 №651-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации», вступает в силу 01 марта 2025 г.). В связи с этим изучение структуры детской инвалидности является весьма важной приоритетной задачей современной политики государства. Анализ причин ограничений жизнедеятельности, видов стойких нарушений функций организма, численности инвалидов до 18 лет в Российской Федерации позволяет получить всестороннюю картину о состоянии детской инвалидности и выбрать в дальнейшем приоритетные направления деятельности. Таким образом, исследуемая тема является весьма актуальной и своевременной.

Цель исследования – изучить структуру детской инвалидности в Российской Федерации.

Методика

Нами были проанализированы данные Федеральной службы государственной статистики с 2017 г. по 2023 г. Применялись статистические, аналитические методы, а также метод монографического описания.

Результаты исследования

Анализ первичных освидетельствований детей в возрасте до 18 лет показал, что в 2017 г. было выполнено 8872 экспертизы; из них признаны инвалидами по категории «ребенок-инвалид» 7608; из числа впервые признанных инвалидами категория «ребенок-инвалид» установлена до достижения ребенком возраста 18 лет – 3727 человек. В дальнейшем наблюдалось уменьшение в 2018 г. количества освидетельствуемых на 70 человек по сравнению с предыдущим годом. В 2020 году данный показатель соответствовал 7729 и был минимальным за исследуемый период. Признано инвалидами по категории ребенок инвалид в 2018 г. – 7396 детей; в 2019 г. 7644 человек; в 2020 г. 7002; в 2021 г. – 7388; в 2022 г. – 7899; в 2023 г. – 8904 соответственно. Число признанных инвалидами категория «ребенок-инвалид» установлена до достижения возраста 18 лет было минимальным в 2018 г. – 1084 человека; максимальным в 2023 г. и равнялось 2278 (табл. 1).

Таблица 1. Результаты первичных освидетельствований детей в возрасте до 18 лет

Категория	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.	2021 г.	2022 г.	2023 г.
Освидетельствовано всего	8872	8802	9156	7729	8203	8783	9994
В том числе для определения инвалидности	8869	8676	8889	7608	8107	8645	9816
Из них признаны инвалидами по категории «ребенок-инвалид»	7608	7396	7644	7002	7388	7899	8904
Из числа впервые признанных инвалидами категория «ребенок-инвалид» установлена до достижения ребенком возраста 18 лет	3727	1084	1711	1887	2033	2146	2278

При анализе распределения признанных инвалидами детей в возрасте до 18 лет по преимущественным основным видам стойких нарушений функций организма человека в 2017 г. было показано, что нарушения психических функций наблюдалось у 22472 детей, впервые признанных инвалидами, и у 83238 при повторной экспертизе. Нарушения языковых и речевых функций наблюдались у 3989 детей при первичном освидетельствовании и у 10853 повторно признанных. Нарушения сенсорных функций – 5648 у впервые признанных и 22001 у повторно признанных. Нарушения нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций у 17292 впервые признанных и у 46291 при повторной экспертизе.

Нарушения функций сердечно-сосудистой системы было диагностировано у 5215 впервые признанных и у 16707 детей повторно. Нарушения функций дыхательной системы у 2626 и 13483. Нарушения функций пищеварительной системы у 2984 и 8173. Нарушения функций эндокринной системы и метаболизма у 6951 и 24427. Нарушения функций системы крови и иммунной системы у 6033 и 11596; нарушение функций мочевыделительной системы у 1913 и 9328; нарушения функции кожи и связанной с ней систем у 522 и 1686; нарушения, обусловленные физическим внешним уродством у 443 и у 1253. При этом общее количество впервые признанных инвалидами в 2017 г. было равно 76088; повторно признанных – 249036.

В 2023 г. впервые признанных инвалидами насчитывалось 89004; повторно признанных 161969. При этом нарушения психических функций наблюдалось у 31128 детей, среди впервые признанных инвалидами, и у 59402 при повторной экспертизе. Нарушения языковых и речевых функций наблюдались у 8589 детей при первичном освидетельствовании и у 11829 повторно признанных. Нарушения сенсорных функций – 4898 у впервые признанных и 8854 у повторно признанных. Нарушения нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций у 15058 впервые признанных и у 26557 при повторной экспертизе. Нарушения функций сердечно-сосудистой системы о диагностировались у 4215 впервые признанных и у 12953 детей повторно. Нарушения функций дыхательной системы у 1885 и 9755. Нарушения функций пищеварительной системы у 2633 и 6166. Нарушения функций эндокринной системы и метаболизма у 9104 и 4224. Нарушения функций системы крови и иммунной системы у 9074 и 13908; нарушения функций мочевыделительной системы у 1428 и 6011; нарушения функции кожи и связанной с ней систем у 820 и 1907; нарушения, обусловленные физическим внешним уродством у 172 и у 403 детей соответственно (табл. 2).

Таблица 2. Распределение впервые признанных инвалидами детей в возрасте до 18 лет по преимущественным основным видам стойких нарушений функций организма человека

Наименование	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Всего	76088	73936	76464	70022	73818	78949	89004
в том числе:							
нарушение психических функций	22472	23064	24478	21352	24193	26464	31128
нарушение языковых и речевых функций	3989	3934	4399	4552	5677	6768	8589
нарушение сенсорных функций	5648	5441	5004	4220	4527	4447	4898
из них:							
нарушение слуха	2456	2468	2202	1828	2031	2061	2145
нарушение зрения	2911	2787	2647	2236	2311	2197	2519
одновременное нарушение слуха и зрения	35	92	106	118	140	152	187
нарушение нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций	17292	16179	15570	13419	13587	14233	15058
нарушения, вызывающие необходимость использования при передвижении кресла-коляски	2014	2053	2324	2217	2623	3088	3268
нарушение функций сердечно-сосудистой системы	5215	4633	4506	4306	4101	4092	4215
нарушение функций дыхательной системы	2626	2396	2119	1927	1506	1541	1885
нарушение функций пищеварительной системы	2984	2652	2719	2591	2497	2609	2633
нарушение функций эндокринной системы и метаболизма	6951	7029	8310	8210	8527	8823	9104
нарушение функций системы крови и иммунной системы	6033	6066	6941	7149	7075	7828	9074
нарушение функций мочевыделительной системы	1913	1620	1542	1480	1329	1257	1428
нарушение функции кожи и связанной с ней систем	522	488	481	521	572	714	820
нарушения, обусловленные физическим внешним уродством	443	434	395	295	227	173	172
Все нарушения функций, вызывающие необходимость использования при передвижении кресла-коляски	X	2277	2618	2543	3011	3497	3739

При оценке распределения первично признанных детей инвалидами по основным видам стойких нарушений функций организма человека было выявлено, что нарушения психических функций занимали неуклонно лидирующую позицию. При этом за исследуемый период наибольшее количество признанных инвалидами по психическому заболеванию было выявлено в 2023 г.

(31128 детей); наименьшее значение данного показателя наблюдалось в 2021 г. и равнялось 21352. Численность детей, впервые признанных инвалидами, у которых наблюдались стойкие нарушения нейромышечных, скелетных и связанных с движением функций соответствовала 15058 в 2023 г. Стойкие статодинамические нарушения занимали лидирующие позиции наравне с нарушением психических функций, а также стойкими расстройствами эндокринной системы и метаболизма; функций системы крови и иммунной системы (табл. 2).

При оценке распределения повторно признанных инвалидами по основным видам стойких нарушенных функций также лидирующие позиции занимали стойкие расстройства психических, нейромышечных, скелетных и связанных с движением функций, а также стойкие нарушения эндокринной системы и метаболизма, сердечно-сосудистой системы (табл. 3).

Таблица 3. Распределение повторно признанных инвалидами детей в возрасте до 18 лет по преимущественным основным видам стойких нарушений функций организма человека

Наименование	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Всего	249036	227596	182582	205351	282059	297775	161969
в том числе:							
нарушение психических функций	83238	78241	63351	67908	88506	96619	59402
нарушение языковых и речевых функций	10853	10257	9319	14180	22525	24353	11829
нарушение сенсорных функций	22001	18852	13805	11966	16006	17121	8854
из них:							
нарушение слуха	7682	6348	3120	1280	1520	1642	769
нарушение зрения	13281	11806	10322	10427	14163	15099	7878
одновременное нарушение слуха и зрения	196	365	245	108	125	198	141
нарушение нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций	46291	40906	32475	37529	54284	56115	26557
нарушения, вызывающие необходимость использования при передвижении кресла-коляски	8235	8454	6633	4094	4822	5764	3075
нарушение функций сердечно-сосудистой системы	16707	14774	12814	18276	26522	26884	12953
нарушение функций дыхательной системы	13483	11632	11114	14107	17685	17557	9755
нарушение функций пищеварительной системы	8173	7638	6400	8440	12529	12588	6166
нарушение функций эндокринной системы и метаболизма	24427	23690	14205	7887	6723	7109	4224
нарушение функций системы крови и иммунной системы	11596	11429	10179	13770	21451	23376	13908
нарушение функций мочевыделительной системы	9328	7474	6761	8486	11613	11630	6011
нарушение функции кожи и связанной с ней систем	1686	1517	1375	1932	2922	3310	1907
нарушения, обусловленные физическим внешним уродством	1253	1186	784	853	1293	1113	403
Все нарушения функций, вызывающие необходимость использования при передвижении кресла-коляски	X	9855	7789	4692	5410	6501	3573

При анализе распределений нозологий у впервые признанных детей инвалидами в 2023 г. показало: психические расстройства и расстройства поведения диагностировались у 28982 освидетельствуемых человек; болезни нервной системы – 15860; врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения – 10861 (табл. 4). Данные формы заболеваний также наиболее часто наблюдались у повторно признанных инвалидами детей (табл. 5).

Таблица 4. Распределение впервые признанных инвалидами детей в возрасте до 18 лет по формам болезней

Формы болезней	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Всего признано инвалидами	76088	73936	76464	70022	73818	78949	89004
из них в связи с:							
туберкулезом	427	352	376	272	255	235	248
новообразованиями	3639	3703	3916	3718	3536	3805	3858
болезнями эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ	7160	7198	8461	8312	8592	8919	9183
психическими расстройствами и расстройствами поведения	18867	19428	21086	18844	22003	24506	28982
болезнями нервной системы	14932	14197	14167	12071	13002	13996	15860
болезнями глаза и его придаточного аппарата	2518	2337	2251	1856	1949	1839	2143
болезнями уха и сосцевидного отростка	2763	2724	2441	2073	2320	2379	2547
болезнями системы кровообращения	1064	949	972	1022	1066	1016	1065
болезнями органов дыхания	1530	1403	1205	1042	839	945	1188
болезнями органов пищеварения	1087	974	1045	989	1090	1237	1336
болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани	3866	4003	4271	4433	4721	5400	6727
болезнями мочеполовой системы	1031	961	901	934	782	862	941
врожденными аномалиями (пороками развития), деформациями и хромосомными нарушениями	13398	12216	11971	10969	10289	10378	10861
отдельными состояниями, возникающими в перинатальном периоде	335	335	237	280	244	224	254
травмами, отравлениями и некоторыми другими воздействиями внешних причин	1123	941	936	906	884	837	897

Таблица 5. Распределение повторно признанных инвалидами детей в возрасте до 18 лет по формам болезней

Наименование классов и отдельных болезней	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Всего	249036	227596	182582	205351	282059	297775	161969
из них:							
Туберкулез	825	849	825	1224	1560	1423	792
Новообразования	4392	4278	3001	3323	5643	5669	2839
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	25317	24334	14510	7985	6695	7042	4109
Психические расстройства и расстройства поведения	60428	55920	42483	46151	61734	70656	41844
Болезни нервной системы	47405	43899	39388	46257	65398	67858	36632
Болезни глаза и его придаточного аппарата	11999	10326	9043	9096	12219	13065	6888
Болезни уха и сосцевидного отростка	8696	7203	3508	1462	1755	1963	981
Болезни системы кровообращения	4883	4381	3846	5423	7140	7367	4292
Болезни органов дыхания	10701	9056	8678	10812	13001	12998	7551
Болезни органов пищеварения	3094	2772	2528	3511	5110	5373	2907
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	9282	9250	8901	12984	19953	21831	12005
Болезни мочеполовой системы	5832	4700	4232	5496	7178	7405	4241
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	42254	38553	30904	37675	55116	55783	27315
Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	775	641	682	1107	1628	1511	530
Травмы, отравления и некоторые другие воздействия внешних причин	5201	4363	3930	4528	5828	5257	2660

Обсуждение результатов исследования

Таким образом, при анализе числа детей инвалидов в абсолютных значениях за период с 2017 г. по 2023 г. наблюдается тенденция к увеличению их количества. При этом показатель «впервые признанных инвалидами до достижения ребенком возраста 18 лет» неоднородный. Максимум наблюдался в 2017 г. и был равен 3727; в 2018 г. минимальные показатели за исследуемый период соответствовали 1084; в 2023 г. – 2278 детей (табл. 1). Проведенный анализ позволил сделать

вывод об увеличении общего числа детей инвалидов в Российской Федерации. Нами была определена структура детской инвалидности по формам заболеваний, по преимущественным основным видам стойких нарушений функций организма человека (впервые и повторно). При этом наиболее значимыми заболеваниями, оказывающими главенствующую роль в развитии стойких функциональных нарушений, по-прежнему, остаются психические, неврологические дисфункции, а также врожденные аномалии.

В связи с этим политика государства в охране здоровья населения должна быть нацелена преимущественно на профилактические меры возникновения и прогрессирования данных расстройств. Необходимо улучшение антенатальной диагностики, своевременной помощи в системе здравоохранения, социальной поддержки [9-12]. В настоящее время происходит активное реформирование системы комплексной реабилитации и абилитации, официально вводится понятие ранняя помощь детям и их семьям (РП) [14]. РП направлена на содействие физическому и психическому развитию детей, их вовлеченности в естественные жизненные ситуации, позитивному взаимодействию детей и их родителей, детей и других непосредственно ухаживающих за детьми лиц, членов семьи в целом, социальной адаптации детей в среде сверстников, а также повышению компетентности родителей и других непосредственно ухаживающих за детьми лиц. Услуги ранней помощи показаны детям и их семьям с рождения до достижения ими возраста 3-х лет. Данный возрастной интервал выбран не случайно, а по причине наибольшей восприимчивости детского организма к проводимым воздействиям [4]. Так как пластичность центральной нервной системы максимальна именно в первые 1000 дней жизни ребенка, что особенно актуально при работе с детьми с риском формирования или с имеющимися психическими и неврологическими дисфункциями [6-8].

Заключение

Проведенный анализ позволил сделать выводы о том, что за исследуемый период с 2017 по 2023 г. наблюдалось увеличение численности детей инвалидов. Наиболее значимыми нозологическими формами, ведущими к ограничению жизнедеятельности и стойкости нарушенных функций являлись: психические нарушения и расстройства поведения, неврологические заболевания, врожденные аномалии развития. Среди первично освидетельствуемых детей ведущими стойкими нарушениями функций организма являлись: психические, статодинамические нарушения, расстройства эндокринной системы и метаболизма; функций системы крови и иммунной системы.

У повторно признанных детей инвалидами – также лидирующие позиции занимали стойкие расстройства психических, нейромышечных, скелетных и связанных с движением функций, а также стойкие нарушения эндокринной системы и метаболизма, сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, исходя из проведенного анализа может быть усовершенствована политика государства в области охраны здоровья детского населения. Полученные результаты могут быть использованы при планировании медицинской помощи, разработки профилактических мер, работы бюро медико-социальной экспертизы, в прогнозировании инвалидизации населения страны и связанным с этим экономическим ущербом.

Литература (references)

1. Гагарина А.Е. Проблема социализации детей-инвалидов в современном обществе // Амурский научный вестник. – 2016. – №3. – С. 15-22. [Gagarina A.E. *Amurskij nauchnyj vestnik*. Amur Scientific Bulletin. – 2016. – N3. – P. 15-22. (in Russian)]
2. Деннер В.А., Федюгина П.С., Давлетшина О.В. и др. Научный обзор вопроса детской инвалидности как медико-социальной проблемы // Молодой ученый. – 2016. – №20. – С. 71-75. [Denner V.A., Fedjugina P.S., Davletshina O.V. et al. *Molodoj uchenyj*. Young scientist. – 2016. – N20. – P. 71-75. (in Russian)]
3. Дубровская Т.А. Адаптация и реабилитация детей с ограниченными возможностями здоровья. Изд-во Российского государственного социального университета, 2012. – 362. [Dubrovskaja T. A. *Adaptacija i reabilitacija detej s ogranichennymi vozmozhnostjami zdorov'ja*. Adaptation and rehabilitation of children with disabilities. Moskva: Izd-vo Rossijskogo gosudarstvennogo social'nogo universiteta, 2012. – 362 p. (in Russian)]
4. Егорова Т.В. Социальная интеграция детей с ограниченными возможностями / Т.В. Егорова. - Балашов: Изд-во «Николаев», 2012. – 80. [Egorova T.V. *Social'naja integracija detej s ogranichennymi*

- vozmozhnostjami*. Social inclusion of children with disabilities. Balashov: Izd-vo «Nikolaev», 2012. – 80 p. (in Russian)]
5. Жигорева М.В. Дети с комплексными нарушениями в развитии: педагогическая помощь / М.В. Жигорева. – М: Академия, 2006. – 240. [Zhigoreva M.V. *Deti s kompleksnymi narushenijami v razvitija: pedagogicheskaja pomoshh'*. Children with complex developmental disorders: pedagogical assistance. Moskva: Akademija, 2006. – 240 p. (in Russian)]
 6. Завражин С.А., Фортова Л.К.. Адаптация детей с ограниченными возможностями / С.А. Завражин, Л.К. Фортова. – М.: Академический проект, 2009. – 394. [Zavrazhin S.A., Fortova L.K. *Adaptacija detej s ogranichennymi vozmozhnostjami*. Adaptation of children with disabilities. Moskva: Akademicheskij projekt, 2009. – 394 p. (in Russian)]
 7. Замаараева З.П. Ресурсно-потенциальный подход в системе социальной защиты населения / З.П. Замаараева. – Пермь, 2009. – 181. [Zamaraeva Z.P. *Resursno-potencial'nyj podhod v sisteme social'noj zashhity naselenija: monografija*. Resource-potential approach to the social protection system. – Perm', 2009. – 181 p. (in Russian)]
 8. Захарова С.В., Ковырева Н.Ю., Почитаева С.Ф. Социальная адаптация детей с ограниченными возможностями здоровья // Дополнительное образование и воспитание. – 2012. – №3. – С. 35-38. [Zaharova S.V., Kovyreva N.Ju., Pochitaeva S.F. *Dopolnitel'noe obrazovanie i vospitanie*. Additional education and upbringing. – 2012. – N3. – P. 35-38. (in Russian)]
 9. Землянова Е. В., Войцеховская Ж. И. Прогноз показателей инвалидности детского населения России на период до 2020 года // Информационно-аналитический вестник. – 2009. – Т.1, №9. – С. 11-15. [Zemljanova E.V., Vojcehovskaja Zh.I. *Informacionno-analiticheskij vestnik*. Information and analytical bulletin. – 2009. – V.1, N9. – P. 11-15. (in Russian)]
 10. Кириченко Ю.Н. Медико-социальные проблемы совершенствования службы реабилитации детей-инвалидов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2009. – №3. – С. 37-40. [Kirichenko Ju. N. *Problemy social'noj gigieny, zdravoohranenija i istorii mediciny*. Problems of social hygiene, health care and history of medicine. – 2009. – N3. – P. 37-40. (in Russian)]
 11. Левченко И.Ю., Приходько О.Г. Технологии обучения и воспитания детей с нарушениями опорно-двигательного аппарата / И.Ю. Левченко, О.Г. Приходько. – М: Академия, 2006. – 192. [Levchenko I.Ju., Prihod'ko O.G. *Tehnologii obuchenija i vospitanija detej s narushenijami oporno-dvigatel'nogo apparata*. Technologies for teaching and educating children with musculoskeletal disorders. – M: Akademija, 2006. – 192 p. (in Russian)]
 12. Медик В.А. Общественное здоровье и здравоохранение / В.А. Медик. – Москва: Изд-во «ГЭОТАР-Медиа», 2013. – 608. [Medik V. A. *Obshhestvennoe zdorov'e i zdravoohranenie*. Public health and healthcare. – Moskva: Izd-vo «GJeOTAR-Media», 2013. – 608 p. (in Russian)]
 13. Реанович Е. А. Смысловые значения понятия «потенциал» // Международный научно-исследовательский журнал. – 2012. – №7. – С. 14-15. [Reanovich E. A. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. International Research Journal. – 2012. – N7. – P. 14-15. (in Russian)]

Информация об авторах

Колчева Юлия Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ИДПО ФГБУ ФНОЦ МСЭ и Р им Г.А. Альбрехта. E-mail: UAKolcheva@yandex.ru

Адрианов Андрей Викторович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии ИДПО ФГБУ ФНОЦ МСЭ и Р им Г.А. Альбрехта. E-mail: adrianov-av@mail.ru

Непомнящая Светлана Анатольевна – ассистент кафедры педиатрии ИДПО ФГБУ ФНОЦ МСЭ и Р им Г.А. Альбрехта. E-mail: 79310016017@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

УДК 616-001

3.1.8 Травматология и ортопедия

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.13 EDN: IEIVDM

НЕСООТВЕТСТВИЕ В ДЛИНЕ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С КОКСОВЕРТЕБАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

© Рукин Я.А., Богданов М.М., Торибио Иностроса А.Ю.

УКБ №1 ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр. 1

Резюме

Цель. В данной статье анализируются результаты исследования, проведенного на пациентах с коксо-вертебральным синдромом, которым было выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава.

Методика. Было проведено обследование пациентов, у которых был диагностирован коксовертебральный синдром. Одним из основных критериев включения в группу было исходное укорочение длины конечности на величину более 3 см.

Результаты. В результате исследования было выявлено, что результаты операции разделились на 3 варианта. В первом случае коррекция длины конечности была эффективной, во втором случае разница сохранилась, хотя и несколько уменьшилась, а в третьем случае стала больше.

Заключение. В итоге, большинство пациентов второй и третьей групп оценили результаты вмешательства как неудовлетворительные, поскольку у них сохранялись ограничения физической активности и болевой синдром. Причина такой ситуации заключается во влиянии ряда факторов – изначально существенная разница в длине конечностей, наличие патологий позвоночника и дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника, а также диагностические ошибки.

Ключевые слова: эндопротезирование, тазобедренный сустав, коксовертебральный синдром, разница длины нижних конечностей

DIFFERENCE IN THE LENGTH OF THE LOWER EXTREMITIES IN PATIENTS WITH COXOVERTEBRAL SYNDROME

Rukin Ya.A., Bogdanov M.M., Toribio Inostrosa A.Yu.

UKB N1 Sechenov Moscow State Medical University, 6, build. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., 119435, Moscow, Russia

Abstract

Objective. This article analyzes the results of a study conducted on patients with coxo-vertebral syndrome who underwent total hip replacement.

Methods. One of the main criteria for inclusion in the group was the initial shortening of the limb length by more than 3 cm.

Results. As a result of the study, it was revealed that the results of the operation were divided into 3 variants. In the first case, the correction of the limb length was effective, in the second case the difference remained, although it decreased slightly, and in the third case it became larger. As a result, the majority of patients in the second and third groups assessed the results of the intervention as unsatisfactory, since they retained physical activity restrictions and pain syndrome.

Conclusion. As a result, the majority of patients in groups 2 and 3 rated the results of the intervention as unsatisfactory, as they still had physical activity limitations and pain syndrome. The reason for this situation lies in the influence of a number of factors - the initial significant difference in limb length, the presence of spinal pathologies and degenerative-dystrophic spine diseases (hereinafter referred to as DDSD), as well as diagnostic errors.

Keywords: endoprosthesis, hip joint, coxovertebral syndrome, difference in length of the lower extremities

Введение

Возникновение и развитие патологических состояний опорно-двигательного аппарата связано с многочисленными причинами, одной из которых являются статические нарушения, связанные с врожденной или приобретенной асимметрией туловища [1, 2]. Одним из таких состояний является несоответствие в длине нижних конечностей, причем как врожденное, так и приобретенное. Это состояние рассматривается как биомеханический дефект, способствующий развитию мышечно-скелетных расстройств: влияние на механизмы ходьбы и бега, вертикальную позу и позное качание, развитие сколиоза, болей в спине, остеоартритов позвоночного и тазобедренного суставов, асептического некроза головки бедренной кости, усталостных переломов костей нижних конечностей [3-5].

Разница в длине конечностей является достаточно частой проблемой пациентов с коксовертабальным синдромом. Под данным термином большая часть авторов имеют ввиду сложный дегенеративно-дистрофический процесс, на который оказывает влияние большое число патогенетических факторов и для которого характерен полиморфизм клинических проявлений, большинством авторов определяется, как «коксовертабальный синдром». Применение дополнительных методов рентгенографии для изучения параметров позвоночно-тазового баланса стало необходимым по мнению исследователей ввиду высокой актуальности и сложности проблемы [8].

Однако, при эндопротезировании тазобедренного сустава (ТБС) у таких пациентов избежать разницы длины конечностей удастся далеко не всегда. Более того, в ряде случаев такое хирургическое вмешательство может, наоборот, ухудшить «качество жизни» пациента по причине появления болевых синдромов в оперированной конечности и ограничении амплитуды движения сустава. Однако, несмотря на все спорные аспекты этой проблемы, на данный момент исследователи уделяют недостаточно внимания проблеме оптимизации коррекции длины оперируемой конечности. Все это определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования – оценить результаты хирургического лечения у пациентов с коксовертабальным синдромом и несоответствием в длине нижних конечностей.

Методика

На базе университетской клинической больницы №1 нами было проведено обследование пациентов, у которых был диагностирован коксовертабальный синдром. Диагноз выставлялся на основании результатов сбора жалоб (наличие боли как в ТБС, так и в пояснично-крестцовом отделе позвоночника) и анамнеза, клинического осмотра пациента в положении стоя и лежа; оценки походки, функции позвоночника и суставов, измерения длины нижних конечностей, а также рентгенографии позвоночника (в прямой и боковой проекциях), тазобедренных суставов (в прямой проекции), МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и тазобедренных суставов. Исследование проводилось в период с 2018 по 2022 г. В нем приняли участие 135 пациентов, из которых 57,7% составили мужчины и 42,3% – женщины. Средний возраст обследуемых составил $54,4 \pm 12,7$ лет. Средний срок изучения послеоперационных результатов составил 8-10 месяцев.

С целью получения результатов, пациенты проходили клинко-рентгенологическое обследование, включая измерение длины нижних конечностей. Этот параметр оценивался с помощью постуральной рентгенограммы в функциональном положении пациента (с весовой нагрузкой) и включением контрольной вертикали. Оценивалось расстояние от верхней передней ости подвздошной кости до медиальной лодыжки, с точностью до 0,1 см. В исследование включались только пациенты с разницей длины конечностей не менее 3 см.

Оценку результатов хирургического лечения пациентов проводили в среднем через 9 мес. после операции. Помимо повторной оценки длины конечностей, проводилась и функциональная оценка с помощью оценочной шкалы Harris для тазобедренного сустава (Harris Evaluation System of the Hip). За норму, соответствующую здоровому ТБС, принимали оценку 90-100 баллов. Интенсивность болевого синдрома и его влияние на функционирование пациента на том же сроке после операции оценивали с помощью шкалы Oswestry. Полученные результаты оценивались с помощью следующей градации: 0-20% – минимальное нарушение (пациент может осуществлять все виды жизнедеятельности); 21-40% – умеренное нарушение (пациент испытывает значительные боли и трудности при сидении, поднимании предметов и стоянии); 41-60% – тяжелое нарушение (у пациента боль становится основной проблемой, активность повседневной жизни у него затруднена); 61-80% – крайне тяжелое (боль ухудшает все аспекты жизни пациента); 81-100% – такие пациенты либо прикованы к постели, либо агравируют свои симптомы. Кроме того,

проводилась субъективная оценка результатов операции пациентами – им предлагалось оценить результаты с помощью терминов «хорошие», «удовлетворительные», «неудовлетворительные».

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ обработки статистических данных общественных наук версии 21 «IBM SPSS Statistics 21» (Statistical Product and Service Solutions – SPSS). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (%) значений. Количественные переменные представлены в виде средних арифметических величин (М) и квадратичного отклонения средних арифметических величин (SD). Для оценки достоверности различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни (в случае средних величин) и точный критерий Фишера (для относительных значений). Критический уровень значимости (α) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. При $p < 0,05$ различия считали значимыми.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты оценки коррекции длины конечности через 9 месяцев после операции были разделены на 3 варианта. В первом случае укороченность ноги сохранилась. Во втором случае длина конечности была восстановлена. Третий вариант – это увеличение укорочения нижней конечности (табл.1).

Таблица 1. Изменения длины конечности после операции

Группы	Вариант изменения длины конечности	Кол-во пациентов (абс/%)	Разница длины ног до операции (см)	Разница длины ног после операции (см)
1	Выравнивание	102 (75,56%)	$3,5 \pm 0,84$	0
2	Сохранение укорочения	23 (17,03%)	$4,72 \pm 0,76$	$2,3 \pm 0,46$
3	Увеличение укорочения	10 чел. (7,41%)	$4,17 \pm 0,82$	$4,67 \pm 0,6$

Как видим, полное восстановление состоялось у 75,5% пациентов, т.е. у абсолютного большинства пациентов выборки. У 17,03% пациентов укорочение нижней конечности сохранилось. Такая ситуация объясняется высоким риском имеющегося повреждения бедренного и седалищного нервов, наличием ригидности тканей и грубых послеоперационных рубцов. Третья группа пациентов характеризовалась увеличением разницы в длине конечностей. Доля таких пациентов в выборке составила 7,41%. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с сохранением укорочения и увеличением разницы в длине нижних конечностей исходная разница между конечностями была больше, чем в группе пациентов с выравниванием конечностей.

При опросе пациентов выборки было отмечено, что большинство из них (46,67%) оценили результаты операции как удовлетворительные, тогда как хорошими и неудовлетворительными их назвали по 26,67% пациентов (рис. 1).

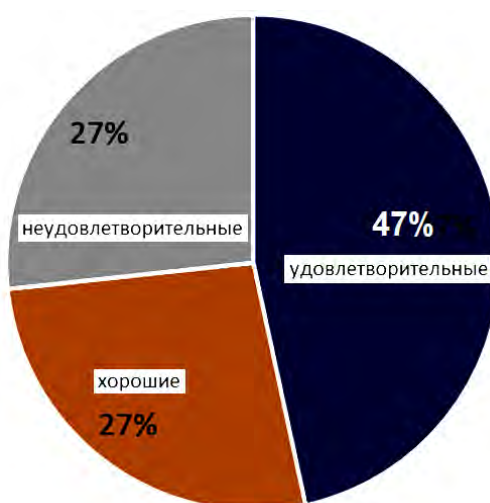


Рис. 1. Результаты субъективной оценки пациентами удовлетворенности хирургическими результатами

Соответственно, в целом, 73,34% прооперированных пациентов были удовлетворены результатами вмешательства на ТБС, что было достоверно больше доли пациентов, оставшихся не удовлетворенными ($p < 0,05$).

При дифференцированной оценке результатов опроса в группах пациентов с различными исходами хирургического вмешательства были получены результаты, отраженные на рис. 2.

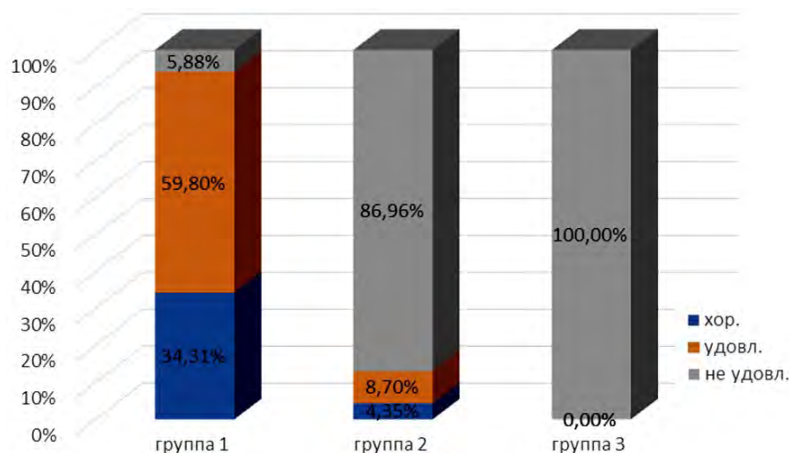


Рис. 2. Распределение пациентов в группах исследования в соответствии с удовлетворенностью результатами операции

Данные диаграммы свидетельствуют о том, что в группе 1 (с выравниванием конечностей) подавляющее большинство составили пациенты, которые были удовлетворены результатами операции. Достоверно меньшую долю составили лица, которые расценили результаты как хорошие, а 5,88% (т.е. достоверное меньшинство) – пациенты, не удовлетворенные результатами. В группе 2 подавляющее большинство пациентов (86,96%) остались не удовлетворены результатами вмешательства, а хорошие и удовлетворительные оценки отмечались лишь в единичных случаях. Это вполне закономерно, учитывая, что у пациентов этой группы разница в длине конечностей, хотя и сократилась, но осталась. И, наконец, в третьей группе, все пациенты были не удовлетворены полученными результатами, поскольку разница в длине конечностей даже увеличилась.

Оценка функциональных результатов операции по шкале Harris выявила, что средний балл в выборке составил 69 ± 13 балла, что достоверно ниже нормы ($p < 0,05$). Однако, при дифференцированном анализе показателей по шкале в группах пациентов с разными результатами операции были выявлены значимые различия (рис. 3).

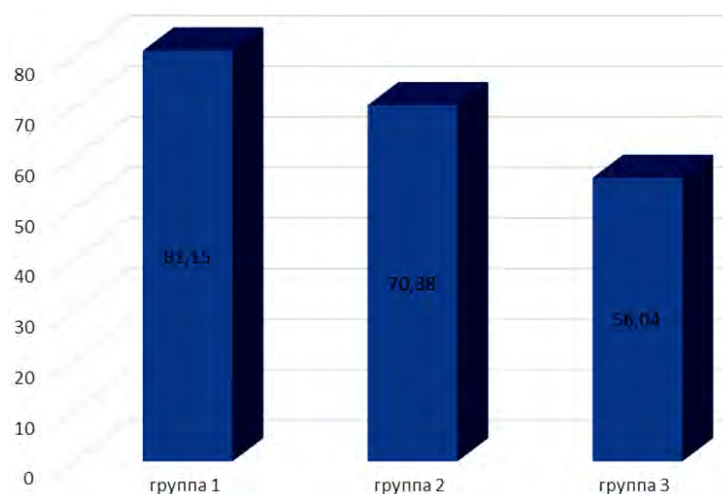


Рис. 3. Оценка функциональных результатов хирургического вмешательства по шкале Harris в группах исследования

Из данных диаграммы следует, что в группе 1 результаты по шкале Harris были максимальными, а в группе 3 – минимальными. При этом различия между группами по данному показателю были достоверными ($p < 0,05$).

Оценка результатов операции с помощью шкалы Oswestry выявила, что в среднем в выборке этот показатель составил $21,32 \pm 7,3\%$, что свидетельствует о сохранении умеренных нарушений. При этом результаты в группах исследования довольно сильно различались (рис. 4).

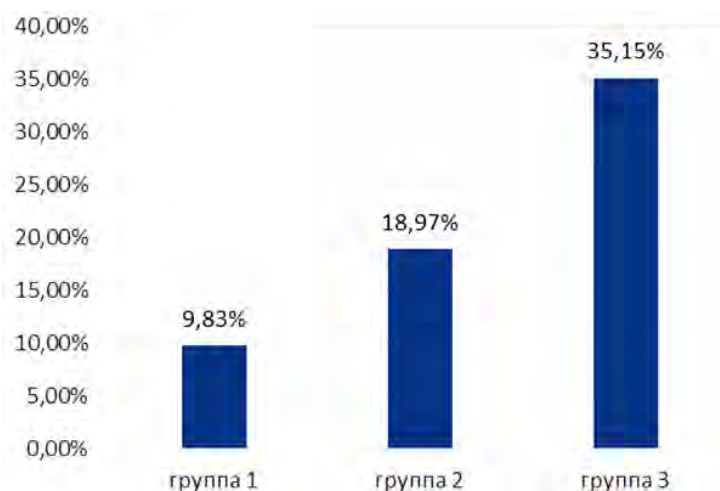


Рис. 4. Оценка результатов хирургического вмешательства по шкале Oswestry в группах исследования

Данные, представленные на диаграмме, свидетельствуют о том, что показатель по шкале в первой группе соответствовал минимальным нарушениям. Соответственно, пациенты этой группы были удовлетворены результатами операции, поскольку могли осуществлять все виды жизнедеятельности. В группе 2 средний показатель находился на границе между минимальными и умеренными нарушениями. Пациенты испытывали ограничения в определенных видах деятельности из-за болевых ощущений, что снижало их удовлетворенность результатами операции. В группе пациентов, не удовлетворенных результатами вмешательства, показатель по шкале Oswestry был самым высоким и соответствовал наличию умеренных нарушений и затруднениям в повседневной активности. Следует отметить, что различия по данному показателю между группами исследования достигали уровня статистической достоверности.

На следующем этапе исследования было проведено детальное клиническое обследование каждого из пациентов, которые посчитали результаты неудовлетворительными с целью выявления предпосылок к таким результатам. В итоге было получено следующие данные (рис. 5).

Исходя из полученных данных, у 3,3% пациентов была диагностическая ошибка. В остальных случаях имели место разные патологии, в частности, декомпенсация дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника (ДДЗП) при его ригидной деформации, декомпенсация ДДЗП при гипермобильности позвоночно-двигательных сегментов, удлинение нижней конечности у лиц с ригидной деформацией позвоночника и пр.

Заключение

Таким образом, результаты исследования, проведенного на пациентах с коксо-вертебральным синдромом, показали, что итоги операции разделились на 3 варианта. В первом случае коррекция длины конечности была эффективной, во втором случае разница, хотя и сократилась, но осталась, а в третьем случае стала даже больше. В итоге, большинство пациентов второй и третьей групп оценили результаты вмешательства как неудовлетворительные, поскольку у них сохранялись ограничения физической активности и болевой синдром.

Причина такой ситуации заключается во влиянии ряда факторов, которые были установлены после проведения тщательного клинического обследования пациентов с неудовлетворительными

результатами. Среди основных причин – это изначально существенная разница в длине конечностей, наличие патологий позвоночника и ДДЗП, а также диагностические ошибки.



Рис. 5. Причины неудовлетворительных результатов

Литература (references)

1. Денисов А.О. Коксо-вертебральный синдром и его значение при эндопротезировании тазобедренного сустава (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2012. – №2. – С. 121-127. [Denisov A.O. *Travmatologija i ortopedija Rossii*. Traumatology and orthopedics of Russia. – 2012. – N2. – P. 121-127. (in Russian)]
2. Каргальцев А.А. Коксовертебральный синдром // Opinion Leader. – 2019. – №8(26). – С. 58-62. [Kargal'cev A.A. Opinion Leader. – 2019. – N8(26). – P. 58-62. (in Russian)]
3. Каргальцев А.А. Результаты обследования и лечения пациентов с коксовертебральным синдромом // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2023. – №4(54). – С. 36-42. [Kargal'cev A.A.. *Kafedra travmatologii i ortopedii*. Department of Traumatology and Orthopedics. – 2023. – N4(54). – P. 36-42. (in Russian)]
4. Кудяшев А.Л. Результаты хирургического лечения пациентов с коксовертебральным синдромом: апробация алгоритма рациональной хирургической тактики // Хирургия позвоночника. – 2018. – Т.15, №1. – С. 55-64. [Kudjashev A.L. *Hirurgija pozvonohnika*. Spinal Surgery. – 2018. – V.15, N1. – P. 55-64. (in Russian)]
5. Пирожкова Т.А. Коксовертебральный (hip-spine) синдром у пациентов с дегенеративными заболеваниями тазобедренных суставов и позвоночника // Медико-социальные проблемы инвалидности. – 2023. – №3. – С. 113-119. [Pirozhkova T.A. *Mediko-social'nye problemy invalidnosti*. Medical and social problems of disability. – 2023. – N3. – P. 113-119. (in Russian)]
6. D'Amico M. Leg length discrepancy in scoliotic patients // Studies in Health Technology and Informatics. – 2012. – N176. – P. 146-150.
7. Kendall J.C., Bird A.R., Azari M.F. Foot posture, leg length discrepancy and low back pain--their relationship and clinical management using foot orthoses- -an overview // Foot (Edinb). – 2014. – N2. – P. 75-80.
8. Laird R.A., J. Gilbert, P. Kent, J.L. Keating Comparing lumbo-pelvic kinematics in people with and without back pain: a systematic review and meta-analysis // BMC Musculoskeletal Disorders – 2014. – V.10, N15. – P. 229.
9. Swaminathan V., M. Cartwright-Terry, J.D. Moorehead et al. The effect of leg length discrepancy upon load distribution in the static phase (standing) // Gait Posture. – 2014. – V.40, N4. – P. 561-563.
10. Tanaka S., Matsumoto S., Fujii K., Tamari K. et al. Factors related to low back pain in patients with hip osteoarthritis // Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation. – 2015. – V.28, N2. – P. 9-14.

Информация об авторах

Рукин Ярослав Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, врач травматолог-ортопед, травматолого-ортопедическое отделение, УКБ №1 ПМГМУ им. И.М. Сеченова. E-mail: yar.rukin@gmail.com

Богданов Максим Михайлович – врач травматолог-ортопед, травматолого-ортопедическое отделение, УКБ №1 ПМГМУ им. И.М. Сеченова. E-mail: Maksim-bogdanov@mail.ru

Торибьо Иностраса Александр Юри – аспирант травматолого-ортопедическое отделение, УКБ №1 ПМГМУ им. И.М. Сеченова. E-mail: alexander.toribio@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.12.2024

Принята к печати 20.03.2025

УДК 617.553

3.1.9 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.14 EDN: KBWSMI

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ ПРИ ПАНКРЕОНЕКРОЗЕ

© Ларичев А.Б., Рябов М.М., Демешко Н.В., Смирнова А.В., Слободская Н.А.

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

Цель. Изучение динамики показателей микроциркуляции крови при различных формах панкреонекроза.

Методика. Проведена лазерная доплеровская флоуметрия на предплечье и передней брюшной стенке в проекционной области поджелудочной железы. В исследовании приняли участие 58 пациентов с абортным вариантом заболевания и 47 – с осложненным. Исследования проводились на 1, 7 и 14 сутки лечения при помощи портативного анализатора ЛАЗМА ПФ. Оценивали показатель микроциркуляции крови, уровень нутритивного кровотока и амплитуды активных и пассивных факторов контроля микроциркуляции, а также показатель шунтирования.

Результаты. При отечном панкреатите на 1 сутки показатель микроциркуляции крови на предплечье снижался по сравнению с нормой ($4,33 \pm 0,78$ пф.ед. и $5,19 \pm 0,78$ пф.ед. соответственно, $p=0,037$). При панкреонекрозе это значение уменьшалось до $3,58 \pm 0,22$ пф.ед. Уровень нутритивного кровотока на предплечье снижался почти вдвое как в группе с абортным, так и осложненным течением панкреонекроза ($p=0,021$ и $p=0,007$ соответственно). На передней брюшной стенке у пациентов с панкреонекрозом было обнаружено достоверное снижение общего и нутритивного кровотока ($p=0,008$ и $p=0,04$ соответственно). На 7 сутки показатель микроциркуляции крови возрастал до $4,34 \pm 1,69$ пф.ед. при отечном панкреатите и $4,44 \pm 0,64$ пф.ед. при панкреонекрозе. Через 14 суток при панкреонекрозе на предплечье отмечен рост показателей микроциркуляции крови и нутритивного кровотока (на $1,26$ пф.ед. и $0,34$ пф.ед. соответственно). На передней брюшной стенке наблюдался рост уровня базального кровотока (на $1,19$ пф.ед.), а его нутритивная составляющая продолжала снижаться (с $2,18 \pm 0,3$ пф.ед. до $2,05 \pm 0,35$ пф.ед., $p>0,05$).

Заключение. При деструктивном варианте заболевания капиллярная перфузия тканей нарушается более стойко и может сохраняться до двух недель даже при проводимой посиндромной терапии и стабилизации центральной гемодинамики.

Ключевые слова: панкреонекроз, лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция крови, поджелудочная железа, перфузия тканей

DISORDERS IN THE MICROCIRCULATION SYSTEM IN PANCREATIC NECROSIS

Larichev A.B., Ryabov M.M., Demeshko N.V., Smirnova A.V., Slobodskaya N.A.

*Yaroslavl State Medical University, 5, Revolyucionnaya St., 150000, Yaroslavl, Russia**Abstract*

Objective. Study of the dynamics of blood microcirculation indicators in various forms of pancreatic necrosis.

Methods. Laser Doppler flowmetry was performed on the forearm and anterior abdominal wall in the projection region of the pancreas. The study involved 58 patients with an abortive variant of the disease and 47 with a complicated one. The studies were conducted on days 1, 7 and 14 of treatment using a portable LAPMA PF analyzer. Blood microcirculation index, level of nutritive blood flow and amplitudes of active and passive microcirculation control factors, as well as shunt index were evaluated.

Results. With edematous pancreatitis on day 1, the blood microcirculation on the forearm decreased compared to the norm (4.33 ± 0.78 pf.u. and 5.19 ± 0.78 pf.u. $p = 0.037$, respectively). In pancreatic necrosis, this value decreased to 3.58 ± 0.22 pf.u. The level of nutritional blood flow on the forearm decreased by almost half in both the group with abortive and complicated pancreatic necrosis ($p = 0.021$ and $p = 0.007$, respectively). A significant decrease in total and nutritional blood flow was found on the anterior abdominal wall in patients with pancreatic necrosis ($p = 0.008$ and $p = 0.04$, respectively). On day 7, the blood microcirculation index increased to 4.34 ± 1.69 pf.u. with edematous pancreatitis and

4.44±0.64 pf in pancreatic necrosis. After 14 days, pancreatic necrosis on the forearm showed an increase in blood microcirculation and nutritional blood flow (by 1.26 pf.u. and 0.34 pf.un. respectively). Basal blood flow increased on the anterior abdominal wall (by 1.19 pf.u.), and its nutritional component continued to decrease (from 2.18±0.3 pf.u. up to 2.05±0.35 pf.u., $p>0.05$).

Conclusion. With a destructive version of the disease, capillary perfusion of tissues is more stable and can persist for up to two weeks, even with syndromic therapy and stabilization of central hemodynamics.

Keywords: pancreatic necrosis, laser Doppler flowmetry, blood microcirculation, pancreas, tissue perfusion

Введение

Заболевание, называемое острым панкреатитом, вызывается активацией пищеварительных ферментов внутри протоков органа, что приводит к аутоагрессии по отношению к ткани поджелудочной железы с последующим развитием асептического воспаления и некроза панкреатоцитов. Дистрофические изменения паренхимы и стромы железы могут сопровождаться формированием вторичной гнойной инфекции [3].

Острый панкреатит может проявляться в двух формах – отечной и некротической. Острый отечный панкреатит (он же абортивный панкреонекроз), который составляет 80-85% случаев, характеризуется менее тяжелым течением, в то время как некротический панкреатит (15-20% случаев) может иметь более серьезные последствия [7]. При панкреонекрозе системные осложнения наблюдаются у 50% пациентов [5]. Несмотря на развитие современных методов лечения, смертность от острого панкреатита остается высокой и может достигать 37% среди всех форм заболевания, а при панкреонекрозе – 80% [6].

Лечебная тактика при остром панкреатите и панкреонекрозе остается предметом дискуссии в медицинском сообществе [8-10]. Поэтому важно обратить внимание на особенности их патогенеза, так как это поможет принимать правильные клинические решения. При панкреонекрозе продукты клеточного распада, медиаторы воспаления и недоокисленные продукты метаболизма попадают в кровь [2]. Это приводит к нарушению гомеостаза из-за нарастающей гипоксии, ацидоза и энергодифицита. Дилатация микрососудов и увеличение проницаемости их стенок на системном уровне усиливают гиповолемию. Одновременно с этим сократительная активность миокарда снижается, что приводит к развитию шока [5]. В сосудистой стадии обсуждаемого неспецифического процесса активность симпатно-адреналовой системы увеличивается, действуя на артериоларные оболочки. Поэтому исследование микроциркуляции крови у пациентов с абортивными и деструктивными формами панкреонекроза становится все актуальнее.

Целью исследования явилось изучение основных направлений микроциркуляторных нарушений при абортивной и осложненных формах панкреонекроза в сравнительном аспекте.

Методика

Проведено исследование на 105 пациентах, которые поступили в хирургическое отделение КБ им. Н.А. Семашко г. Ярославля с диагнозом острый панкреатит. Первая группа состояла из 58 человек с абортивной формой панкреонекроза (отечный панкреатит), вторая – из 47 пациентов с деструктивными формами воспаления поджелудочной железы. В обеих группах преобладали мужчины – 39 (67,2%) и 32 (68,1%) соответственно. Средний возраст обследованных составил 53,83±16,13 лет и 54,2±18,3 лет соответственно. Контрольную группу составили 52 условно здоровых добровольца, которые не отличались от двух ранее описанных групп по возрастному и половому параметрам. Все участники исследования дали информированное согласие на участие в нем.

Основу исследования составила методика лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью портативного аппарата ЛАЗМА ПФ (НПП «ЛАЗМА», РФ). Микроциркуляцию крови оценивали на коже передней поверхности средней трети левого предплечья (зона Захарьина-Геда для сердца) и в околопупочной области (зона Захарьина-Геда для поджелудочной железы). Изучали критерии микроциркуляции крови, включая показатель микроциркуляции крови, его стандартное отклонение и коэффициент вариации, нормированные амплитуды активных (эндотелиального,

нейрогенного, миогенного) и пассивных (дыхательного, сердечного) факторов контроля микроциркуляции крови, а также показатель шунтирования. Нормированную амплитуду колебаний рассчитывали по формуле: $Аном = Amax/\sigma$. Общая величина показателя шунтирования (ПШ) вычисляли по формуле: $ПШ = ПШ1 + ПШ2$. Все исследования проводили в первую половину дня при температуре в помещении 21-24°C в положении обследуемого лежа на спине после 30 минутного покоя. За полчаса до исследования были исключены прием пищи и курение. Перед проведением обследования оценивали интенсивность абдоминального болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Также при поступлении выполняли забор крови из кубитальной вены на биохимический анализ и для исследования показателей коагулограммы.

Из 105 пациентов, 61 (58,1%) поступили в клинику с алкогольным панкреатитом, 26 (24,8%) – билиарной формой болезни, 18 (17,1%) – с алиментарной. При абортном панкреонекрозе исследования проводились на 1 и 7 сутки лечения в стационаре. При деструктивных формах заболевания был добавлен третий этап измерения – на 14 сутки после госпитализации.

Для статистической обработки данных использовалась программа STATISTICA 10. Для оценки нормальности распределения применяли критерий Шапиро-Уилка. Сравнение выборок по двум независимым показателям проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При сопоставлении результатов биохимического исследования крови на этапе поступления в стационар у пациентов анализируемых групп выявлены статистически значимые различия в уровнях амилазы крови и диастазы мочи: при жировом и геморрагическом панкреонекрозе они были в пять раз больше, чем при абортном варианте заболевания. Активность воспаления при осложненном его течении в ткани поджелудочной железы подтверждалась высоким уровнем С-реактивного белка – $210,5 \pm 76,4$ мг/л, что превышало аналог для отечного панкреатита более, чем в 35 раз. Двукратное преобладание концентрации в сыворотке крови отмечено для щелочной фосфатазы и аспаратаминотрансферазы у пациентов с деструктивным процессом по сравнению с больными, у которых таковой отсутствовал. Достоверные различия между анализируемыми группами зарегистрированы в уровнях аланинаминотрансферазы и мочевины ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1. Результаты лабораторных исследований пациентов при поступлении в клинику

Патология	диастаза мочи, ед/л	лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	СОЭ, мм/ч	амилаза крови, ед/л	СРБ, мг/л	ЩФ, ед/л	АСТ, ед/л	АЛТ, ед/л	креатинин, ммоль/л	мочевина, ммоль/л
Панкреатит	$451,6 \pm 151,8$	$9,4 \pm 4,5$	$21,4 \pm 8,8$	$317,8 \pm 137,3$	$5,9 \pm 1,1$	$226,6 \pm 74,9$	$36,7 \pm 12,3$	$31,4 \pm 12,4$	$90,6 \pm 20,7$	$5,5 \pm 1,5$
Панкреонекроз	$2204,6 \pm 106,6$	$12,9 \pm 5,6$	$29,0 \pm 13,1$	$1494,0 \pm 807,4$	$210,5 \pm 76,4$	$503,9 \pm 239,1$	$82,2 \pm 27,8$	$147,2 \pm 78,4$	$109,5 \pm 31,8$	$12,5 \pm 5,6$

При анализе стартовых показателей коагулограммы обнаружено, что они были сходными при всех вариантах воспаления поджелудочной железы (табл. 2). Это позволило исключить влияние патологии системы гемостаза на состояние микроциркуляции крови, а также свидетельствовало об отсутствии у пациентов с панкреонекрозом повышенной склонности к тромбообразованию, несмотря на неблагоприятные изменения биохимических параметров.

Таблица 2. Сравнительные особенности показателей коагулограммы у пациентов анализируемых групп

Патология	протромбиновое время, с	МНО, отн.ед.	ПТИ, %	АЧТВ, с	фибриноген, г/л
Панкреатит	$11,7 \pm 1,5$	$0,92 \pm 0,08$	$106,7 \pm 8,4$	$25,3 \pm 4,2$	$3,1 \pm 0,9$
Панкреонекроз	$12,5 \pm 1,3$	$0,99 \pm 0,10$	$101,4 \pm 8,5$	$24,1 \pm 2,1$	$4,7 \pm 2,3$

В ходе исследования было обнаружено, что при остром отечном панкреатите на момент поступления в стационар показатель микроциркуляции крови на предплечье снижался по сравнению с нормой ($4,33 \pm 0,78$ пф.ед. и $5,19 \pm 0,78$ пф.ед. соответственно, $p = 0,037$). При

панкреонекрозе это значение уменьшалось еще больше – до $3,58 \pm 0,22$ пф.ед. Однако между группами сравнения статистически значимых различий не было выявлено ($p=0,61$).

Интересными оказались результаты изучения других показателей, связанных с модуляцией кровотока и функционированием регуляторных систем микроциркуляторного русла. В частности, на первом этапе исследования значения среднего квадратического отклонения (СКО) и коэффициента вариации не отличались друг от друга и от нормы в обеих группах ($p>0,05$) (рис. 1).

В ходе исследования было обнаружено, что на первом этапе уровень нутритивного кровотока на предплечье снижался почти вдвое как в группе с абортным, так и осложненным течением панкреонекроза ($p=0,021$ и $p=0,007$ соответственно).

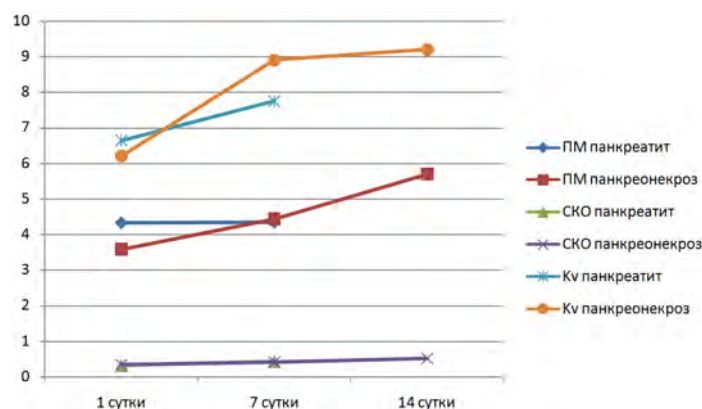


Рис. 1. Динамика показателей ЛДФ на предплечье. ПМ – показатель микроциркуляции в пф.ед., СКО – среднее квадратическое отклонение в пф.ед., Kv – коэффициент вариации в %

При отечном панкреатите наблюдалось достоверное уменьшение нормированной амплитуды осцилляций кровотока только в нейрогенном диапазоне ($p=0,034$). В то же время, при жировом и геморрагическом вариантах деструкции поджелудочной железы амплитуды уменьшались в два раза не только в нейрогенном диапазоне, но и в эндотелиальном и миогенном, а также в части спектра, характеризующей воздействие пульсовой волны. Клинически это можно объяснить более выраженными гемодинамическими расстройствами в первой фазе деструктивного панкреатита. Они проявляются как на центральном уровне, так и в системе микроциркуляции крови (рис. 2). Показатель шунтирования имел тенденцию к незначительному росту в обеих группах больных ($p>0,05$).



Рис. 2. Спектры амплитуд факторов контроля микроциркуляции крови на предплечье при поступлении. По горизонтальной оси на графиках отмечена частота колебаний, по вертикальной – их амплитуда в перфузионных единицах; красным цветом обозначен диапазон эндотелиальных колебаний, зеленым – нейрогенных, синим – миогенных, фиолетовым – дыхательных, желтым – сердечных

При анализе результатов ЛДФ в момент госпитализации на передней брюшной стенке у пациентов с панкреонекрозом было обнаружено достоверное уменьшение как общего, так и нутритивного кровотока ($p=0,008$ и $p=0,04$ соответственно). Амплитуда эндотелиальных осцилляций уменьшилась более, чем в два раза, а миогенных – в полтора.

В группе больных отечным панкреатитом динамика показателя микроциркуляции крови и его нутритивной, составляющей в околопупочной области, была сходной. Статистически значимые отрицательные изменения зафиксированы для амплитуд всех активных факторов контроля тканевой перфузии. Однако отмечен достоверный рост амплитуды осцилляций в дыхательном диапазоне (табл. 2). Это, вероятно, связано с большим объемом двигательной активности у пациентов с отечным панкреатитом, так как у них меньше выражен абдоминальный болевой синдром по сравнению с больными панкреонекрозом. Это подтверждается сравнением результатов измерения интенсивности боли по ВАШ – $8,0 \pm 0,82$ и $9,56 \pm 0,62$ соответственно ($p=0,0007$).

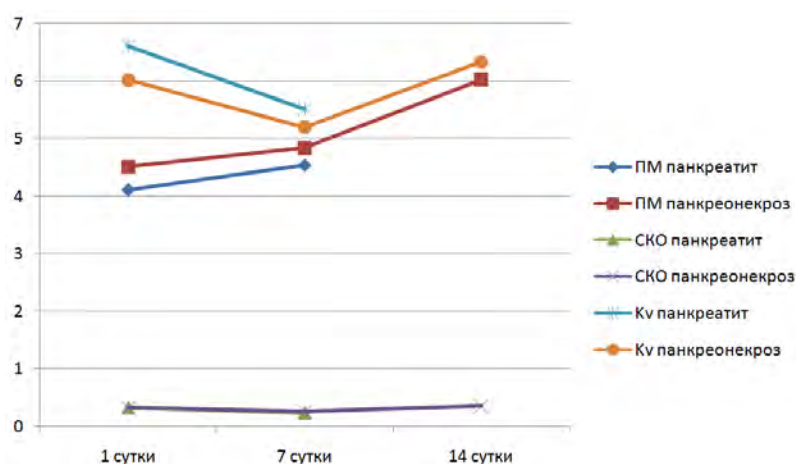


Рис. 3. Динамика показателей ЛДФ на передней брюшной стенке, где ПМ – показатель микроциркуляции в пф.ед., СКО – среднее квадратическое отклонение в пф.ед., Kv – коэффициент вариации в %

Спустя неделю лечения в стационаре у пациентов с отечной формой панкреатита на предплечье была выявлена положительная динамика нутритивного кровотока ($1,92 \pm 0,09$ пф.ед. при исходных $1,45 \pm 0,31$ пф.ед.), а также амплитуд его колебаний в эндотелиальном и нейрогенном диапазонах ($p=0,034$, $p=0,04$ и $p=0,04$ соответственно). Показатель шунтирования уменьшился, но его динамика была вероятностного характера ($p=0,9$). При деструктивных вариантах панкреатита наблюдалась сходная динамика указанных величин, дополненная ростом амплитуд осцилляций в миогенной и сердечной частях спектра. Показатель шунтирования у этих пациентов не изменялся по сравнению с предыдущим этапом исследования ($1,12 \pm 0,11$ отн.ед. и $1,16 \pm 0,47$ отн.ед. соответственно).

Показатель микроциркуляции крови возрастал в обеих группах больных и находился на сходном уровне ($4,34 \pm 1,69$ пф.ед. при отечном панкреатите и $4,44 \pm 0,64$ пф.ед. при панкреонекрозе). Амплитуда флаксометрий (величина СКО) практически не имела динамики в обеих группах за первые семь дней нахождения в стационаре. Рост с $6,20 \pm 1,37\%$ до $8,90 \pm 1,49\%$ зарегистрирован для коэффициента вариации у пациентов с осложненным панкреонекрозом, но с точки зрения статистики он имел характер тенденции ($p>0,05$). В группе больных с абортивным вариантом воспаления поджелудочной железы разница в уровнях описанного коэффициента была менее заметной и составила $1,11\%$ (рис. 1).

На 2 этапе исследования у больных с отечным панкреатитом на передней брюшной стенке показатели базального и нутритивного кровотока возрастали, но недостоверно ($p>0,05$). Спектральный анализ нормированных амплитуд не выявил динамики изучаемых параметров. У пациентов с деструктивной формой заболевания показатель микроциркуляции крови в околопупочной области уже не отличался от нормы ($4,84 \pm 0,67$ пф.ед. и $5,53 \pm 0,63$ пф.ед. соответственно, $p>0,05$), но нутритивный кровоток оставался на низком уровне ($2,18 \pm 0,3$ пф.ед.).

Амплитуды эндотелиальных и сердечных колебаний возросли по сравнению с 1 этапом исследования ($p=0,01$ и $p=0,003$ соответственно), что, вероятно, связано с проведенной инфузионной терапией. Показатель шунтирования также вернулся к норме.

Через 14 суток после госпитализации по поводу панкреонекроза на предплечье отмечен рост показателей микроциркуляции крови и нутритивного кровотока (на 1,26 пф.ед. и 0,34 пф.ед. соответственно). Однако достоверным он был лишь для первого из них ($p=0,04$). СКО и коэффициент вариации оказались значительно выше нормы ($0,51\pm 0,17$ пф.ед. и $9,20\pm 2,02\%$ соответственно, в обоих случаях $p<0,05$). Однако такого роста, как на первой неделе лечения, коэффициент вариации уже не испытывал (рис. 1). Амплитуды пассивных факторов контроля микроциркуляции крови значительно уменьшились ($p=0,02$ для обоих факторов). На передней брюшной стенке у этих больных наблюдался незначительный рост уровня базального кровотока (на 1,19 пф.ед.), а его нутритивная составляющая продолжала снижаться (с $2,18\pm 0,3$ пф.ед. до $2,05\pm 0,35$ пф.ед., $p>0,05$). Это, вероятно, связано с формированием гнойного очага в забрюшинном пространстве. Вызвало интерес изменение направленности динамики коэффициента вариации: после снижения на первой неделе лечения он возрос на 1,13% и на 14 день лечения в стационаре уже практически не отличался от нормы ($6,33\pm 1,98\%$ и $6,61\pm 1,39\%$ соответственно). Амплитуды колебаний кровотока в диапазоне активных факторов его контроля были стабильны, в кардиальной части спектра зафиксирована отрицательная динамика ($p=0,02$).

Динамика основных показателей микроциркуляции крови в целом укладывается в закономерности патогенетических предпосылок острой воспалительной патологии поджелудочной железы. Она не находит различий с работами ряда авторов, которые публиковали результаты ЛДФ при urgentных заболеваниях хирургического профиля [1]. Возрастающая динамика коэффициента вариации показателя микроциркуляции крови на передней брюшной стенке в течение второй недели лечения панкреонекроза может быть объяснена особенностями усиленной доставки антибактериальных, противовоспалительных и антиферментных препаратов в ткани забрюшинного пространства, обусловленной гиперемией в очаге воспаления. По аналогии с гнойной раной она создает в поджелудочной железе и окружающей клетчатке область с повышенным кровенаполнением в том числе микроциркуляторных единиц (учитывая купированные к этому моменту расстройства центральной гемодинамики), что позволяет рассчитывать на своевременную работу механизмов отграничения очага деструкции и благоприятный исход заболевания [4].

Вывод

Микроциркуляция крови оказывается под угрозой при abortивном и осложненном вариантах панкреонекроза. Уменьшение показателя микроциркуляции кровотока и нутритивной его составляющей наблюдается в различных анатомических областях. При деструктивном варианте заболевания капиллярная перфузия тканей нарушается более стойко и может сохраняться до двух недель, даже при проводимой посиндромной терапии и стабилизации центральной гемодинамики.

Литература (references)

1. Валиахмедова К.В., Алексеев А.М., Баранов А.И. и др. Изменение микроциркуляции кожи на передней брюшной стенке больных с острой хирургической патологией // Медицина в Кузбассе. – 2019. – Т.18, №1. – С. 47-50. [Valiahmedova K.V., Alekseev A.M., Baranov A.I. i dr. *Medicina v Kuzbasse. Medicine in Kuzbass*. – 2019. – V.18, N1. – P. 47-50. (in Russian)]
2. Власов А.П., Анашкин С.Г., Власова Т.И. и др. Синдром системного воспалительного ответа при панкреонекрозе: триггерные агенты, органые повреждения // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – №4. – С. 21-28. [Vlasov A.P., Anashkin S.G., Vlasova T.I. i dr. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.. Pirogov Russian Journal of Surgery*. – 2021. – N4. – P. 21-28. (in Russian)]
3. Ивануса С.Я., Иванов А.М., Лазуткин М.В., Чеботарь А.В. Перспективные возможности современной лабораторной диагностики инфекционных осложнений острого панкреатита (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – Т.64, №3. – С. 145-152. [Ivanusa S.Ja., Ivanov A.M., Lazutkin M.V., Chebotar' A.V. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. Clinical laboratory diagnostics*. – 2019. – V.64, N3. – P. 145-152 (in Russian)]
4. Ларичев А.Б., Бабаджанян А.Р., Фомин А.Н. и др. Клинико-фармакокинетические параллели периперационной антибиотикопрофилактики в абдоминальной хирургии // Российский медицинский

- журнал. – 2018. – Т.24, №2. – С. 73-77. [Larichev A.B., Babadzhanyan A.R., Fomin A.N. i dr. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*. Russian Medical Journal. – 2018. – V.24, N2. – P. 73-77. (in Russian)]
5. Савин Д.В., Демин Д.Б., Железнов Л.М. Острый тяжелый панкреатит как хирургическая проблема на современном этапе // Медицинская наука и образование Урала. – 2022. – Т.23, №109. – С. 132-135. [Savin D.V., Demin D.B., Zheleznov L.M. *Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala*. Medical science and education of the Urals. – 2022. – V.23, N109. – P. 132-135. (in Russian)]
 6. Фирсова В.Г., Паршиков В.В., Кукош М.В., Горский В.А. Хирургическое лечение больных острым панкреатитом // Анналы хирургической гепатологии. – 2022. – Т.27, №1. – С. 72-79. [Firsova V.G., Parshikov V.V., Kukosh M.V., Gorskiy V.A. *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. Annals of Surgical Hepatology. – 2022. – V.27, N1. – P. 72-79. (in Russian)]
 7. Heckler M., Hackert T., Hu K. et al. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment // *Langenbeck's archives of surgery*. – 2021. – V.406, N3. – P. 521-535.
 8. Hedegger K., Stumpf F., Blum H. et al. The protective effect of betacellulin against acute pancreatitis is ERBB4 dependent // *Journal of Gastroenterology*. – 2020. – V.55, N3. – P. 317-329.
 9. Imam Z., Simons-Linares C.R., Chahal P. Infectious causes of acute pancreatitis: a systematic review // *Pancreatology*. – 2020. – V.20, N7. – P. 1312-1322.
 10. Mal P., Fareed G., Seerani N.L. et al. Acute Renal Injury in patient with Severe Acute Pancreatitis // *Pakistan Journal of Medical Health Sciences*. – 2022. – V.16, N5. – P. 26-27.

Информация об авторах

Ларичев Андрей Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: larich-ab@mail.ru

Рябов Михаил Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mihail_ryabov@mail.ru

Демешко Наталья Викторовна – преподаватель кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: natali2208@yandex.ru

Смирнова Анна Владимировна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры химии с курсом фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, проректор по образовательной деятельности и цифровой трансформации ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: umo@usmu.ru

Слободская Наталья Алексеевна – аспирант кафедры химии с курсом фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: natascha96@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 28.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

УДК 616.37-002

3.1.9 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.15 EDN: KLGFSZ

СИСТЕМАТИЗАЦИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА© Лукашев А.Д.¹, Курочкин С.В.², Малков И.С.³¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Российская Федерация, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, корпус 1²Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова, Российская Федерация, 420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54³Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36*Резюме*

Цель. Систематизировать осложнения острого панкреатита и оценить степень их распространённости, основываясь на анализе данных литературы и оценке КТ-изображений.

Методика. На первом этапе работы использовались данные мировой литературы. На втором этапе изучены медицинские карты стационарного больного (МКСБ) 923 пациентов с направительным диагнозом – острый панкреатит (ОП) за 2023 г. Из них 472 – с установленным диагнозом острый панкреатит. В исследование включены 88 пациентов, которые соответствовали критериям включения: 1) Клиническая картина острого панкреатита; 2) Трёхкратное превышение верхнего предела нормы показателей амилазы или липазы; 3) Данные компьютерной томографии брюшной полости с внутривенным контрастным усилением с наличием КТ-признаков острого панкреатита и его осложнений. КТ проводилась не ранее 72 ч. от начала клинической картины острого панкреатита.

Результаты. На первом этапе было выделено 11 групп осложнений ОП в зависимости от локализации. На втором этапе при анализе КТ-изображений в нашей работе наиболее распространены осложнения группы А (панкреатические), которые составили 55,1% от общего количества осложнений. На втором месте по распространённости идут легочные (группа С) осложнения (37%). Наименьшую распространённость имели сосудистая (группа В) (6,2%) и гастроинтерстициальные (группа D) (1,5%).

Заключение. Систематизированная таблица осложнений ОП наглядно демонстрирует полисистемность его осложнений, позволяет врачам клинического и диагностического профиля лучше понять всю разносторонность ОП, упрощает статистическую обработку данных, расширяет знания об осложнениях данного заболевания. Главенствующую роль среди всего многообразия данных осложнений играет проблема панкреатогенных синдромов, каждый синдром можно конкретизировать характерными осложнениями, что представляет важную практическую значимость для лечащих врачей.

Ключевые слова: острый панкреатит; осложнения; компьютерная томография; систематизация

SYSTEMATIZATION OF COMPLICATIONS OF ACUTE PANCREATITIS

Lukashev A.D.¹, Kurochkin S.V.², Malkov I.S.³¹Kazan (Volga Region) Federal University, building 1, 18, Kremlevskaya St., 420008, Kazan, Russia²City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov", 54, Marshala Chuikova St., 420103, Kazan, Russia³KGMA – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Postgraduate Education RMANPO, 36, Butlerova St., 420012, Kazan, Russia*Abstract*

Objective. To systematize complications of acute pancreatitis and assess their prevalence based on the analysis of literature data and evaluation of CT images.

Methods. At the first stage of the work, data from the world literature were used. At the second stage, medical records of 923 inpatients with a referral diagnosis of acute pancreatitis (AP) for 2023 were studied. Of these, 472 were with an established diagnosis of acute pancreatitis. Eighty-eight patients were included in the study who fulfilled the inclusion criteria: 1) Clinical picture of acute pancreatitis; 2) Three

times exceeding the upper limit of normal values of amylase or lipase; 3) Abdominal CT scan with intravenous contrast enhancement with CT signs of acute pancreatitis and its complications. CT scan was performed not earlier than 72 hours from the onset of clinical picture of acute pancreatitis.

Results. At the first stage, 11 groups of AP complications were identified depending on localization. At the second stage, when analyzing CT images in our work, group A (pancreatic) complications were the most common, accounting for 55.1% of the total number of complications. The second most common were pulmonary (group C) complications (37%). The lowest prevalence was vascular (group B) (6.2%) and gastrointerstitial (group D) (1.5%).

Conclusion. The systematized table of AP complications clearly demonstrates the polysystemic nature of its complications, allows clinical and diagnostic doctors to better understand the versatility of AP, simplifies statistical data processing, and expands knowledge about the complications of this disease. The problem of pancreatogenic syndromes plays the leading role among all variety of these complications, each syndrome can be concretized by characteristic complications, which represents an important practical significance for practising physicians.

Keywords: acute pancreatitis; complications; computed tomography; systematization

Введение

Острый панкреатит (ОП) – это воспалительное заболевание поджелудочной железы, представляющее одно из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое является причиной значительной заболеваемости, повторных госпитализаций и значительных расходов в системе здравоохранения [15]. Среди всех заболеваний органов ЖКТ частота ОП составляет от 5,1 до 9%, а в последние несколько лет статистика заболеваемости панкреатитом возросла в два раза [5]. ОП обладает широким спектром осложнений. Эти осложнения можно разделить: на локальные и отдаленные, затрагивающие одну область/несколько областей или системные, острые и поздние. На данный момент в литературе нет наиболее полной градации осложнений острого панкреатита. В данной работе будет проведена структуризация и систематизация осложнений острого панкреатита, с анализом современной литературы.

Цель исследования – систематизировать осложнения острого панкреатита и оценить степень их распространённости, основываясь на анализе данных литературы и оценке КТ-изображений.

Методика

Работа была разделена на 2 этапа. На первом этапе исследования, используя данные литературных источников, была сформирована таблица, в которой упорядочены по областям многочисленные осложнения острого панкреатита. На втором этапе изучены медицинские карты стационарного больного (МКСБ) 923 пациентов с направительным диагнозом – острый панкреатит (код МКБ-10: K85.0, K85.1, K85.2, K85.8, K85.9) за 2023 год. Из них 472 – с установленным диагнозом острый панкреатит. В исследование включены 88 пациентов, которые соответствовали критериям включения: 1) Клиническая картина острого панкреатита; 2) Трёхкратное превышение верхнего предела нормы показателей амилазы или липазы; 3) Данные компьютерной томографии брюшной полости с внутривенным контрастным усилением с наличием КТ-признаков острого панкреатита и его осложнений. КТ проводилась не ранее 72 ч. от начала клинической картины острого панкреатита. Критерии невключения: 1) Бесконтрастная КТ органов брюшной полости. 2) Опухоли поджелудочной железы. 3) Отсутствие КТ-признаков острого панкреатита.

Произведен анализ КТ-изображений осложнений острого панкреатита у 88 пациентов, которые находились на стационарном лечении в Городской клинической больнице №7 им. М.Н. Садыкова с подтверждённым диагнозом – острый панкреатит (код МКБ-10: K85.0, K85.1, K85.2, K85.8, K85.9) в течении 2023 года. При анализе КТ-изображений использовались следующие группы осложнений: А, В, С, D (табл. 1). Всем пациентам была проведена компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением на различных сроках госпитализации. Дизайн исследования: ретроспективное.

В общем числе из 88 пациентов мужчин было 35 (40%), женщин 53 (60,2%). Средний возраст у мужчин был $59,1 \pm 12,42$ лет, у женщин $46,7 \pm 13,90$ лет. Средний возраст пациентов обоих полов составил $51,99 \pm 14,36$ лет.

Результаты исследования

Все осложнения были разделены на группы в зависимости от системы, которую они затрагивали.

Таблица 1. Систематизированная таблица осложнений острого панкреатита

Символ	Область/система	Название осложнения
А	Панкреатические	1. Панкреонекроз
		2. Острое жидкостное скопление (Acute peripancreatic fluid collection)
		3. Острое некротическое скопление (Acute Necrotic Collection)
		4. Отграниченный некроз (Walled-Off Necrosis)
		5. Острое перипанкреатическое скопление жидкости (Acute peripancreatic fluid collection)
		6. Псевдокиста (Pancreatic pseudocyst)
		7. Инфицирование псевдокисты (наличие пузырьков газа)
		8. Интрамуральная псевдокиста
		9. Внутренний или внешний панкреатический свищ, панкреатикоплевральный свищ
		10. Гемморагии
		11. Синдром разъединенного главного протока поджелудочной железы
В	Сосудистые	1. Псевдоаневризма висцеральной артерии (висцеральные ветви брюшной аорты: селезеночная, панкреатическая и т.д.)
		2. Тромбоз висцеральной вены (селезеночная, верхняя брыжеечная, воротная)
		3. Тромбоз висцеральной артерии (висцеральные ветви брюшной аорты: чревный ствол, верхняя брыжеечная и т.д.)
		4. Тромботическая микроангиопатия.
		5. Атравматический разрыв селезенки
		6. Hemosuccus Pancreaticus
		7. Аррозивное кровотечение
С	Легочные	I. Легочно-мидастинальные:
		1. Пневмония
		2. Ателектаз
		3. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)
		4. Отек легких
		5. Синдром острого повреждения легких
		6. Абсцесс средостения
		II. Плевральные:
		1. Гидроторакс (односторонний, двусторонний).
D	Гастроинтерстициальные	2. Панкреакоплевральный свищ
		3. Эмпиема плевры
		1. Утолщение стенок желудочно-кишечного тракта
		2. Ишемия
		3. Некроз
		4. Непроходимость кишечника
		5. Перфорация
		6. Гастроинтерстициальные фистулы
E	Сердечные	7. Пилоростеноз
		8. Желудочно-кишечное кровотечение
		1. Гидроперикард
		2. Электрокардиографические изменения сердца
		3. Гиповолемия
		4. Сердечная недостаточность
		5. Инфаркт миокарда
		6. Кардиогенный шок

Продолжение таблицы 1

Символ	Название области/системы	Название осложнения
F	Неврологические	1. Панкреатическая энцефалопатия 2. Энцефалопатия Вернике 3. Синдром Пуртшера 4. Неврит зрительного нерва 5. Аксональная нейропатия 6. Инсульт
G	Кожно-мышечные, костные	1. Панникулит 2. Остеомиелит 3. Артрит, полиартрит 4. Рабдомиолиз 5. Гангрена конечности 6. Различные кожные знаки 7. «ППП-синдром»/«ППП-синдром» 8. Спондилодисцит
H	Системные	1. Абдоминальный компартмент-синдром 2. Острая почечная недостаточность 3. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) 4. Синдром интраабдоминальной гипертензии (СИАГ) 5. Сахарный диабет 6. Панкреатогенный асцит 7. Панкреатогенный перитонит 8. Гнойный перитонит 9. Сепсис
I	Билиарные	1. Холецистит 2. Холангит 3. Механическая желтуха
J	Метаболические	1. Гипокальциемия 2. Гипергликемия 3. Гипертриглицеридемия 4. Ацидоз 5. Азотемия 6. Олигурия 7. Гипоксия
K	Гематологические	1. Острая гемолитическая анемия 2. Гемолитико-уремический синдром 3. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура 4. Различные гематологические нарушения: лейкоцитоз, тромбоцитопения и тд.

Для систематизации осложнений острого панкреатита (ОП) необходимо оценить тяжесть заболевания. Так при легком течении ОП осложнения и связанная с ними летальность минимальны. Осложнения тяжелого острого панкреатита (ТОП) следует рассматривать согласно особенностям его патогенеза. Так существует «феномен уклонения панкреатических ферментов», как основной механизм развития ранних токсемических осложнений. Активированные ферменты и токсины оказывают свое повреждающее действие на жизненно важные органы и системы двумя путями: портальную и лимфатическую. На пути их распространения стоят такие фильтры организма как печень (портальный путь) и легкие (лимфатический путь). От того, в каком состоянии находятся эти фильтры, во много зависит исход заболевания. Поэтому нельзя панкреатические осложнения рассматривать изолированно от системных, которые являются их следствием. При всём многообразии осложнений острого панкреатита, систематизируя их следует акцентировать внимание на развивающиеся панкреатогенные синдромы, что затрудняет диагностику ТОП. Часто у одного пациента можно определить несколько синдромов (геморрагический+респираторный+перитонеальный). Здесь возможности КТ позволяют оценить

конфигурацию панкреонекроза, диагностировать его осложнения и помочь хирургу в выборе оптимальной программы лечения. Панкреатогенные синдромы можно разделить на (табл. 2):

Таблица 2. Таблица панкреатогенных синдромов [3]

№	Вид панкреатогенного синдрома
1.	Гемодинамический (гиповолемия и расстройства центральной гемодинамики).
2.	Респираторный (дыхательная недостаточность, связанная с поражением паренхимы легкого и накоплением транссудата в плевральной полости).
3.	Перитонеальный (панкреатогенный перитонит).
4.	Холангиогенный (ферментативный холецистит, желтуха).
5.	Синдром динамической кишечной непроходимости.
6.	Синдром ранних водно-электролитных нарушений.
7.	Печеночно-почечная недостаточность.
8.	Энцефалопатия (делириозное состояние или кома).

Каждый синдром можно конкретизировать характерными осложнениями, диагностированными в клинике, которые позволят следить за течением заболевания. Так, например, реканализация тромбированной селезеночной вены будет свидетельствовать о положительной динамике в лечении, а наличие ложной аневризмы в очаге некроза об угрозе тяжелого эрозивного кровотечения. Если же говорить о поздних постнекротических гнойных осложнениях, то они развиваются в результате неэффективного лечения больных с ТОП в асептическую стадию патологического процесса. Их развитие предопределяет своевременное изменение лечебной тактики. Именно они сегодня являются основными поставщиками летальных исходов.

Система классификации Атланта чаще всего используется для клинической классификации острого панкреатита как легкого или тяжелого и определяет многие осложнения, которые могут возникнуть [29]. Пересмотренная классификация Атланта различает осложнения как острые (<4 недель от начала заболевания) или отсроченные (>4 недель от начала заболевания) и далее подразделяет их на некротические и интерстициальные типы панкреатита (табл. 3). Острые осложнения классифицируются как острое перипанкреатическое скопления жидкости или острое некротическое скопление, отсроченные осложнения – как псевдокиста поджелудочной железы или отграниченный некроз. В любом из этих осложнений может развиваться наложенная инфекция, поэтому их называют стерильными или инфицированными [23, 39].

Таблица 3. Классификация жидкостных скоплений (осложнений) по пересмотренной классификации Атланта [30]

< 4 недель после начала острого панкреатита	>4 недель после начала острого панкреатита
Острое перипанкреатическое скопление жидкости (стерильное/инфицированное)	Псевдокиста (стерильная/инфицированная)
Острое некротическое скопление (стерильное/инфицированное)	Отграниченный некроз (стерильный/инфицированный)

Сосудистые осложнения. Частота возникновения сосудистых осложнений в виде псевдоаневризм висцеральных артерий колеблется от 1,2% до 14% с большей частотой при хроническом панкреатите (7-10%), чем при остром панкреатите (1-6%) [40]. По данным Pantoja Peralta С. и соавт. [31] артерии, наиболее подверженные влиянию близости к поджелудочной железе, это селезеночная артерия (50%), затем гастродуоденальная артерия (20-50%) и панкреатодуоденальные артерии (20-30%). Остальные висцеральные артерии поражаются в 10% случаев. Shiozawa K. и др. [34] в своей работе рассматривают случай псевдоаневризмы правой печеночной артерии, Hwa Seong Nam и др. [19] анализируют случай псевдоаневризмы левой печеночной артерии. Тромбоз висцеральных вен (Splanchnic vein thrombosis) – венозное осложнение острого панкреатита, обусловленное сочетанием местных и системных протромботических факторов. Термин охватывает три участка портomesентериального тромбоза: тромбоз селезеночной вены, тромбоз воротной вены и тромбоз верхней брыжеечной вены, причем тромбоз селезеночной вены наиболее часто встречается у пациентов с острым панкреатитом [7]. Частота встречаемости тромбоза селезеночной вены, вызванный панкреатитом по данным Ejikeme С. и соавт. [13] составляет примерно 12%.

Легочные осложнения. В своей работе Акимов А.А. и др. [1] определили, частота плеврита зависит от длительности и тяжести заболевания, чаще встречается через 6 суток с момента заболевания, а также при инфицированных формах панкреонекроза. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и дыхательная недостаточность считаются наиболее серьезными последствиями поражения легких при остром панкреатите, ОРДС обычно проявляется между 2 и 7 днями после начала острого панкреатита, до 60% всех случаев смерти пациентов с тяжелой формой острого панкреатита в течение первой недели вызваны панкреатит-ассоциированным ОРДС [16, 24]. Дыхательная дисфункция предшествует сердечной, печеночной и почечной недостаточности и является причиной ранней смерти при тяжелом остром панкреатите [32].

Гастроинтерстициальные осложнения. Кишечные осложнения, связанные с острым панкреатитом, преимущественно обусловлены высвобождением панкреатических ферментов, которые могут распространяться и вовлекать различные сегменты кишечника. Поперечная ободочная кишка и селезеночный изгиб ободочной кишки являются наиболее частыми местами поражения поскольку они тесно связаны с поджелудочной железой, забрюшинная экставазация ферментов может вызвать периколит и/или периколический фиброз, при этом тонкая кишка также может быть вовлечена в процесс через эти механизмы, однако это происходит реже [9]. Осложнения со стороны толстой кишки – одно из редких местных осложнений, встречающееся у 1% пациентов с острым панкреатитом и включающее кровотечение, свищ, некроз или перфорацию. По имеющимся данным, толстая кишка поражается у 15% пациентов с тяжелым панкреатитом и ассоциируется со смертностью в 54% [27].

Сердечные осложнения. Хотя и редко, но сердечно-сосудистые осложнения также могут возникать у пациентов с острым панкреатитом, включая гиповолемию, перикардиальный выпот, шок или ухудшение основной ишемической болезни сердца или сердечной недостаточности. В редких случаях острый панкреатит также может быть связан со многими изменениями ЭКГ, включая аритмии, изменения Т-зубца и элевацию ST-сегмента, имитирующие инфаркт миокарда, о чем не так много сообщений в литературе [35]. Повышенная дисперсия Р-волны (P-wave dispersion - PWD) признана предиктором фибрилляции предсердий. В своем исследовании Büyükkuşçu A. и соавт. [11] показывают, что у пациентов с острым панкреатитом дисперсия Р-волны была значительно удлинена по сравнению с периодом после лечения, поэтому у пациентов с острым панкреатитом вероятность развития предсердной аритмии выше, вследствие чего необходимо соответствующее наблюдение и профилактические меры [25]. По данным Yegneswaran B, Kostis JB, Pitchumoni CS [38] почти у половины пациентов с легким ОП при эхокардиографии можно обнаружить выпот в перикарде.

Неврологические осложнения. Неврологические осложнения острого панкреатита включают энцефалопатию обусловленную гипоксией или метаболическими причинами, редко потеря зрения из-за ретинопатии или церебральных инфарктов и полинейропатия, вызванная дефицитом питательных веществ (витамина Е) или длительной критической болезни [37]. Gross ML и соавт. [17] в своей работе рассматривают четыре случая острой или подострой аксональной нейропатии, осложняющие острый панкреатит. Энцефалопатия Вернике (ЭВ) – жизнеугрожающее заболевание, вызванное острым или хроническим дефицитом тиамина, сопровождающееся отеком ствола головного мозга с развитием общемозговой и/или очаговой неврологической симптоматики [4], данное заболевание ассоциируется с высоким уровнем смертности, который может достигать 20% [20]. Острый панкреатит может привести к голоданию, потере веса, гиперкатаболическому состоянию и недоеданию, что в свою очередь может способствовать дефициту тиамина [8]. Клинические случаи проявления энцефалопатии Вернике на фоне острого панкреатита приводят в своих работах: Сидоренко А. Б., Косов А. А. [6], Arana-Guajardo AC. и др. [8].

Кожно-мышечные и костные осложнения. Среди системных проявлений патологий поджелудочной железы, поражение кожи играет важную роль как в качестве диагностического признака самого заболевания поджелудочной железы, так и в качестве прогностического фактора тяжести состояния. [28]. Кожные синдромы проявлений острого панкреатита могут формировать не только триаду, но и квадриаду синдромов. Один из таких синдромов: «Панкреатит-Панникулит-Полиартрит-синдром» («ППП-синдром»), значительно реже можно встретить сочетание поражения поджелудочной железы, подкожно-жировой клетчатки, суставов и полисерозита, что характеризует клиническую картину «ППП-синдрома». Смертность от ППП/ППП-синдрома, связанного с острым и хроническим панкреатитом, составляет приблизительно 24-40%. Раннее выявление взаимосвязи между заболеванием поджелудочной железы, панникулитом и артритом имеет решающее значение для прогноза заболевания [2].

Системные, билиарные, метаболические и гематологические осложнения. Органная недостаточность обычно развивается на ранних этапах течения острого панкреатита, но может развиваться и позже вследствие инфицированного панкреонекроза, вызванного сепсисом. Органная

недостаточность является наиболее важным фактором, определяющим исход острого панкреатита [14]. Желтуха, возникающая у пациентов с панкреатитом, обычно обусловлена повреждением гепатоцеллюлярной ткани или сопутствующим заболеванием желчевыводящих путей. Обструкция общего протока иногда вызывается фиброзом, отеком или псевдокистой поджелудочной железы у пациентов, у которых нет ни гепатоцеллюлярного повреждения, ни заболевания желчевыводящих путей [26]. У пациентов с острым панкреатитом отмечаются различные гематологические нарушения, включая снижение серийных значений гемоглобина или гематокрита, нарушения факторов свертывания, лейкоцитоз, острая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура или гемолитико-уремический синдром [33]. Метаболические осложнения панкреатита включают гипергликемию и гипокальциемию. Гипергликемия обусловлена снижением уровня инсулина и повышением уровня глюкагона. Механизмами гипокальциемии являются секвестрация или омыление кальция в зонах жирового некроза; гипоальбуминемия, гипомагниемия или гиперглюкагонемия; инактивация паратиреоидного гормона [18].

Таблица 4. Анализ распространённости осложнений острого панкреатита при КТ-визуализации

Буква	Группа осложнений	Название	Количество осложнений	%
А	Панкреатические	1. Панкреонекроз	37	42
		2. Отграниченный некроз (Walled-Off Necrosis) (не инфицированный).	5	5,7
		3. Псевдокиста (Pancreatic pseudocyst) (не инфицированная).	16	18
		4. Интрамуральная псевдокиста (не инфицированная).	7	8
		5. Внутренний панкреатический свищ	2	2,3
		6. Псевдокиста (инфицированная)	3	3,4
В	Сосудистые	1. Тромбоз висцеральной вены (селезеночная, верхняя брыжеечная, воротная)	5	5,7
		2. Тромбоз висцеральной артерии (висцеральные ветви брюшной аорты: чревный ствол, верхняя брыжеечная и тд.)	1	1,1
		3. Инфаркт селезенки	1	1,1
		4. Атравматический разрыв селезенки	1	1,1
С	Легочные	1. Гидроторакс (односторонний)	17	19,3
		2. Гидроторакс (двусторонний)	29	33
		3. Отёк легких	1	1,1
Д	Гастроинтерстициальные	1. Непроходимость кишечника	2	2,3

Используя индекс тяжести КТ (CTSI index) при оценки компьютерных томограмм, степень тяжести острого панкреатита у пациентов была оценена как: легкая у 23 (26,1%), средней степени тяжести у 42 (47,7%) и тяжелая у 23 (26,1%).

По данным анализа КТ-изображений (табл. 4, рис. 1) видно, что наиболее распространены осложнения из группы А (панкреатические), которые составили 55,1% от общего количества осложнений. На втором месте по распространенности идут легочные (группа С) осложнения (37%). Наименьшую распространенность имели сосудистая (группа В) и гастроинтерстициальные (группа Д), 6,2% и 1,5% соответственно.

Из группы А (панкреатические) доминирующим осложнением был панкреонекроз (42% от общего числа пациентов), следующим за ним преобладающим осложнением из данной группы была псевдокиста (18%). Из группы В чаще всего встречался тромбоз висцеральной вены – 5 случаев (5,7%). Из группы С (легочные) наиболее распространённые осложнения были: односторонний гидроторакс (19,3%) и двусторонний гидроторакс (33%), двухсторонняя локализация плеврального выпота преобладала над односторонней на 13,7%. В группе Д (гастроинтерстициальные) было 2 случая непроходимости кишечника (2,3%).

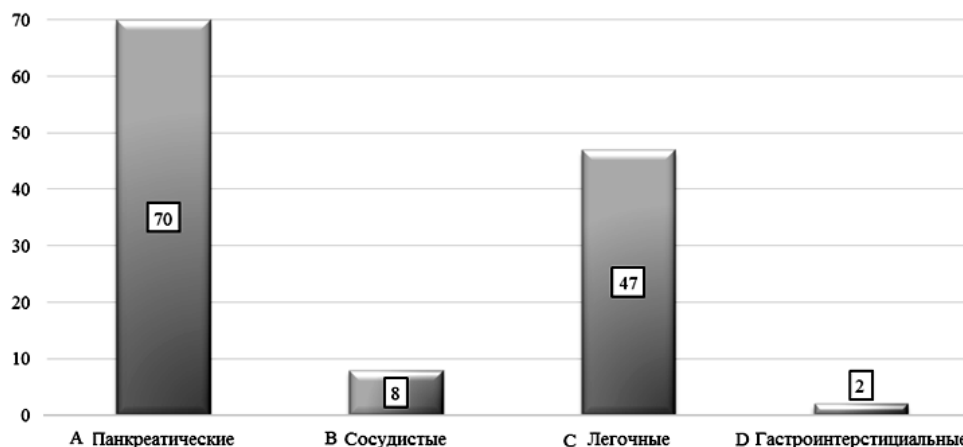


Рис. 1. Статистика распространённости осложнений в зависимости от их группы

Обсуждение результатов исследования

В нашем исследовании по данным литературных источников было выделено 11 групп осложнений острого панкреатита в зависимости от локализации. Таблица 1 показывает: осложнения острого панкреатита являются полисистемными, затрагивающие как и непосредственно абдоминальную область, так и множество отдаленных областей (неврологические нарушения, поражение костной системы и тд.). Схематично данная концепция изображена на рис. 2, где буквы обозначают группы осложнений, а их расположение зависит от отдаленности в организме, от центра к периферии. В центре расположена непосредственно поджелудочная железа и панкреатические осложнения (буква А). Отдаляясь от нее к периферии расположены сосудистая группа (буква В), билиарная группа (буква I), легочная группа (буква С), гастроинтерстициальная группа (буква D). Еще более дистальные осложнения из группы сердечных (буква Е), неврологических (буква F), кожно-мышечных и костных (буква G).

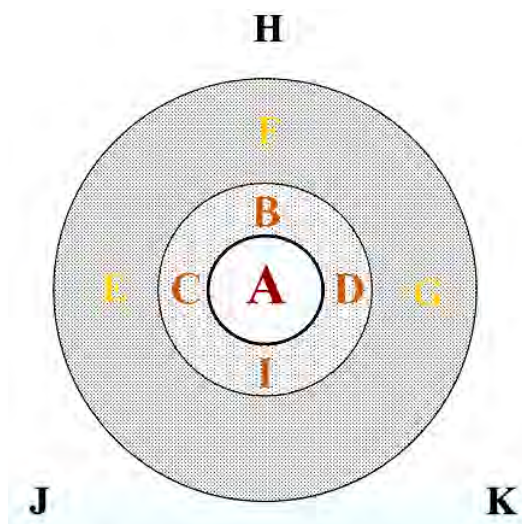


Рис. 2. Схематичная демонстрация градации осложнений в зависимости от расстояния: от центра к периферии

Отдельное место занимают системные осложнения (буква Н), метаболические осложнения (буква J) и гематологические осложнения (буква К). Данные осложнения как затрагивают весь организм в целом, так и могут влиять на конкретные органы.

Представленные 74 осложнения ОП, еще раз показывают сложность рассматриваемой проблемы. Однако главенствующей проблемой являются панкреатогенные синдромы (табл. 2), данным

синдромам соответствуют характерные осложнения, диагностика которых позволяет оценивать динамику заболевания, что представляет важную практическую значимость для лечащих врачей.

На 2 этапе нашей работы, анализ КТ-изображений органов брюшной полости с контрастным усилением установил: панкреонекроз – одно из самых распространенных панкреатических осложнений острого панкреатита из панкреатической группы А (табл. 4) (42% от общего числа пациентов), что совпадает с работой Choi K. и соавт. [12], в своем научном труде они указывают процент распространенности панкреонекроза 30%. Высокий процент распространенности панкреонекроза в своей работе так же отражают van Brunschot S. [36] и Bruennler T. [10]: 15-20% и 20% соответственно. По данным литературы, частота плеврального выпота при остром панкреатите в старых отчетах составляла около 3-7% [22], но по последним данным, основанных на обнаружении плевральной жидкости при КТ, она приближается к 50% [22], что совпадает с нашим исследованием (52,3% общий процент одностороннего и двухстороннего гидроторакса). Риск венозного тромбоза у пациентов с панкреонекрозом, является одним из самых высоких среди всех госпитализированных пациентов. Венозный тромбоз развивается примерно у 50% пациентов с панкреонекрозом, и частота его возникновения значительно снижается при отсутствии некроза (1-17 %) [21]. В нашем исследовании получены схожие результаты: из 5 случаев венозного тромбоза, 3 случая были сопряжены с панкреонекрозом, 2 случая были без сопутствующего панкреонекроза.

Заключение

Упорядоченная и систематизированная таблица осложнений острого панкреатита наглядно демонстрирует полисистемность его осложнений. Данная таблица позволяет врачам клинического и диагностического профиля лучше понять всю разносторонность острого панкреатита, упрощает статистическую обработку данных, расширяет знания об осложнениях данного заболевания. Главенствующую роль среди всего многообразия данных осложнений играет проблема панкреатогенных синдромов, каждый синдром можно конкретизировать характерными осложнениями, что представляет важную практическую значимость для лечащих врачей. Наиболее распространенными осложнениями острого панкреатита по данным анализа КТ-изображений в нашей работе были: группа А (панкреатическая) – панкреонекроз (42%); группа В (сосудистая) – тромбоз висцеральных вен (5,7%); группа С (легочная) – гидроторакс (52,3%); группа D (гастроинтерстициальная) – непроходимость кишечника (2,3%).

Литература (References)

1. Акимов А.А., Стяжкина С.Н., Валинуров А.А. и др. Плевральные осложнения панкреатита // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2018. – Т.20, №3. – С. 13-16. [Akimov A.A., Styazhkina S.N., Valinurov A.A. i dr. Mediko-farmaceuticheskij zhurnal «Pul's». Medical and Pharmaceutical Journal "Pulse". – 2018. – V.20, N3. – P. 13-16. (in Russian)]
2. Егорова О.Н., Масловский А.Л., Зеленев И.А. и др. Лобулярный паникулит как проявление панкреатита. Трудности диагностики // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Т.59, №4. – С. 471-477. [Egorova O.N., Maslovskij A.L., Zelenov I.A. i dr. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. Scientific and practical rheumatology. – 2021. – V.59, N4. – P. 471-477. (in Russian)]
3. Малков И.С., Зайнутдинов А.М., Новожилова А.А. Диагностические аспекты острого панкреатита // Практическая медицина. – 2007. – №21. – С. 45-48. [Malkov I.S., Zajnutdinov A.M., Novozhilova A.A. Prakticheskaya medicina. Practical Medicine. – 2007. – N21. – P. 45-48. (in Russian)]
4. Рамазанов Г.Р., Ковалева Э.А., Степанов В.Н. и др. Клинические случаи энцефалопатии Вернике // Журнал им. НВ Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2020. – Т.9, №2. – С. 292-297. [Ramazanov G.R., Kovaleva E.A., Stepanov V.N. i dr. Zhurnal im. NV Sklifosovskogo «Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'». Journal named after N. V. Sklifosovsky "Emergency medical care". – 2020. – V.9, N2. – P. 292-297. (in Russian)]
5. Сафиуллина А.И., Макарова Р.В., Акимов А.А. и др. Клинический случай острого деструктивного панкреатита и его осложнения // Вопросы науки и образования. – 2017. – №.11(12). – С. 212-213. [Safiullina A.I., Makarova R.V., Akimov A.A. i dr. Voprosy nauki i obrazovaniya. Issues of science and education. – 2017. – N11(12). – P. 212-213. (in Russian)]

6. Сидоренко А.Б., Косов А.А. Энцефалопатия Вернике при остром деструктивном панкреатите // Приволжский научный вестник. – 2016. – №.10(62). – С. 74-76. [Sidorenko A.B., Kosov A.A. *Privolzhskij nauchnyj vestnik*. Privolzhsky Scientific Bulletin. – 2016. – N10(62). – P. 74-76. (in Russian)]
7. Anis F.S., Adiamah A., Lobo D.N. et al. Incidence and treatment of splanchnic vein thrombosis in patients with acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2022. – V.37, N3. – P. 446-454.
8. Arana-Guajardo A.C., Cámara-Lemarroy C.R., Rendón-Ramírez E.J. et al. Wernicke encephalopathy presenting in a patient with severe acute pancreatitis // *JOP. Journal of the Pancreas*. – 2012. – V.13, N1. – P. 104-107.
9. Bansal A., Gupta P., Singh H. et al. Gastrointestinal complications in acute and chronic pancreatitis // *JGH open*. – 2019. – V.3, N6. – P. 450-455.
10. Bruennler T., Langgartner J., Lang S. et al. Outcome of patients with acute, necrotizing pancreatitis requiring drainage-does drainage size matter? // *World journal of gastroenterology: WJG*. – 2008. – V.14, N5. – P. 725.
11. Büyükkuşcu A., Zeynelova G., Oflaz U. et al. P-wave dispersion in acute pancreatitis // *Archives of Basic and Clinical Research*. – 2024. – V.6, N2. – P. 96-100.
12. Choi K., Flynn D.E., Karunairajah A. et al. Management of infected pancreatic necrosis in the setting of concomitant rectal cancer: a case report and review of literature // *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2019. – V.11, N4. – P. 237.
13. Ejikeme C., Elkattawy S., Kayode-Ajala F. et al. Ejikeme C. et al. Acute pancreatitis induced splenic vein thrombosis // *Cureus*. – 2021. – V.13, N6.
14. Garg P.K., Singh V.P. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis // *Gastroenterology*. – 2019. – V.156, N7. – P. 2008-2023.
15. Giakoumakis, M.I., Gkionis, I.G., Marinis, A.I. et al. Management of Acute Pancreatitis: Conservative Treatment and Step-Up Invasive Approaches-Evidence-Based Guidance for Clinicians // *GastroHep*. – 2022. – N1. – P. 1-11.
16. Graf G., Vassalli G.A.M., Kottanattu L, et al. Acute pancreatitis associated with atypical bacterial pneumonia: Systematic literature review // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – V.11, N23. – P. 7248.
17. Gross M.L., Fowler C.J., Ho R. et al. Peripheral neuropathy complicating pancreatitis and major pancreatic surgery // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 1988. – V.51, N10. – P. 1341-1344.
18. Hemphill R.R., Santen S.A. Disorders of the Pancreas // *Rosen's Emergency Medicine – Concepts and Clinical Practice* – 2010. – P. 1172-1183.
19. Nam H.S., Noh M.H., Han J.E. et al. Left hepatic artery pseudoaneurysm caused by acute pancreatitis // *Medical Principles and Practice*. – 2017. – V.26, N2. – P. 192-194.
20. Jiang Y., Ji L. Severe Wernicke encephalopathy and acute pancreatitis due to all-trans-retinoic acid and arsenic trioxide during treatment of acute promyelocytic leukaemia: a case report // *Journal of International Medical Research*. – 2020. – V.48, N9. – P. 1-7.
21. Kalas M.A., Leon M., Chavez L.O. et al. Vascular complications of pancreatitis // *World Journal of Clinical Cases*. – 2022. – V.10, N22. – P. 7665.
22. Kamath S., Samanta R.P., Rao B.S. Pancreatic pleural effusion: A diagnosis not to be missed! // *Archives of Medicine and Health Sciences*. – 2016. – V.4, N2. – P. 218-221.
23. Khurana A., Nelson L.W., Myers C.B, et al. Khurana A. et al. Reporting of acute pancreatitis by radiologists-time for a systematic change with structured reporting template // *Abdominal Radiology*. – 2020. – V.45. – P. 1277-1289.
24. Kumar P., Gupta P., Rana S. Thoracic complications of pancreatitis // *JGh Open*. – 2019. – V.3, N1. – P. 71-79.
25. Luo Y., Li Z., Ge P. et al. Comprehensive mechanism, novel markers and multidisciplinary treatment of severe acute pancreatitis-associated cardiac injury – a narrative review // *Journal of inflammation research*. – 2021. – V.14 – P. 3145-3169.
26. McCollum W.B., Jordan P.H. Obstructive jaundice in patients with pancreatitis without associated biliary tract disease // *Annals of Surgery*. – 1975. – V.182, N2. – P. 116.
27. Miranda-Aquino T., Pérez-Topete S.E., Guajardo-Esparza J.M. et al. Colon necrosis secondary to acute pancreatitis: A case report and literature review // *Revista de Gastroenterología de Mexico*. – 2016. – V.81, N4. – P. 230-231.
28. Miulescu R., Balaban D.V., Sandru F. et al. Cutaneous manifestations in pancreatic diseases—a review // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – V.9, N8. – P. 2611.
29. O'Connor O. J., Buckley J. M., Maher M. M. Imaging of the complications of acute pancreatitis // *American Journal of Roentgenology*. – 2011. – V.197, N3. – P. 375-381.
30. Pallisera A., Adel F., Ramia J. Classifications of acute pancreatitis: to Atlanta and beyond // *Open Medicine*. – 2014. – V.9, N4. – P. 543-549.
31. Pantoja Peralta C., Moreno Gutiérrez Á., Gómez Moya B. Pseudoaneurisma de arteria mesentérica superior por pancreatitis crónica // *Gastroenterol. hepatol. (Ed. impr.)*. – 2017. – V.40, N8. – P. 532-534.
32. Raghu M.G., Wig J.D., Kochhar R, et al. Lung complications in acute pancreatitis // *JOP*. – 2007. – V.8, N2. – P. 177-185.

33. Saif M. W. DIC secondary to acute pancreatitis // Clinical & Laboratory Haematology. – 2005. – V.27, N4. – P. 278-282.
34. Shiozawa K., Watanabe M., Ikehara T. et al. Right hepatic artery pseudoaneurysm complicating acute pancreatitis: a case report // Medical Principles and Practice. – 2013. – V.22, N4. – P. 402-404.
35. Shiza S.T., Parajuli A., Samreen I. et al. Acute Pancreatitis Simulating Myocardial Infarction: A Challenging Case // Cureus. – 2023. – V.15, N4. – P. 400-404.
36. van Brunschot S., Bakker OJ., Besselink M.G. et al. Treatment of necrotizing pancreatitis // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2012. – V.10, N11. – P. 1190-1201.
37. Vinod K.V., Verma S.P., Karthikeyan B. et al. Cerebral infarction leading to hemiplegia: A rare complication of acute pancreatitis // Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine. – 2013. – V.17, N5. – P. 308.
38. Yegneswaran B., Kostis J. B., Pitchumoni C. S. Cardiovascular manifestations of acute pancreatitis // Journal of critical care. – 2011. – V.26, N2. – P. 225.
39. Yokoe M., Takada T., Mayumi T. et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015 // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. – 2015. – V.22, N6. – P. 405-432.
40. Zabicki B., Limphaibool N., Holstad M.J.V. et al. Endovascular management of pancreatitis-related pseudoaneurysms: A review of techniques // Plos one. – 2018. – V.13, N1. – P. 190-191.

Информация об авторах

Лукашев Андрей Дмитриевич – аспирант ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». E-mail: Andrewlukashew@gmail.com

Курочкин Сергей Вячеславович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий рентгенодиагностическим отделением ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 им. М.Н. Садыкова» города Казани. E-mail: kurochkin.70@bk.ru

Малков Игорь Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии «Казанская государственная медицинская академия» – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. E-mail: ismalkov@yahoo.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.12.2024

Принята к печати 20.03.2025

УДК 616.366–089.87–072.1

3.1.9 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.16 EDN: LNFWKQ

РЕЗУЛЬТАТЫ КОНВЕРСИИ ПРИ ЛАПАРОСОКПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ© **Балтабаев А.И.***Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации
им. С. Б. Даниярова, Кыргызская республика, 720017, Бишкек, ул. Боконбаева, 144а**Резюме*

Цель. Оценить результаты конверсии при лапароскопической холецистэктомии в лечении желчнокаменной болезни и выявить факторы, влияющие на принятие решения о конверсии.

Методы. В исследование включены данные пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию в период с 2018 по 2020 гг. Конверсия в открытую холецистэктомию была проведена у 61 пациента (основная группа). Для сравнительной оценки были отмечены 62 пациента, у которых операция проводилась без конверсии (контрольная группа). Оценка факторов, влияющих на исходы операций, проводилась с использованием медицинских, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Группы были построены по полу, возрасту и длительности заболевания.

Результаты. Анализ истории болезни показал, что необходимость перехода к открытому методу обусловлена двумя случаями возникших осложнений в момент выполнения операции, а у 59 различными морфофункциональными изменениями в области гепатодуоденальной зоны. Из 61 пациента с конверсией после операции у 9 (14,7%) возникли осложнения в месте выполненной операции, из них у 2 раневые, повторная операция потребовалась у 3. В контрольной группе осложнения после операции имели место только у 2 из 62.

Заключение. При использовании конверсии отмечено увеличение продолжительности операции и более длительное пребывание в стационаре. Из числа оперированных по поводу желчнокаменной болезни потребовалась конверсия у 2%. При конверсии увеличивается продолжительность операции, осложнения составляют 14,7% и отмечен более длительный срок стационарного лечения.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, лапароскопическая холецистэктомия, конверсия, осложнения, исходы

RESULTS OF CONVERSION IN LAPAROSUCTION LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY**Baltabaev A.I.***Kyrgyz State Medical Institute for Retraining and Further Training is named after S.B. Daniyarova, 144a,
Bokonbaeva St., Bishkek, Kyrgyz Republic**Abstract*

Objective. To evaluate the results of conversion for laparoscopic cholecystectomy in the treatment of cholelithiasis and to identify factors influencing the decision to convert.

Methods. Data from 3065 patients who underwent laparoscopic cholecystectomy between 2018 and 2020 were included in the study. Conversion to open cholecystectomy was performed in 61 patients (main group). For comparative evaluation, 62 patients in whom surgery was performed without conversion (control group) were noted. The factors influencing the outcomes of operations were evaluated using medical, laboratory and instrumental diagnostic methods. The groups were constructed according to sex, age, and duration of the disease.

Results. Analysis of medical history showed that the necessity of conversion to the open method was caused by two cases of complications at the time of the operation, and in 59 by various morphofunctional changes in the hepatoduodenal area. Out of 61 patients with conversion after the operation 9 (14,7%) had complications at the place of the performed operation, including 2 wound complications, the repeated operation was required in 3 patients. In the control group only 2 out of 62 had postoperative complications.

Conclusion. When conversion was used, there was an increase in the duration of surgery and longer hospital stay. Of those operated on for cholelithiasis, conversion was required in 2%. At conversion, the duration of operation decreases, complications make 14, 7% and longer period of hospitalization is noted.

Keywords: cholelithiasis, laparoscopic cholecystectomy, conversion, complications, outcome

Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) относится к числу заболеваний подлежащих оперативному лечению, особенно при ее осложненных формах [5, 7]. Из оперативных методов длительное время применялась широкая лапаротомия, но она имеет ряд недостатков: в ранние сроки высокая частота осложнений, особенно раневых, а в отдаленные – формирования послеоперационной грыжи. По мере накопления клинического материала и выявлению недостатков широкой лапаротомии шли разработки методов, при которых можно снизить частоту осложнений [1, 8]. В этом плане заслуживает внимание минилапаротомный доступ, разработанный для выполнения холецистэктомии и других типов операции [3, 6].

С появлением эндоскопической аппаратуры возникла возможность использовать эндовидеохирургическое вмешательство при ЖКБ. Метод постоянно совершенствуется и в последние годы применяются в широком плане (90-98%) [4, 9]. По мере использования этого метода установлено, что в ряде случаев в момент операции возникает необходимость в переходе на открытую операцию-конверсию [11, 12]. В литературе вопросам конверсии уделено достаточно внимания с освещением показанием к этой операции, а как протекает послеоперационный период и какая частота осложнений, и их исход остаются не изученными, что явилось предметом нашего исследования. Чтобы окончательно решить вопрос о конверсии необходимо накопление клинического материала с оценкой результатов конверсии с учетом характера осложнений ЖКБ [2, 10].

Цель работы – оценить результаты конверсии при лапароскопической холецистэктомии в лечении ЖКБ и выявить факторы влияющие на принятие решения о конверсии.

Методика

При выполнении данного исследования использовали клинические (жалобы, анамнез заболевания), лабораторные (общий анализ крови с вычислением лейкоцитарного индекса интоксикации) и инструментальные (УЗИ, при сомнении КТ). Анализу подвергнуто 3065 истории болезни пациентов, у которых была выполнена лапароскопическая холецистэктомия и при этом было установлено, что у 61 ЛХЭ закончена открытым методом операции (конверсия). Кроме того, было выделено 62 истории болезни пациентов, у которых произведена ЛХЭ без конверсии – они служили контролем. Операции выполняли под общим эндотрахеальным наркозом, с применением четырех троакарного доступа аппаратом Karl Storz (Германия). Полученные результаты исследования статически обработаны с определением средней арифметической (М), средней квадратичной (S) и ошибки ряда (m) степень достоверности вычисляли по t-критерию таблицы Стьюдента.

Результаты исследования

Среди больных, которым произведена ЛХЭ с переходом на конверсию мужчин было 26 (42,6%) и 35 женщин (57,4%), в контрольной группе было 62 больных из них женщин 31 (50%) и 31 мужчин (50%). Показанием для конверсии в основной группе у 2 были осложнения возникшие в момент операции кровотечение и желчеистечение по одному наблюдению. Хирурги сразу решили, что ЛХЭ не обеспечит удаление желчного пузыря и нет возможности ликвидировать эти два осложнения и поэтому осуществлён переход на конверсию, а у остальных больных в момент лапароскопии были обнаружены осложнения желчнокаменной болезни в гепатодуоденальной зоне, при которых ЛХЭ имеет большой риск ятрогенных повреждений. У 59с различными осложнениями ЖКБ, перивезикулярный инфильтрат выявлен у 4, синдром Мириizzi у 2, склероз желчного пузыря у 6, холедохолитиаз у 2, а у остальных обширный спаечный процесс, который наиболее выражен у шейки желчного пузыря. У всех при конверсии с большими техническими

сложностями произведено удаление желчного пузыря с дренированием под печёночного пространства.

Наблюдение за течением послеоперационного периода велось под контролем клинических методов (температура, исчезновение болевого синдрома, продолжительность стационарного лечения, частота осложнений и под контролем УЗИ. Анализ послеоперационного течения у больных с конверсией показал, что у 9 больных (14,8%) возникли осложнения. Анализ осложнений и результаты лечения даны в таблице.

Таблица. Результаты лапароскопической холецистэктомии с конверсией и без конверсии

Показатель	Основная группа с конверсией	Контрольная группа без конверсии	P – степень достоверности
Общее количество пациентов	61	62	-
Конверсия в момент операции	2 (3,3%)	-	-
Продолжительность операции, мин	85,1±2,5	35,5±0,97	<0,001
Количество осложнений, абсч (%)	9 (14,8%)	3 (5,8%)	<0,05
Нормализация температуры, сутки	3,4±0,21	1,2±0,11	<0,01
Исчезновение болевого синдрома	3,1±0,91	1,5±0,11	<0,05
Срок пребывания в стационаре, сутки	6,2±0,94	3,1±0,21	<0,01

Сопоставление основных показателей двух анализируемых групп показал, что при ЛХЭ с конверсией достоверно повышается продолжительность операции, частота осложнений, более продолжительное время держится болевой синдром и сроки пребывания в стационаре. Однако, нужно отметить, что переход на конверсию – это вынужденное положение, но оно позволяет выполнить удаление желчного пузыря и кроме того выполнить операцию при таком осложнении желчнокаменной болезни как холедохолитиаз. Из анализируемой группы у 1 конкремент из холедоха удален эндоскопическим методом, а затем выполнена лапароскопическая холецистэктомия одномоментно.

Обсуждение результатов исследования

Конверсия при лапароскопической холецистэктомии остаётся важной мерой по ряду причин, несмотря на некоторые её недостатки. Во-первых, она обеспечивает безопасное завершение операции при возникновении непредвиденных интраоперационных осложнений, таких как кровотечение или утечка желчи, которые сложно устранить лапароскопическим способом. Переход на открытую операцию в подобных случаях предоставляет хирургу прямой доступ к областям повреждения, что позволяет предотвратить серьёзные последствия и эффективно контролировать источник проблемы. Это особенно актуально при осложнённых формах ЖКБ, когда повышен риск ятрогенных повреждений.

Конверсия способствует снижению риска тяжёлых интраоперационных осложнений, таких как массивное кровотечение и повреждение важных сосудистых структур, позволяя хирургу оперативно реагировать на сложные ситуации. К тому же, переход на открытую операцию минимизирует риск ятрогенных повреждений, что особенно важно при сложных формах ЖКБ, включая синдром Мириizzi и склероз желчного пузыря, когда изменённые тканевые структуры затрудняют точный лапароскопический доступ и увеличивают вероятность осложнений. При открытом доступе хирург получает больший контроль над процессом, что способствует безопасному выполнению процедуры.

Также облегчает удаление желчного пузыря в условиях выраженного спаечного процесса, часто локализованного в гепатодуоденальной зоне. Наличие спаек ограничивает манёвренность инструментов при лапароскопии, тогда как открытый доступ позволяет эффективнее мобилизовать орган и провести операцию с наименьшим риском.

Тем не менее, у конверсии есть и негативные аспекты. Она увеличивает продолжительность операции, поскольку требует перестройки подхода, что удлиняет общее время вмешательства. Частота послеоперационных осложнений, таких как инфекции в области раны, также возрастает, а срок пребывания в стационаре и реабилитация для пациента удлиняются по сравнению с лапароскопическим методом.

Таким образом, при осложнённых формах ЖКБ конверсия остаётся оправданной тактикой, позволяющей снизить риски и завершить операцию безопасно для пациента. При значительном спаечном процессе, синдроме Мириizzi или при повреждении холедоха требующего переход на открытую операцию предоставляет хирургу возможности для полного устранения патологии с минимальным риском осложнений, что способствует сохранению здоровья и жизни пациента.

Анализ истории болезни показал, что конверсия хотя, и вынужденная мера и после нее увеличивается частота осложнений, но эта мера оправдана.

Выводы

1. Переход лапароскопической холецистэктомии на конверсию на анализируемом нами материале составил 2%. Причинами конверсии являются осложнения, возникшие в момент операции, ликвидировать которые лапароскопически затруднительно, а также показанием к переходу на конверсию во время лапароскопии является осложненные формы ЖКБ.
2. Переход на конверсию увеличивает продолжительность операции, сроки пребывания в стационаре и частоту осложнений в послеоперационном периоде.

Литература (references)

1. Алиев Ю.Г., Чиников М.А., Пантелеева И.С. Результаты хирургического лечения ЖКБ из лапаротомного и миниинвазивных доступов // Хирургия. – 2014. – №7. – С. 21-25. [Aliiev Yu.G., Chinikov M.A., Panteleeva I.S. *Khirurgiya*. Surgery. – 2014. – N3. – P. 21-25. (in Russian)]
2. Алмасуд Р., Османова А.О., Михайличенко В.Ю. Ятрогенные осложнения во время проведения лапароскопической холецистэктомии и их профилактика // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2020. – №4. – С. 7-11. [Almasud R., Osmanova A.O., Mikhailichenko V.Yu. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki*. Scientific review. Medical sciences. – 2020. – N4. – P. 7-11. (in Russian)]
3. Меджидов Р.Т., Хатуев А.Г., Койчуев Р.А. Стандартизация оперативного доступа для холецистэктомии у больных желчнокаменной болезнью и ее осложнениями // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – №1. – С. 104-107. [Medzhidov R.T., Khatuev A.G., Koichuev R.A. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. Bulletin of New Medical Technologies. – 2010. – N1. – P. 104-107. (in Russian)]
4. Мусина Ю.С., Каган И.И., Нузова О.Б. Оптимизация хирургического доступа при лапароскопической холецистэктомии // Оренбургский медицинский вестник. – 2021. – Т.9, №1. – С. 30-37. [Musina Yu.S., Kagan I.I., Nuzova O.B. *Orenburgskiy meditsinskiy vestnik*. Orenburg Medical Bulletin. – 2021. – V.9, N1. – P. 30-37. (in Russian)]
5. Оморов Р.А., Авасов Б.А., Бейшенбаев Р.К. Хирургия ЖКБ: эволюция доступов, щадящие технологии // Бишкек: ОсОО «Maxima». – 2009. – 128 с. [Omorov R.A., Avasov B.A., Beishenbaev R.K. Bishkek: Maxima LLC. – 2009. – 128 p. (in Russian)]
6. Оморов Р.А., Токтосунов А.С., Авасов Б.А. Холецистэктомия из минилапаротомного доступа у пациентов пожилого и старческого возраста // Казанский медицинский журнал. – 2016. – №1. – С.37-39. [Omorov, R.A., Toktosunov A.S., Avasov B.A. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. Kazan medical journal. – 2016. – N1. – P. 37-39. (in Russian)]
7. Хаджибаев А.М. Малоинвазивные методы лечения осложненных форм острого калькулезного холецистита у лиц пожилого и старческого возраста // Вестник КазНМУ. – 2016. – №2. – С.23-34. [Khadzhibayev A.M. *Vestnik KazNMU*. KazNMU Bulletin. – 2016. – N2. – P. 23-34. (in Russian)]
8. Шмаков Д.А., Щербатых А.В., Соколова С.В. Дифференцированный подход к выбору оперативного доступа при калькулезном холецистите // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – №1. – С. 66-72. [Shmakov D.A., Shcherbatykh A.V., Sokolova S.V. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*. Siberian medical review. – 2020. – N1. – P. 66-72 (in Russian)].
9. Kurtulus I., Culcu O.D., Degerli M.S. Which is more effective: Laparoscopic or open partial cholecystectomy? // Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. – 2021. – N5. – P. 476-484.
10. Malla B. R., Shakya Y. R., Rajbhandari N. Laparoscopic Cholecystectomy: Conversion Rate and Associated Factors for Conversion // Kathmandu University medical journal. – 2019. – N17. – P. 241-244.
11. Nassar A.H.M., Zanati H.E., Ng H. Open conversion in laparoscopic cholecystectomy and bile duct exploration: subspecialisation safely reduces the conversion rates // Journal Surgical Endoscopy. – 2022. – N36. – P. 550-558.

12. Warchalowski L., Luszczki E., Bartosiewicz A. The Analysis of risk factors in the conversion from laparoscopic to open cholecystectomy // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2020. – N18. – P. 71-75.

Информация об авторе

Балтабаев Акжол Ираидинович – аспирант кафедры общей хирургии Кыргызский государственный медицинский институт переподготовки и повышения квалификации им. С.Б. Даниярова. Email: voooo1993@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.12.2024

Принята к печати 20.03.2025

УДК 616.36-002.2-003.826:578.825.16

3.1.22 Инфекционные болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.17 EDN: IKBRJO

ХРОНИЧЕСКИЕ ДИФFUЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ, СОЧЕТАННЫЕ С ОЖИРЕНИЕМ НА ФОНЕ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ

© Перфильева М.Ю., Соцкая Я.А.

*Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Россия, 291045, Луганск, кв.50-летия Обороны Луганска, 1г**Резюме*

Цель. Изучение показателей фагоцитарной активности моноцитов у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, сочетанными с ожирением и рецидивирующей герпетической инфекцией на фоне применения комбинации препаратов аргинина глутамата и биофлавоноида кверцетина.

Методика. Под наблюдением находилось две группы больных с наличием патологии печени, которые были рандомизированы по возрасту, полу, тяжести и продолжительности течения хронического процесса как в печени, так и рецидивирующей герпетической вирусной инфекции. В обеих группах были изучены показатели фагоцитарной активности моноцитов.

Результаты. До начала лечения в обеих группах были однотипные сдвиги фагоцитарной активности моноцитов, которые свидетельствовали о снижении фагоцитарной реакции. Назначение комбинации аргинина глутамата и биофлавоноида кверцетина в комплексе лечения способствовало повышению показателей фагоцитарной активности моноцитов.

Заключение. Назначение комбинации аргинина глутамата и биофлавоноида кверцетина в комплексе лечения у больных хроническими диффузными заболеваниями печени на фоне ожирения и рецидивирующей герпетической инфекции способствует повышению показателей фагоцитарной активности моноцитов.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, фагоцитарная активность моноцитов, аргинина глутамат, биофлавоноид кверцетин

CHRONIC DIFFUSE LIVER DISEASES COMBINED WITH OBESITY ON THE BACKGROUND OF RECURRENT HERPES INFECTION

Perfilyeva M.Yu., Sotskaya Ya.A.

*Lugansk State Medical University named after St. Luke, 1g, quarter of the 50th anniversary of the Defense of Lugansk, 291045, Lugansk, Russia**Abstract*

Objective: To study the indicators of phagocytic activity of monocytes in patients with chronic diffuse liver diseases combined with obesity and recurrent herpetic infection against the background of the use of a combination of arginine glutamate and bioflavonoid quercetin.

Methods. There were two groups of patients with liver pathology under observation, who were randomized by age, gender, severity and duration of the course of the chronic process in both the liver and recurrent herpetic viral infection. Indicators of phagocytic activity of monocytes were studied in both groups.

Results. Before the start of treatment, there were similar shifts in the phagocytic activity of monocytes in both groups, which indicated a decrease in the phagocytic reaction. The administration of a combination of arginine glutamate and bioflavonoid quercetin in the treatment complex contributed to an increase in the phagocytic activity of monocytes.

Conclusions. The appointment of a combination of arginine glutamate and bioflavonoid quercetin in the complex of treatment in patients with chronic diffuse liver diseases against the background of obesity and recurrent herpetic infection contributes to an increase in the phagocytic activity of monocytes.

Keywords: chronic diffuse liver diseases, phagocytic activity of monocytes, arginine glutamate, bioflavonoid quercetin.

Введение

В современных условиях наряду с вирусными и алкогольными заболеваниями печени, довольно значительный удельный вес в структуре хронической патологии занимают стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [4, 12]. В патогенетическом плане сочетанная патология органов пищеварения нередко обусловлена действием на организм разнообразных факторов стресса, в том числе экологического [3]. В этом плане приведено негативное влияние на пищеварительную систему и организм человека в целом загрязнения окружающей среды ксенобиотиками в условиях крупных промышленных регионов, в частности Донбасса [2], что способствует повышению уровня заболеваемости именно сочетанной (коморбидной) патологии органов гепатобилиарной системы [9, 13, 14].

Весьма важным обстоятельством является установленный факт высокой частоты возникновения НАСГ у больных, длительно получавших курсовое лечение комбинациями лекарственных препаратов синтетического происхождения – при полихимиотерапии туберкулеза легких [6], длительном лечении шизофрении комбинацией нейролептиков, повторных курсах использования антидепрессантов у больных с биполярными депрессивными расстройствами, а также часто рецидивирующих герпетических инфекций [7, 11] и т.д. Помимо этого, анализ этих данных показывает, что длительное поступление в организм ксенобиотиков, которые метаболизируются в печени, также закономерно вызывает развитие НАСГ [15-17].

Рецидивирующие вирусные инфекции – герпетические, широко распространенная болезнь, вызываемая вирусом герпеса восьми типов, характеризуемая поражением кожи и слизистых оболочек, нервной системы, глаз, мочеполовой системы и других, внутренних органов, астено-вегетативным синдромом, что нарушает качество жизни пациентов. Поэтому наше внимание привлекла возможность использования в лечебном комплексе у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП), сочетанными с ожирением и рецидивирующими герпетическими инфекциями гепатопротекторов аргинина глутамата и антиоксиданта кверцетина, которые характеризуются многоплановостью фармакологического действия.

Современные гепатопротекторы не обеспечивают достаточного клинического эффекта, поэтому актуальной проблемой является поиск новых препаратов для лечения больных ХДЗП [10] на фоне ожирения и рецидивирующих герпетических инфекций. В этом плане наше внимание привлекла комбинация отечественных препаратов.

Аргинина глутамат (глутаргин) – принципиально новый гепатопротектор, обладающий четко выраженным антиоксидантическим действием [5, 8]. Аргинин укрепляет иммунную систему, повышая активность Т-клеточного иммунитета, (усиливает продукцию интерлейкина-2, лимфоцитов и рецепторную активность), предотвращая иммунодефицитные состояния. Индуцируя активность Т-лимфоцитов, он предотвращает возрастное угнетение фагоцитоза макрофагами. Аминокислоту аргинин следует принимать в сочетании с антиоксидантами, поскольку он может стимулировать свободнорадикальные процессы. Действующее вещество препарата аргинина глутамат оказывает гепатопротекторное действие, обладает антиоксидантной, антигипоксической и мембраностабилизирующей активностью, положительно влияет на процессы энергообеспечения в гепатоцитах.

Кверцетин – биофлавоноид, который обладает противовоспалительным действием, что обусловлено блокадой липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, снижением синтеза лейкотриенов, простагландинов и других медиаторов воспаления [1]. Он также способен повышать активность фагоцитов, Т- и В-лимфоцитов и продукцию антител, снижая таким образом проявления вторичного иммунодефицита.

Цель исследования – изучить влияние комбинации аргинина глутамата и биофлавоноида кверцетина на показатели фагоцитарной активности моноцитов (ФАМ) у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП), сочетанными с ожирением на фоне рецидивирующей герпетической инфекции, обусловленной вирусом простого герпеса 1-2 типа (ВПГ 1-2).

Методика

Под наблюдением находилось две группы больных с диагнозом НАСГ, из которых 34 пациента составили 1-А группу, получавшую в комплексе лечения аргинина глутамат и биофлавоноид кверцетин, и 32 пациента - группу 1-Б, которой назначали только общепринятое лечение. Обе группы были рандомизированы по возрасту, полу, тяжести и продолжительности течения хронического процесса в печени и рецидивирующих герпетических инфекций. Пациенты обеих

групп проходили лечение под динамическим наблюдением в терапевтическом отделении 4-й городской клинической больницы г.Луганска в Луганской Народной Республике. Возраст пациентов варьировал от 34 до 58 лет. В исследование были включены пациенты с наличием диагнозов: НАСГ, ожирение и ВПГ1-2. Исключались из исследования лица с алкогольной зависимостью, гепатитами вирусной этиологии. Протокол исследования утвержден на заседании комиссии по биоэтике ФГБОУ ВО им. Свт. Луки Минздрава России (протокол №1 от 04.09.2022 г.). Условия проведенных исследований соответствовали общепринятым нормам морали, соблюдены требования этических и правовых норм, а также прав, интересов и личного достоинства участников исследования.

Лечение аргинина глутаматом назначали одновременно с общепринятой терапией. Больные 1-А группы получали перорально аргинина глутамат по 500 мг (2 таблетки) 3-4 раза в день в течение месяца, затем в виде поддерживающей дозы по 250 мг (1 таблетка) 3 раза в день при необходимости до 4 недель и биофлавоноид кверцетин по 2 мг 2 раза в день в течение 30-40 дней. Больные группы 1-Б получали только общепринятое лечение.

Кроме общепринятых клинических и лабораторных методов обследования у больных на фоне хронической патологии печени, находившихся под наблюдением, дополнительно была изучена фагоцитарная активность моноцитов (ФАМ) периферической крови чашечным методом. В качестве объекта фагоцитоза использовали живую суточную культуру *Staph. aureus*, штамм 505. При этом учитывали следующие показатели: фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ), индекс аттракции (ИА) и индекс переваривания (ИП).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0, Microsoft Excel 2010. Соответствие анализируемых параметров закону нормального распределения оценивали по значениям W-критерия Шапиро-Уилка. Так как все проверяемые данные соответствовали закону нормального распределения, средние выборочные значения количественных показателей приведены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая и m – его ошибка. Для проверки статистических гипотез применяли параметрические критерии (t-критерии Стьюдента для несвязанных и связанных выборок). Величину уровня значимости p принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Если значение p было меньше 0,001, то p указывали в формате $p < 0,001$.

Результаты исследования

При изучении показателей ФАМ было установлено, что до начала лечения в обеих группах были однотипные сдвиги ФАМ, которые свидетельствовали о снижении фагоцитарной реакции (табл.).

Таблица. Динамика показателей фагоцитарной активности моноцитов у больных с ХДЗП, сочетанными с ожирением и рецидивирующей герпетической инфекцией ($M \pm m$)

Показатели	Норма	1-А группа (n=34)			Группа 1-Б (n=32)		
		до лечения	после лечения	уровень значимости p	до лечения	после лечения	уровень значимости p
ФИ %	$28,8 \pm 1,8$	$14,0 \pm 0,8$	$26,5 \pm 1,8$	$p < 0,001$	$14,6 \pm 0,9$	$18,8 \pm 1,9$	$p = 0,047$
ФЧ	$4,0 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,09$	$3,8 \pm 0,22$	$p < 0,001$	$2,2 \pm 0,11$	$2,6 \pm 0,15$	$p = 0,035$
ИА %	$12,6 \pm 0,8$	$9,7 \pm 0,8$	$11,8 \pm 1,1$	$p = 0,127$	$9,5 \pm 0,9$	$10,8 \pm 1,1$	$p = 0,394$
ИП %	$26,5 \pm 1,3$	$10,1 \pm 0,7$	$24,6 \pm 1,6$	$p < 0,001$	$10,6 \pm 0,5$	$12,9 \pm 0,6$	$p = 0,006$

Как видно из таблицы, до начала лечения показатели ФАМ были снижены в обеих группах обследуемых больных относительно показателей нормы. Наблюдалось снижение ФИ в 1-А группе в 2,1 раза и группе 1-Б – в 2 раза при норме $28,8 \pm 1,8\%$ ($p < 0,001$), ФЧ – в 1-А группе в среднем в 2,0 раза ($p < 0,001$), в группе 1-Б – в 1,8 раза ($p < 0,001$) при норме $4,0 \pm 0,2$ и ИА в 1-А группе – в 1,3 раза ($p = 0,013$), группе 1-Б – в 1,33 раза ($p = 0,012$) при норме $12,6 \pm 0,8\%$, ИП – в 1-А группе – в 2,6 раза ($p < 0,001$), в группе 1-Б – в 2,5 раза ($p < 0,001$) при норме $26,5 \pm 1,3\%$. Следовательно, наиболее значимые нарушения ФАМ касались фазы переваривания. Известно, что именно от активности переваривания объектов, которые были поглощены макрофагами, зависит эффективность фагоцитарной реакции. Поэтому существенные снижения ИП у обследованных больных свидетельствуют о недостаточной эффективности фагоцитоза, что может способствовать с одной стороны развитию осложнений, и с другой – длительному сохранению в крови циркулирующих иммунных комплексов, и приводить к активации иммунокомплексных реакций. Уменьшение ИП

свидетельствовало о наличии у больных с патологией печени на фоне ожирения и рецидивирующей герпетической инфекции незавершенного фагоцитоза.

Обсуждение результатов исследования

Хронические диффузные заболевания печени являются серьезной проблемой современного здравоохранения, заболеваемость растет с каждым десятилетием. Несмотря на огромную значимость проблемы, отмечаются неудовлетворительные результаты терапии данной сочетанной патологии, так как анализ данных современной литературы позволил выявить единичные данные о хронических диффузных заболеваниях печени в сочетании с ожирением на фоне рецидивирующей герпетической инфекции. В основном каждая нозология рассматривается, как отдельное заболевание, что диктует необходимость поиска и внедрения в клиническую практику высокоэффективных и безопасных препаратов для лечения заболеваний печени невирусной этиологии. Персистирование вирусов приводит к нарушению качества жизни и трудоспособности с проявлением астено-депрессивного и астено-вегетативного синдромов.

Значительный интерес представляет сопоставление полученных результатов с данными аналогичных исследований, проведенных в российской популяции пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. В результате проведенного лечения были получены следующие результаты. В 1-А группе, пациенты которой принимали аргинина глутамат и биофлавоноид кверцетин отмечено увеличение ФИ в 1,8 раза по сравнению с данным показателем до лечения, но все же в 1,12 раза ниже показателя нормы. ФЧ увеличилось в 1,9 раза и практически приблизилось к показателю нормы. ИА и ИП увеличились в 1,2 и 2,4 раза в сравнении с этими же показателями до лечения. По отношению к показателям нормы ИА и ИП выросли, но все же были в 1,1 раза ниже таковых. Назначение комбинации аргинина глутамата и биофлавоноида кверцетина в комплексе лечения способствовало повышению показателей ФАМ, особенно ИП.

В то же время, в группе 1-Б (которая лечилась только с помощью общепринятого лечения,) все показатели повышались, но не значительно по сравнению с таковыми показателями у пациентов группы 1-А, значения ИП оставались достоверно сниженными у большинства обследованных как относительно нормы, так и 1-А группы. Следовательно, включение комбинации аргинина глутамата и биофлавоноида кверцетина в комплекс лечебных мероприятий у больных НАСГ, сочетанных с ожирением на фоне рецидивирующей герпетической инфекции можно считать патогенетически обоснованным.

Заключение

У больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, сочетанными с ожирением на фоне рецидивирующей герпетической инфекции, обусловленной вирусом простого герпеса 1-2 типа при изучении показателей фагоцитарной активности моноцитов было установлено, что до начала лечения были однотипные сдвиги фагоцитарной активности моноцитов в обеих группах, которые свидетельствовали о снижении фагоцитарной реакции. Отмечалось снижение всех показателей фагоцитарной активности моноцитов, а наиболее значимые нарушения касались фазы переваривания, что свидетельствует о недостаточной эффективности фагоцитоза, а это в свою очередь способствует развитию осложнений и частых рецидивов герпетической инфекции.

Назначение комбинации аргинина глутамата и биофлавоноида кверцетина в комплексе лечения у больных неалкогольным стеатогепатитом на фоне ожирения и рецидивирующей герпетической инфекции способствует повышению показателей фагоцитарной активности моноцитов, особенно индекса переваривания, что патогенетически обосновано и эффективно. В дальнейшем будет целесообразным изучить влияние данной комбинации препаратов на другие иммунологические и биохимические показатели у больных с такой патологией.

Литература (references)

1. Абрашина И.В., Зотова Л.В., Коваленко Е.Н. Биоактивность нативных флавоноидов на примере кверцетина и дигидрокверцетина // Научное обозрение международный научно-практический журнал. Научное обозрение. Раздел I. Научные исследования. – 2019. – №2. – С. 1-10. [Abrashina I.V., Zotova L.V.,

- Kovalenko E.N. *Nauchnoe obozrenie mezhdunarodnyi nauchno-prakticheskii zhurnal. Nauchnoe obozrenie. Razdel I. Nauchnye issledovaniya*. Scientific Review is an international scientific and practical journal. Scientific review. Section I. Scientific research. – 2019. – N2. – P. 1-10. (in Russian)]
2. Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Арипходжаева Г.З., Саидова М.К. Токсические поражения печени при острых отравлениях и эндогенной интоксикации // Вестник экстренной медицины. – 2020. – №13(6). – С. 95-102. [Akalaev R.N., Stopnitskii A.A., Aripkhodzhaeva G.Z., Saidova M.K. *Vestnik ekstretnoi meditsiny*. Bulletin of Emergency Medicine. – 2020. – V.13, N6. – С. 95-102. (in Russian)]
 3. Антипов М.О., Миндлина А.Я. Болезни органов пищеварения инфекционной и неинфекционной природы // Эпидемиологическая взаимосвязь. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т.18, №1. – С. 55-66. [Antipov M.O., Mindlina A.Ya. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*. Epidemiology and Vaccinal Prevention. – 2019. – T.18, N1. – P. 55-66. (in Russian)]
 4. Булатова И.А., Шевлюкова Т.П., Гуляева И.Л., Соболев А.А., Падучева С.В. Показатели системы гемостаза и маркеры повреждения эндотелия у пациентов со стеатозом и фиброзом печени // Медицинский Совет. – 2023. – Т.8. – С.106-112. [Bulatova I.A., Shevlyukova T.P., Gulyaeva I.L., Sobol' A.A., Paducheva S.V. *Meditsinskii Sovet*. Medical Council. – 2023. – V.8. – P.106-112. (in Russian)]
 5. Губергриц Н.Б., Крылова Е.А., Руденко А.И., Гайдар Ю.А. Возможности использования комбинации аргинина и глутаминовой кислоты (глутаргина) при хроническом панкреатите в эксперименте // Крымский терапевтический журнал. – 2019. – №2. – С. 38-43. [Gubergrits N.B., Krylova E.A., Rudenko A.I., Gaidar Yu.A. *Krymskii terapevticheskii zhurnal*. Crimean Therapeutic Journal. – 2019. – N2. – P. 38-43. (in Russian)]
 6. Долгушина А.И., Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., Ушкарева Э.В. и др. Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 156, №8. – С. 116-124. [Dolgushina A.I., Volchegorskii I.A., Novoselov P.N., Ushkareva E.V. i dr. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. Experimental and clinical gastroenterology. – 2018. – V. 156, N8. – P. 116-124. (in Russian)]
 7. Извекова И.Я., Михайленко М.А., Краснова Е.И. Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения // Лечащий врач. – 2018. – № 4. – С. 90-95. [Izvekova I.Ya., Mikhailenko M.A., Krasnova E.I. *Lechashchii vrach*. Lechaschiy Vrach. – 2018. - N4. – P. 90-95. (in Russian)]
 8. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Бабина С.М. Использование комбинированных препаратов в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Consilium Medicum. – 2016. – Т.18, №8. – С. 13-18. [Kazyulin A.N., Shestakov V.A., Babina S.M. *Consilium Medicum*. Consilium Medicum. – 2016. – V.18, N8. – P. 13-18. (in Russian)]
 9. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А. Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т.170, №10. – С. 57-65. [Livzan M.A., Gaus O.V., Nikolaev N.A. Krolevets T.S. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2019. – V.170, N10. – P. 57-65. (in Russian)]
 10. Свистунов А.А., Осадчук М.А., Киреева Н.В., Осадчук М.М. Оптимизация терапии заболеваний печени, не ассоциированных с вирусной инфекцией // Терапевтический архив. – 2018. – Т.90, №2. – С. 94-99. [Svistunov A.A., Osadchuk M.A., Kireeva N.V., Osadchuk M.M. *Terapevticheskii arkhiv*. Therapeutic archive. – 2018. – V.90, N2. – P. 94-99. (in Russian)]
 11. Сидорова М.В., Малютин Е.О. Иммунная недостаточность у пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией // Смоленский медицинский альманах. – 2020. – №1. – С. 256-259. [Sidorova M.V., Malyutina E.O. *Smolenskii meditsinskii al'manakh*. Smolensk Medical Almanac. – 2020. – N1. – P. 256-259. (in Russian)]
 12. Соцкая Я.А., Перфильева М.Ю., Хабарова А.В. Рецидивирующие вирусные инфекции на фоне хронической патологии печени: монография. – Луганск, 2023. – 224 с. [Sotskaya Ya.A., Perfil'eva M.Yu., Khabarova A.V. *Retsidiviruyushchie virusnye infektsii na fone khronicheskoi patologii pecheni: monografiya*. Recurrent viral infections against the background of chronic liver pathology: monograph. – Lugansk, 2023. – 224 p. (in Russian)]
 13. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени как парадигма коморбидности. – Москва: СИНАПС, 2018. – 127 с. [Statsenko M.E., Turkina S.V., Kosivtsova M.A. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezнь pecheni kak paradigma komorbidnosti*. Not large girova painful baked how paradigm comorbidities. - Moskva: SINAPS, 2018. – 127 p. (in Russian)]
 14. Тимакова А.Ю., Скирденко Ю.П., Ливзан М.А., Кролевец Т.С. и др. Кардиоваскулярная коморбидность при неалкогольной жировой болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т.182, №10. – С. 88-95. [Timakova A.Yu., Skirdenko Yu.P., Livzan M.A., Krolevets T.S. i dr. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. Experimental and Clinical Gastroenterology. – 2020. – V.182, N10. – С. 88-95. (in Russian)]

15. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology*. – 2018. – N67. – P. 328-357.
16. Trifan A., Stanciu C., Jurcau M. et al. Nonalcoholic steatohepatitis. A scientometric analysis of publications during 1980–2018 // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – V.98, N50. – P. 18221.
17. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease—A global public health perspective // *Journal of Hepatology*. – 2019. – V.70, N3. – P. 531-544.

Информация об авторах

Перфильева Марина Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России. E-mail: perfilevam76@mail.ru

Соцкая Яна Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии имени В.М.Фролова ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России. E-mail: sotckaya@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 07.10.2024

Принята к печати 20.03.2025

ОБЗОРЫ

УДК 577.112.386:616-008.9

3.1.4 Акушерство и гинекология

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.18 EDN: IUGMWJ

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВЛИЯНИИ ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ НА ОРГАНИЗМ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

© Гладких Е.С., Щербак В.А., Аксенова Т.А.

*Читинская государственная медицинская академия, Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39а**Резюме*

Цель. Анализ и обобщение имеющихся новых данных о влиянии гипергомоцистеинемии на организм беременных женщин и новорожденных детей.

Методика. Проведен обзор литературы отечественных и зарубежных научных публикаций с 2019 по 2024 гг. Поиск проводился с помощью базы данных биомедицинских исследований «Pubmed» и РИНЦ. По ключевым словам найдено более 12597 публикации.

Результаты. Повышение гомоцистеина в организме связано с течением множества заболеваний. Гипергомоцистеинемия в первую очередь оказывает отрицательное влияние на состояние эндотелия сосудов, а также на систему гемостаза. Одной из главных причин гипергомоцистеинемии является ряд генетических дефектов фермента метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR. Высокий уровень гомоцистеина во время беременности может приводить к таким осложнениям, как повторное невынашивание беременности, преэклампсия, преждевременные роды, низкая масса плода, отслойка плаценты. У новорожденных детей чаще всего гипергомоцистеинемия связана с патологией нервной системы, а также с патологией гемостаза.

Заключение. Учитывая то, что гипергомоцистеинемия приводит к множеству неблагоприятных состояний, изучение этой проблемы является перспективным направлением. Выявление закономерностей при одновременном генетическом исследовании и исследовании уровня гомоцистеина в паре мать – новорожденный поможет лучше понимать способы ранней диагностики заболеваний новорожденных детей и принимать меры для профилактики их возникновения.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, фолатный цикл, беременные, новорожденные

MODERN IDEAS ABOUT THE EFFECT OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA ON THE BODY OF PREGNANT WOMEN AND NEWBORN CHILDREN

Gladkih E.S., Shcherbak V.A., Aksenova T.A.

*Chita State Medical Academy, 39a, Gor'ky St., Chita, 672000, Russia**Abstract*

Objective. Analysis and generalization of available new data on the effect of hyperhomocysteinemia on the body of pregnant women and newborn children.

Methods. A review of the literature of domestic and foreign scientific publications from 2019 to 2024 was conducted. The search was carried out using the Pubmed biomedical research database and the RSCI. More than 10,000 publications were found by keywords.

Results. An increase in homocysteine in the body is associated with the course of many diseases. Hyperhomocysteinemia primarily has a negative effect on the state of the vascular endothelium, as well as on the hemostasis system. One of the main causes of hyperhomocysteinemia is a number of genetic defects of the enzyme methylenetetrahydrofolate reductase – MTHFR. High levels of homocysteine during pregnancy can lead to complications such as repeated miscarriage, preeclampsia, premature birth, low fetal weight, placental abruption. In newborn children, hyperhomocysteinemia is most often associated with pathology of the nervous system, as well as with pathology of hemostasis.

Conclusion. Considering that hyperhomocysteinemia leads to a variety of adverse conditions, the study of this problem is a promising direction. The identification of patterns with simultaneous genetic research

and the study of homocysteine levels in a mother–newborn pair will help to better understand the ways of early diagnosis of diseases of newborn children and take measures to prevent their occurrence.

Keywords: homocysteine, hyperhomocysteinemia, folate cycle, pregnant women, newborns

Введение

Аминотиолы представлены в организме человека такими аминокислотами, как гомоцистеин, метионин, глутатион, цистеин. На протяжении уже многих лет не перестает быть актуальным определение содержания уровня низкомолекулярных аминотиолов в плазме крови человека. Это обусловлено тем, что некоторые из них служат биомаркерами множества различных заболеваний. Среди низкомолекулярных аминотиолов наиболее значимым выступает гомоцистеин. Определение содержания гомоцистеина в крови помогает выявлять ряд заболеваний сердечно-сосудистой системы, нервной системы, и другие.

Образование гомоцистеина в организме человека – важный процесс, так как этот аминотиол выполняет ряд функций, необходимых для поддержания нормального клеточного гомеостаза. Фолатный цикл – это каскадный путь образования аминокислоты метионина из гомоцистеина в организме человека. Этот процесс контролируется ферментом метилентетрагидрофолатредуктазой. Одноуглеродный метаболизм, который включает в себя фолатный цикл, участвует в процессе роста и развития плода, дифференцировке и эпигенетическом программировании [13]. Гомоцистеин участвует в жизненно важных процессах, таких как биосинтез пуриновых нуклеотидов, метилирование ДНК. Но в то же время, несмотря на то, что такая необходимая организму аминокислота выполняет множество важнейших функций, повышение уровня гомоцистеина в плазме крови негативно сказывается на организм человека. Гипергомоцистеинемия может выступать маркером множества различных заболеваний у людей разных возрастов.

Целью работы явился анализ и обобщение имеющихся новых данных о влиянии гипергомоцистеинемии на организм беременных женщин и новорожденных детей.

Роль гипергомоцистеинемии в возникновении заболеваний

В настоящее время продолжается активное изучение влияния гипергомоцистеинемии на организм человека. Повышение концентрации гомоцистеина в плазме сейчас связано с более чем 100 различными заболеваниями. С гипергомоцистеинемией связаны такие нарушения в организме, как дефицит витаминов группы В, которые участвуют в метаболизме гомоцистеина (фолиевая кислота, В₁₂, В₆ и В₂); сердечно-сосудистые заболевания; нейродегенеративные заболевания и нервно-психические расстройства; дегенерация желтого пятна; заболевания почек; врожденные нарушения обмена веществ; осложнения течения беременности. Исследователи из Великобритании считают, что уровень гомоцистеина плазмы крови 11 мкмоль / л или выше как правило, уже требует медицинских вмешательств [36]. Многочисленные исследования доказывают, что повышение уровня гомоцистеина в крови может возникнуть в любом возрасте: как у плода, так и у пожилого человека, а также у беременных женщин, у детей, в том числе у новорожденных. Гипергомоцистеинемия приводит к поражению различных систем организма. Повышенный уровень гомоцистеина (общий уровень гомоцистеина в плазме ≥ 15 мкмоль / л) в первую очередь оказывает отрицательное влияние на состояние эндотелия сосудов, а также на систему гемостаза. Группой китайских ученых было установлено, что гипергомоцистеинемия пагубно влияет на эндотелиальные клетки вены пуповины, приводя к структурному повреждению и снижению их жизнеспособности. Гомоцистеин в концентрации до 2000 мкм, дозозависимо (в более высоких дозах) снижал экспрессию фолиевых рецепторов α человека, расположенных в клетках эндотелия пуповины, истощение рецепторов приводило к стрессу эндоплазматического ретикулума, повреждению эндотелиальных клеток пуповины путем структурных нарушений, усилению апаптоза и соответственно, снижению их жизнеспособности. [14]. Другое исследование также продемонстрировало токсическое влияние гомоцистеина на эндотелий сосудов. Было выявлено, что гипергомоцистеинемия запускает экспрессию эндоплазматически-ретикулярного оксидоредуктина-1 α при эндоплазматически-ретикулярном стрессе и воспаление в эндотелиальных клетках пупочной вены человека. Повышенная активность данного фермента, в свою очередь, продуцирует избыток пероксида водорода, приводит к чрезмерному окислению белка в эндоплазматическом ретикулуме, активации путей развернутого белкового ответа и эндотелиальному воспалению. Всё это может привести к гибели эндотелиальных клеток [41]. Также гипергомоцистеинемия запускает патологические процессы в коагуляционном звене

организма (гомоцистеин увеличивает экспрессию тканевого фактора и инициирует внешний путь активации свертывания крови) [6].

Некоторые авторы считают, что гипергомоцистеинемия, связанная с эндотелиальной дисфункцией, представляет собой предрасполагающий фактор патогенеза атеросклеротических процессов и гиперкоагуляционных состояний, которые связаны с повышенным риском заболеваний коронарных артерий, атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемического инсульта, различных тромботических осложнений [26]. Однако другие авторы приходят к выводам о том, что при гипергомоцистеинемии нарушение баланса между антитромботическим комплексом (АТIII-протеин S-протеин С) и факторами свертывания крови приводит к патологическому каскаду свертывания и тромбообразованию с последующей активацией фибринолиза и возникновением кровотечений, в данном исследовании – аномальных маточных кровотечений [7]. Мы считаем, что гипергомоцистеинемия является как фактором риска тромбоза, так и фактором риска кровотечения в организме человека.

Гипергомоцистеинемия оказывает влияние как на активацию коагуляционных факторов свертывания, так и на ингибиторы свертывания крови [27]. Существуют исследования, показывающие, что повышение уровня гомоцистеина выявлялось у детей с геморрагическим синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани [5]. Группа российских ученых в своей работе сообщает о том, что повышенная кровоточивость и нарушения в системе гемостаза связана с повышенным уровнем гомоцистеина (гипергомоцистеинемия часто наблюдалась как у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, так и без нее, у которых отмечались жалобы на повышенную кровоточивость по микроциркуляторному типу). Была зафиксирована прямая взаимосвязь гипергомоцистеинемии с активностью фактора фон Виллебранда у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Это свидетельствует о том, что гомоцистеин повреждающее воздействует на эндотелий сосудов [4]. Гомоцистеин является прогностическим фактором при многих различных заболеваниях. Однако, исследователи считают, что регуляция этого биомаркера и точные механизмы действия изучены в настоящее время недостаточно. [9]. Это значит, что проблема изучения гипергомоцистеинемии актуальна на современном этапе развития медицины.

Влияние гипергомоцистеинемии на течение беременности

При нормальном течении беременности уровень гомоцистеина у женщин ниже в сравнении с небеременными женщинами. Это связано с гемодилюцией, а также с тем, что часть гомоцистеина может поглощать плод. Нормальные значения гомоцистеина у беременных женщин: 3,9-7,3 ммоль/л до 16 недель беременности, 3,5-5,3 ммоль/л между 20 и 24 неделями беременности и 3,3-7,5 ммоль/л после 36 недель беременности. Повышенный уровень гомоцистеина во время беременности приводит к большому спектру патологических эффектов, таким как дисфункция эндотелия сосудов плаценты (вследствие повышения концентрации перекиси водорода и свободных радикалов супероксида, которые способствуют окислительному повреждению эндотелиальных клеток), дисфункция ДНК и пролиферация гладкомышечных, что тоже связано с окислительным стрессом. Гипергомоцистеинемия приводит к повышению уровня асимметричного диметиларгинина, способствует кальцификации артерий и возникновению воспалительного каскада, что в конечном итоге приводит к неблагоприятным исходам беременности. Высокий уровень гомоцистеина во время беременности может приводить к таким осложнениям, как повторное невынашивание беременности, преэклампсия, преждевременные роды, низкая масса плода, отслойка плаценты, гестационный сахарный диабет [15, 29].

Ранее было установлено, что гипергомоцистеинемия на различных сроках беременности коррелирует с развитием преэклампсии. Возникновение данной патологии связано с тем, что избыток гомоцистеина, приводит к эндотелиальной дисфункции. Это происходит из-за того, что при повышенном уровне гомоцистеина, он через ряд реакций, приводит к накоплению асимметричного диметиларгинина, что блокирует фермент эндотелиальную синтазу азота, что в свою очередь, приводит к дефициту оксида азота. Оксид азота участвует в эндотелиальной регуляции тонуса сосудов. Также он является антикоагулянтом и ингибитором адгезии и агрегации тромбоцитов. Оксид азота оказывает положительное воздействие на эмбриона, участвует в иммуносупрессии, вазорегуляции и транспорте питательных веществ [42, 17]. Другие авторы также показывают, что преэклампсия, являясь одним из тяжелых гипертензионных расстройств во время беременности, связана с повышенным уровнем гомоцистеина и сниженным уровнем фолиевой кислоты в плазме крови беременных женщин [32]. Преэклампсия является одним из важнейших факторов риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных, соответственно, важно исследовать взаимосвязь гипергомоцистеинемии у матери и ее новорожденного ребенка.

Гипергомоцистеинемия при беременности приводит к неблагоприятным исходам беременности, а именно таким как отслойка плаценты, преждевременные роды, низкий вес плода и новорожденного. Кроме того, повышенный уровень гомоцистеина у беременных с преэклампсией увеличивает риск мертворождения, а в некоторых случаях смерти новорожденного ребенка и смерти матери [1, 33, 35, 37]. Однако малая масса тела при рождении может быть связана с гипергомоцистеинемией у матерей на фоне курения и социальных факторов [11], что показывает важность учета неблагоприятных факторов анамнеза при проведении исследований, связанных с гипергомоцистеинемией.

В одном из проведенных ранее исследований была установлена связь: повышенный уровень гомоцистеина у беременных женщин с депрессией приводил к гипергомоцистеинемии у новорожденных мальчиков, и развитию у них двигательных нарушений [43]. Однако, в данном исследовании участвовали доношенные дети, а звенья патогенеза остаются невыясненными. Представляется важным изучить воздействие гипергомоцистеинемии в парах мать-недоношенный новорожденный на возникновение заболеваний у детей.

Выявление повышенного уровня гомоцистеина во время беременности, приводящего к многочисленным неблагоприятным исходам для плода и новорожденного, может играть важную роль в будущем, для прогнозирования и предотвращения этих патологических состояний [31]. Важно также исследовать уровень гомоцистеина у новорожденных детей в корреляции с их матерями, что также будет способствовать прогнозированию, раннему выявлению и предотвращению заболеваний у новорожденных.

Влияние гомоцистеина на организм новорожденных детей

В последнее время становится актуальной проблема изучения влияния гипергомоцистеинемии на организм новорожденных. Гомоцистеин приводит к таким неблагоприятным последствиям как нарушение плацентации, низкая масса плода. Новорожденные дети с малой массой тела чаще рождаются с низкими баллами по шкале Апгар, и чаще требуют оказания реанимационной помощи [20]. Кроме всего, гомоцистеин является нейротоксичным веществом, гипергомоцистеинемия беременных приводит к нарушению развития головного мозга у плода и новорожденного ребенка. Высокий уровень гомоцистеина служит фактором риска возникновения пороков развития у плода, негативно влияет на развитие мозга у детей в будущем, приводя к нарушению когнитивных функций, неблагоприятно сказывается на нервно-психическом развитии детей [8, 34]. Это значит, что проблема гипергомоцистеинемии имеет важное значение для здоровья и развития детей.

В проведенных ранее исследованиях изучалась роль повышения гомоцистеина у матери на нарушение развития нервной системы плода и новорожденного. Пренатальная гипергомоцистеинемия оказывает влияние на морфологическое созревание мозга и активность его нейромедиаторных систем. В дальнейшем у таких детей может возникнуть когнитивный дефицит, который, в свою очередь, является фоном для развития различных нейродегенеративных заболеваний [2].

В одном из исследований была выявлена связь между гипергомоцистеинемией при беременности, гипоксией плода и высоким риском преждевременных родов. У недоношенных новорожденных отмечался более высокий уровень гомоцистеина в крови. Гипоксия плода связана с окислительным стрессом и повышением маркеров воспаления в плаценте [10]. Также в одном исследовании отмечалась связь между повышенным уровнем гомоцистеина у матери и низкой массой при рождении у новорожденных близнецов. Это также связано с тем, что гомоцистеин повреждающее воздействует на эндотелий сосудов [21]. Полученные данные важно учитывать, так как недоношенность является главным фактором риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний у новорожденных. Последствия перенесенного ВЖК могут сказываться на протяжении всей последующей жизни ребенка. ВЖК остается на сегодняшний день патологией с высоким уровнем летальности и инвалидизации недоношенных новорожденных. Поэтому разработка системы профилактики, диагностики и лечения ВЖК не только медицинская, но и важная социально-экономическая задача. Существует не так много исследований, в которых изучалась взаимосвязь гипергомоцистеинемии с возникновением нетравматических внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных. В 2013 г. было установлено, что уровень гомоцистеина был выше у новорожденных с ВЖК, матери которых во время беременности перенесли преэклампсию. Средний уровень гомоцистеина в плазме крови у детей, матери которых перенесли преэклампсию во время течения беременности, составил $8,2 \pm 5,9$ мкмоль/л, в сравнении с контрольной группой – $5,3 \pm 2,7$ мкмоль/л [25]. Однако, в исследованиях не было проведено корреляционного исследования уровня гомоцистеина у женщин и у новорожденных детей.

Одной из главных причин гипергомоцистеинемии является ряд генетических дефектов фермента метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR. Известно, что 10% населения мира гомозиготны по распространенному, наиболее изученному полиморфизму MTHFR – C677T [38]. О том, что полиморфизмы в гене MTHFR у беременных женщин приводят к преждевременному прерыванию беременности, к повышению развития преэклампсии, и другим неблагоприятным состояниям беременной женщины и новорожденного (недоношенность, низкая масса тела при рождении) отмечали в своих работах многие ученые из Китая [16, 22, 40]. Влияние полиморфизмов генов фолатного цикла исследовалось также и у новорожденных детей. В исследовании, проведенном в 2014 г. в США группой ученых, было показано, что полиморфизм гена метилентетрагидрофолата (MTHFR) в сочетании с факторами окружающей среды повышает риск возникновения ВЖК. Другие ученые также исследовали генетическую проблему гипергомоцистеинемии: ими было установлено, что варианты генов MTHFR (C677T, A1298C), MTRR (A66G), MTR (A2756G), RFC1 (G80A) могут влиять на течение новорожденности у недоношенных детей с тяжелой ВЖК [19]. Проблема влияния повышенного уровня гомоцистеина на организм новорожденных детей изучается во всем мире, но требует проведения дополнительных исследований для более точного понимания механизмов воздействия.

Возможные методы профилактики гипергомоцистеинемии

Профилактика гипергомоцистеинемии изучалась как зарубежными, так и российскими учеными. Дефицит фолиевой кислоты связан с повышенной концентрацией гомоцистеина в плазме крови. Было доказано, что снижению уровня гомоцистеина при беременности способствует прием препаратов фолиевой кислоты в период до зачатия и в первом триместре [18, 24, 39]. В одном из исследований факторами, значимо связанными с более высоким уровнем гомоцистеина, были курение во время беременности (в том числе пассивное курение) и хроническая гипертензия. Факторами, значительно снижающими концентрацию гомоцистеина, были принадлежность к негроидной расе, приём фолиевой кислоты (в дозе > 1 мг/сут). Фолиевая кислота в сыворотке крови модифицировала влияние генотипа MTHFR 677C>T на концентрацию гомоцистеина в плазме. Помимо употребления фолиевой кислоты во время беременности, для снижения концентрации уровня гомоцистеина необходимо придерживаться здорового образа жизни, а именно: отказ от курения и употребления кофе, поддержание нормального индекса массы тела, а также потребление витамина B₁₂ [12]. По современным рекомендациям Всемирной организации здравоохранения по дородовому уходу при положительном опыте беременности, беременным женщинам рекомендован прием 400 мкг фолиевой кислоты ежедневно. Прием препаратов фолиевой кислоты следует начинать как можно раньше (в идеале до зачатия). К пищевым источникам фолиевой кислоты относятся зеленые листовые овощи, бобовые, фасоль и мясные продукты. Однако, биодоступность препаратов фолиевой кислоты выше, так как в них она представлена в виде моноглутамата. Фолиевая кислота выполняет роль субстрата и кофактора для синтеза нуклеотидов по путям одноуглеродного переноса. Эти биохимические пути используют фолиевую кислоту и метионин для образования метильных групп, которые необходимы для таких процессов, как синтез ДНК, выработка антиоксидантов и эпигенетическая регуляция [28]. В США для беременных женщин рекомендуемый суточный уровень потребления фолиевой кислоты для профилактики дефектов нервной трубки составляет 400 мкг в день. По данным американских исследователей, обязательное обогащение продуктов питания фолиевой кислотой привело к снижению частоты врождённых дефектов нервной трубки у новорождённых. Помимо этого, прием фолиевой кислоты снижает содержание гомоцистеина в плазме крови [23]. Также назначение препаратов фолиевой кислоты рекомендовано с целью снижения риска развития преэклампсии у беременных [30].

Российскими исследователями было доказано, что профилактикой поражения центральной нервной системы у новорожденных является снижение уровня гомоцистеина у беременных женщин путем приема фолиевой кислоты в составе комплексных витаминных препаратов. У детей, матери которых принимали препараты фолиевой кислоты в недостаточном количестве, при обследовании выявлялась патология сосудистых сплетений, кисты сосудистых сплетений, ВЖК. Начало проведения фолатной терапии после девятой недели беременности чаще сопровождалось возникновением заболеваний нервной системы у новорожденных. У женщин, которые начали получать препараты фолиевой кислоты с прегравидарного этапа (как витаминно-минеральный комплекс с дозой фолиевой кислоты 800 мкг, так и препарат содержащий 500 мкг фолатов в комплексе с витаминами группы В), отмечалось снижение частоты осложнений течения беременности и перинатальной патологии, связанной с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы [3].

Исследования ученых из разных стран доказывают, что гипергомоцистеинемию можно профилактировать. В таком случае снижается риск возникновения патологических состояний у

беременных и новорожденных. Несомненно, что прием фолиевой кислоты снижает риск возникновения дефектов нервной трубки у плода. Однако, эффективность приема фолиевой кислоты в отношении других заболеваний и осложнений течения беременности, связанных с гипергомоцистеинемией требует дальнейшего изучения и проведения исследований.

Заключение

Проблема повышения уровня гомоцистеина актуальна во многих направлениях медицины. Гипергомоцистеинемия вызывает осложнения течения беременности, такие как преэклампсия, преждевременные роды, гестационный сахарный диабет и другие. Проведены многочисленные исследования значения гипергомоцистеинемии в разных возрастных группах и при разных патологиях, но недостаточно изучена проблема гипергомоцистеинемии у новорожденных детей. Известно, что повышенный уровень гомоцистеина у детей преимущественно влияет на патологию нервной системы и патологию гемостаза. Есть данные, что внутрижелудочковые кровоизлияния новорожденных также связаны с гипергомоцистеинемией, однако эта проблема изучена недостаточно полно. Будущие исследования смогут дать ценные представления о патогенезе патологических состояний и о схемах профилактики гипергомоцистеинемии у новорожденных. Выявление закономерностей при одновременном генетическом исследовании и исследовании уровня гомоцистеина в паре мать – новорожденный поможет лучше понимать способы ранней диагностики патологических состояний новорожденных детей и принимать меры для профилактики этих состояний. Это значит, что изучение проблемы гипергомоцистеинемии является перспективным направлением и требует проведения дальнейших исследований.

Литература (References)

1. Адизова С.Р., Ихтиярова Г.А., Иброхимова Д.Б. Уровень гомоцистеина крови в различных формах преэклампсии // Научный медицинский вестник Югры. – 2021. – №1. – С. 9-11. [Adizova S.R., Ihtijarova G.A., Ibrohimova D.B. *Nauchnyj medicinskij vestnik Jugry*. Scientific medical Bulletin of Yugra. – 2021. – N1. – P. 9-11. (in Russian)]
2. Арутюнян А.В., Керкешко Г.О., Милютин Ю. П. и др. Пренатальный стресс при гипергомоцистеинемии у матери: нарушения развития нервной системы плода и функции плаценты // Биохимия. – 2021. – Т.86, №6. – С. 716-728. [Arutjunjan A.V., Kerkeshko G.O., Miljutina Ju. P. et al. *Biohimija*. Biochemistry. – 2021. – V.86, N6. – P. 716-728. (in Russian)]
3. Гурьева В.А., Костыкина Я.М. Особенности течения беременности, состояния новорожденных и детей первого года жизни у женщин с гипергомоцистеинемией с различными подходами к фолатной терапии // Фундаментальные исследования. – 2012. – Т.8, №2. – С. 302-307. [Gur'eva V.A., Kost'kina Ja.M. *Fundamental'nye issledovaniya*. Basic research – 2012. – V.8, N2. – P. 302-307. (in Russian)]
4. Ровда Ю.И., Дорохов Н.А., Скударнов Е.В. и др. Изменение уровня гомоцистеина крови на фоне дисплазии соединительной ткани у детей // Бюллетень медицинской науки. – 2022. – Т.4, №28. – С. 5-12. [Rovda Ju.I., Dorohov N.A., Skudarnov E.V. et al. *Bjulleten' medicinskoj nauki*. Bulletin of Medical Science. – 2022. – V.4, N28. – P. 5-12. (in Russian)]
5. Строзенко Л.А., Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф. и др. Распределение протромботических полиморфизмов у детей с микроциркуляторным типом кровоточивости на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т.23, №2. – С. 85-94. [Strozenko L.A., Skudarnov E.V., Lobanov Ju.F. et al. *Rossijskij pediatricheskij zhurnal*. Russian Pediatric Journal. – 2020. – V.23, N2. – P. 85-94. (in Russian)]
6. Фефелова Е.В., Терешков П.П., Исакова Н.В. и др. Роль гипергомоцистеинемии в механизмах развития гиперкоагуляции у больных ИБС // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – №2. – С. 90-98. [Fefelova E.V., Tereshkov P.P., Isakova N.V. et al. *ENI Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. ENI Zabaikalsky medical Bulletin. – 2019. – N2. – P. 90-98. (in Russian)]
7. Шогирадзе Л.Д., Ковалева В.В., Ковалева В.В. Роль гомоцистеина в патогенезе аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков. Эффективная фармакотерапия // Акушерство и гинекология. – 2022. – Т.18, №34. – С. 32-36. [Shogiradze L.D., Kovaleva V.V., Kovaleva V.V. *Akusherstvo i ginekologija*. Obstetrics and gynecology. – 2022. – V.18, N34. – P. 32-36 (in Russian)]
8. Ars C.L., Nijs I.M., Marroun H.E. et al. Prenatal folate, homocysteine and vitamin B12 levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: The Generation R Study // British Journal of Nutrition. – 2019. – N122. – P. 1-9.

9. Azzini E., Ruggeri S., Polito A. Homocysteine: Its Possible Emerging Role in At-Risk Population Groups // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – V.21, N4. – P. 1421.
10. Bala R., Verma R., Budhwar S. et al. Fetal hyperhomocysteinemia is associated with placental inflammation and early breakdown of maternal-fetal tolerance in pre-term birth // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2022. – V.88, N3. – P. 13589.
11. Cawley S., O'Malley E.G., Kennedy R.A.K. et al. The relationship between maternal plasma homocysteine in early pregnancy and birth weight // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2020. – V.33, N18. – P. 3045-3049.
12. Chaudhry S.H., Taljaard M., MacFarlane A.J. et al. The determinants of maternal homocysteine in pregnancy: findings from the Ottawa and Kingston Birth Cohort // *Public Health Nutrition*. – 2020. – V.23, N17. – P. 3170-3180.
13. Clare C.E., Brassington A.H., Kwong W.Y., Sinclair K.D. One-Carbon Metabolism: Linking Nutritional Biochemistry to Epigenetic Programming of Long-Term Development // *Annual Review of Animal Biosciences*. – 2019. – N7. – P. 263-287.
14. Cui J., Cao C., Hu H. et al. Downregulation of folate receptor α contributes to homocysteine-induced human umbilical vein endothelial cell injury via activation of endoplasmic reticulum stress // *Molecular Medicine*. – 2020. – V.22, N2. – P. 1631-1638.
15. Dai C., Fei Y., Li J. et al. A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications // *BioMed Research International*. – 2021. – N6. – P. 6652231.
16. Ding G., Li Y., Gao J. et al. Associations between AGT, MTHFR, and VEGF gene polymorphisms and preeclampsia in the Chinese population // *Placenta*. – 2022. – V.118, – P. 38-45.
17. Dymara-Konopka W., Laskowska M. The Role of Nitric Oxide, ADMA, and Homocysteine in The Etiopathogenesis of Preeclampsia-Review // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – V.20, N11. – P. 2757.
18. Ferrazzi E., Tiso G., Di Martino D. Folic acid versus 5- methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy // *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. – 2020. – N253. – P. 312-319.
19. Fishchuk L., Rossokha Z., Pokhylko V. et al. Associations of variants of folate cycle genes with features of the clinical course of severe intraventricular hemorrhages in premature infants // *The Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. – 2022. – V.15, N3. – P. 545-551.
20. Gaiday A., Balash L., Tussupkaliyev A. The Role of High Concentrations of Homocysteine for the Development of Fetal Growth Restriction // *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. – 2022. – V.44, N4. – P. 352-359.
21. Gong X.L., Du Y.F., Zhao Y.Y. et al. Association between maternal plasma one-carbon biomarkers during pregnancy and fetal growth in twin pregnancies // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. – 2023. – V.58, N10. – P. 774-782.
22. Huang L.L., Tong J.R., Huang Y. et al. Association of MTHFR gene C677T polymorphism with pregnancy outcome // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2023. – V.27, N1. – P. 166-171.
23. Ismail S., Eljazzar S., Ganji V. Intended and Unintended Benefits of Folic Acid Fortification-A Narrative Review // *Foods*. – 2023. – V.12, N8. – P. 1612.
24. Jankovic-Karasoulos T., Furness D.L., Leemaqz S.Y. et al. Maternal folate, one-carbon metabolism and pregnancy outcomes // *Maternal and child nutrition*. – 2021. – V.17, N1. – P. 13064.
25. Kahramaner Z., Sutcuoglu S., Cicek E. et al. Homocysteine levels and its association with intraventricular hemorrhage in preterm infants born to preeclamptic mothers // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2013. – V.26, N18. – P. 1833-1837.
26. Koklesova L., Mazurakova A., Samec M. et al. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person // *EPMA Journal*. – 2021. – V.12, N4. – P. 477-505.
27. Li Y.Y., Xu J., Sun X.C. et al. Characteristics, differential diagnosis, individualized treatment, and prevention of hyperhomocysteinemia in newborns // *European Journal of Medical Genetics*. – 2023. – V.66, N10. – P. 104836.
28. Lyon P., Strippoli V., Fang B. et al. B Vitamins and One-Carbon Metabolism: Implications in Human Health and Disease // *Nutrients*. – 2020. – V.12, N9. – P. 2867.
29. Memon S.I., Acharya N.S., Acharya S. et al. Maternal Hyperhomocysteinemia as a Predictor of Placenta-Mediated Pregnancy Complications: A Two-Year Novel Study // *Cureus*. – 2023. – V.15, N4. – P. 37461.
30. Murphy M.S.Q., Muldoon K.A., Sheyholislami H. et al. Impact of high-dose folic acid supplementation in pregnancy on biomarkers of folate status and 1-carbon metabolism: An ancillary study of the Folic Acid Clinical Trial (FACT) // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2021. – V.113, N5. – P. 1361-1371.
31. Nwogu C.M., Okunade K.S., Adenekan M.A. et al. Association between maternal serum homocysteine concentrations in early pregnancy and adverse pregnancy outcomes // *Annals of African Medicine*. – 2020. – V.19, N2. – P. 113-118.

32. Olapeju B., Ahmed S., Hong X. et al. Maternal Hypertensive Disorders in Pregnancy and Postpartum Plasma B Vitamin and Homocysteine Profiles in a High-Risk Multiethnic U.S., Population // *Journal of Women's Health*. – 2020. – V.298, N12. – P. 1520-1529.
33. Qin W., Hu X., Fu C. et al. Estimation of homocysteine concentration as an indicator of foetal death in pregnant Chinese women with preeclampsia: A case-control study // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2022. – V.36, N4. – P. 24312.
34. Roigé-Castellví J., Murphy M., Fernández-Ballart J., Canals J.. Moderately elevated preconception fasting plasma total homocysteine is a risk factor for psychological problems in childhood // *Public Health Nutrition*. – 2019. – V.22, N9. – P. 1615-1623.
35. Rubini E., Snoek K.M., Schoenmakers S. et al. First Trimester Maternal Homocysteine and Embryonic and Fetal Growth: The Rotterdam Periconception Cohort // *Nutrients*. – 2022. – V.14, N6. – P. 1129.
36. Smith A.D., Refsum H. Homocysteine - from disease biomarker to disease prevention // *Journal of Internal Medicine*. – 2021. – V.290, N4. – P. 826-854.
37. Thakur P., Bhalerao A. Raised Maternal Homocysteine Levels in Antenatal Women at 10 to 14 Weeks of Gestation and Placenta-Mediated Complications: A Cohort Study // *Cureus*. – 2023. – V.15, N6. – P. 40423.
38. Tinelli C., Di Pino A., Ficulle E. et al. Hyperhomocysteinemia as a Risk Factor and Potential Nutraceutical Target for Certain Pathologies // *Frontiers in nutrition*. – 2019. – V.24, N6. – P. 49.
39. Wilson R.D., O'Connor D.L. Guideline No. 427: Folic Acid and Multivitamin Supplementation for Prevention of Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies // *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. – 2022. – V.44, N6. – P. 707-719.
40. Wu W., Luo D., Ruan X. et al. Polymorphisms in gene MTHFR modify the association between gestational weight gain and adverse birth outcomes // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – V 9. – P. 919651.
41. Wu X., Zhang L., Miao Y. et al. Homocysteine causes vascular endothelial dysfunction by disrupting endoplasmic reticulum redox homeostasis // *Redox Biology*. – 2019. – N20. – P. 46-59.
42. Zhang C., Hu J., Wang X., Gu H. High level of homocysteine is associated with pre-eclampsia risk in pregnant woman: a meta-analysis // *Gynecological Endocrinology*. – 2022. – V.38, N9. – P. 705-712.
43. Zhang H., Tian Y., Zhang S. et al. Homocysteine-mediated gender-dependent effects of prenatal maternal depression on motor development in newborn infants // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – N263. – P. 667-675.

Информация об авторах

Гладких Екатерина Сергеевна – аспирант, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: ekaterina.gladkikh96@yandex.ru

Щербак Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: shcherbak2001@mail.ru

Аксенова Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: tatianaks@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.09.2024

Принята к печати 20.03.2025

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

УДК 611.127, 616.831-002.951.21

3.1.9 Хирургия

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.19 EDN: MCULGJ

УСПЕШНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭХИНОКОККОВОЙ КИСТЫ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННОГО ЭМБОЛИЕЙ БЕДРЕННОЙ АРТЕРИИ У РЕБЕНКА С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ ЭХИНОКОККОЗОМ**© Давлатов Дж.А.¹, Абдувохидов Б.У.^{1,2}, Юлдошев Х.Ф.², Тошпулотов У.Т.², Джобиров Ш.И.²**¹ГУ «Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии», Таджикистан, 734025, Душанбе, ул. Санои, 139²Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино», Таджикистан, 734003, Душанбе, ул. Сино, 29-31*Резюме***Цель.** Изучение клинического случая ведения пациента с эхинококковой кистой сердца.**Методика.** Представлено клиническое наблюдение успешного хирургического лечения эхинококковой кисты левого желудочка сердца, осложненного эмболией бедренной артерии у 10-летнего ребенка с мультифокальным эхинококкозом.**Результаты.** При доплерографическом исследовании сосудов нижних конечностей на уровне левой бедренной артерии был выявлен эмбол, который окклюзирует сосуд. Ребенок в экстренном порядке был взят в операционную. Из просвета левой бедренной артерии с помощью зонда Фогарти был удален кусок хитиновой оболочки. После чего кровообращение левой нижней конечности полностью восстановилось. На следующие сутки проведено дообследование с целью определения источника эмболии. Обнаружена область вскрытия кисты в левый желудочек, размером 10×0,8 мм. Больной на 10 сутки после операции переведен в отделение детской хирургии для решения дальнейшей тактики лечения эхинококковых кист правого легкого, печени и левой почки.**Заключение.** В связи с бессимптомным течением диагностика эхинококковых кист сердца и перикарда несколько затруднена, но при своевременном обращении пациентов современные методы диагностики позволяют выставить правильный диагноз. Данный клинический случай демонстрирует, что при позднем обращении возможны осложнения, которые угрожают жизни пациентам.**Ключевые слова:** эхинококкоз левого желудочка сердца, эхинококковая киста, эмболия бедренной артерии, мультифокальный эхинококкоз**SUCCESSFUL SURGICAL TREATMENT OF LEFT VENTRICLE ECHINOCOCCAL CYST COMPLICATED BY FEMORAL ARTERY EMBOLISM IN A CHILD WITH MULTIFOCAL ECHINOCOCCOSIS****Davlatov J.A.¹, Abduvokhidov B.U.^{1,2}, Yuldoshev Kh.F.², Toshpulotov U.T.², Jobirov Sh.I.^{1,2}**¹State Institution "Republican Scientific Center for Cardiovascular Surgery", 139, Sanoi St., 734025, Dushanbe, Tajikistan²Department of Surgical Diseases N2 named after Academician N.U. Usmanov, State Educational Institution "Avicenna Tajik State Medical University", 29-31, Sino St., 734003, Dushanbe, Tajikistan*Abstract***Objective.** Study of a clinical case of management of a patient with an echinococcal cyst of the heart.**Methods.** The article presents a clinical observation of successful surgical treatment of an echinococcal cyst of the left ventricle of the heart complicated by embolism of the femoral artery in a 10-year-old child with multifocal echinococcosis.

Results. Dopplerography of the lower limb vessels at the level of the left femoral artery revealed an embolus occluding the vessel. The child was urgently taken to the operating room. A piece of the chitinous membrane was removed from the lumen of the left femoral artery using a Fogarty catheter. After that, the blood circulation in the left lower limb was completely restored. The following day, an additional examination was performed to determine the source of the embolism. An area of cyst opening into the left ventricle was detected, measuring 10×0.8 mm. On the 10th day after the operation, the patient was transferred to the pediatric surgery department to decide on further treatment tactics for echinococcal cysts of the right lung, liver and left kidney.

Conclusions. Due to the asymptomatic course, the diagnosis of echinococcal cysts of the heart and pericardium is somewhat difficult, but with timely treatment of patients, modern diagnostic methods allow for the correct diagnosis. This clinical case demonstrates that late treatment may result in complications that threaten the lives of patients.

Keywords: left ventricular echinococcosis, echinococcal cyst, femoral artery embolism, multifocal echinococcosis

Введение

Эхинококковое поражение сердца и перикарда является достаточно редким заболеванием и по данным литературы составляет от 0,01% до 3,0% среди эхинококковых поражений человеческого организма [8, 14, 17]. Эхинококкоз сердца впервые описал Май в 1639 г., в российской литературе – Н. Кашин (1862) [14]. Полагают, что первую успешную операцию по поводу эхинококкоза сердца выполнили в 1921 г. R.M. Marten и C.T. De Crespign. В России А.А. Опокин в 1934 г. удалил кисту перикарда у женщины 35 лет. М.Т. Кудрин (1955 г.) успешно оперировал пациентку по поводу эхинококкоза перикарда под местной анестезией, а А.Н. Чеглецов (1955 г.) под местной анестезией удалил эхинококковую кисту перикарда из левого торакотомного доступа у женщины 30 лет. Р.Т. Панченков и Г.Э. Хаспеков (1957) описали операцию в условиях гипотермии. Первая операция в условиях искусственного кровообращения успешно выполнена Н. Artucio (1962 г.) у 26-летнего мужчины с кистой межжелудочковой перегородки, которая прорвалась в правый желудочек и сопровождалась паразитарной эмболией в сосуды нижней доли правого легкого.

Эхинококкоз сердца по данным мировой литературы поражает лиц разных возрастных групп (от 5 лет до 82 лет), но 75% заболевших это люди в возрасте от 20 до 40 лет. Данные статистики показывают, что эхинококковое поражение печени и легких чаще встречается у лиц женского пола (в соотношении 2,3:1), а эхинококкоз сердца и перикарда чаще встречается у мужчин (3:1). Необходимо отметить, что в 70-80% случаев солитарные гидатидные кисты располагаются в миокарде желудочков [6, 12]. При этом чаще (55-60%) поражается левый желудочек, чем правый. Эхинококковое поражение правого и левого предсердий встречается в 5-7% случаев, а поражение межжелудочковой перегородки встречается чрезвычайно редко.

Исходом эхинококкоза сердца может быть гибель паразита, кальцинирование кисты и разрыв живой кисты в полости сердца или перикарда [1, 6-9, 11, 15]. Разрыв эхинококковой кисты сердца в полость желудочков является одним из смертельно опасных её осложнений. Три четверти умерших в результате разрыва кисты погибают либо от анафилактического шока, либо от эмболии содержимого кисты в сосуды жизненно важных органов [5, 13, 16].

Наша клиника имеет практический опыт по спасению жизни таких пациентов. Ниже представлено клиническое наблюдение успешного хирургического лечения эхинококкоза левого желудочка сердца, осложненного эмболией хитиновой оболочки в бедренную артерию у 10 летнего ребенка.

Целью работы явилось изучение клинического случая ведения пациента с эхинококковой кистой сердца.

Методика

В Областную больницу Бохтара был доставлен ребенок Х. в возрасте 10 лет, без сознания. Из анамнеза (со слов матери) накануне у ребенка после игры в футбол появился внезапный кашель с рвотой. После неоднократной рвоты ребенок потерял сознание и покрылся сыпью. Ребенок на попутной машине был доставлен в областную больницу. При осмотре ребенок без сознания, на

теле ребенка множество высыпаний на подобии крапивницы. Левая нижняя конечность бледная, пальпаторно холодная. Пульсация на бедренной артерии и ниже на магистральных артериях слева не определяется. По линии санитарной авиации был приглашен сосудистый хирург. При осмотре отмечается клиника субкомпенсации кровообращения левой нижней конечности. При доплерографическом исследовании сосудов нижних конечностей на уровне левой бедренной артерии был выявлен эмбол, который окклюзирует сосуд. Ребенок в экстренном порядке был взят в операционную. Из просвета левой бедренной артерии с помощью зонда Фогарти был удален кусок хитиновой оболочки (рис. 1). После чего кровообращение левой нижней конечности полностью восстановилось. На следующие сутки проведено дообследование с целью определения источника эмболии.



Рис. 1. Интраоперационный снимок. Удаление хитиновой оболочки из левой бедренной артерии с помощью зонда Фогарти

На эхокардиограмме в области верхушки левого желудочка определяется эхинококковая киста размерами 38×34мм, частично вскрывшаяся. В полости кисты определяется жидкость и кусочки хитина. Миокард верхушки левого желудочка сердца истончен. В полости перикарда, преимущественно в области верхушки сердца определяется около 100 мл жидкости (рис. 2).



Рис. 2. На эхокардиограмме в проекции верхушки левого желудочка визуализируется эхинококковая киста с перфорацией внутренней стенки (указана стрелкой)

На рентгенограмме грудной клетки в проекции средней доли правого легкого визуализируются эхинококковые кисты (рис. 3).

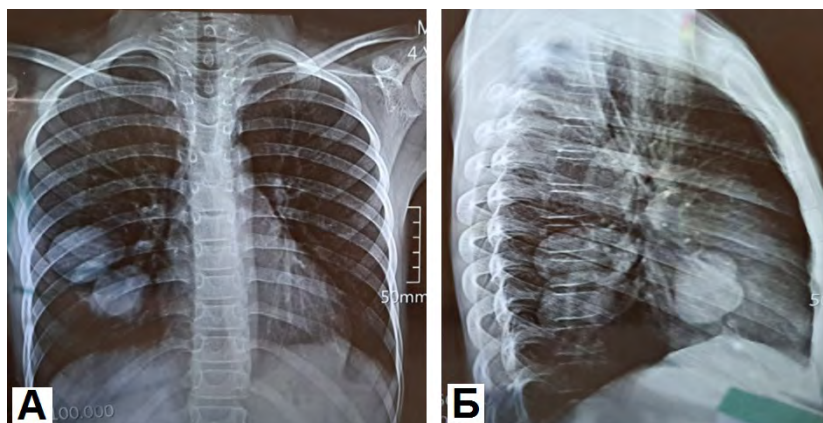


Рис. 3. Рентгенограмма грудной клетки в прямой (А) и боковой (Б) проекциях. В средней доле правого легкого визуализируются эхинококковые кисты

При ультразвуковом исследовании в проекции II, III и VI сегментов печени определяются кистозные образования размерами 17×18, 18×18 и 19×15 мм. Также в верхнем синусе левой почки определяется кистозное образование размерами 16×16 мм. На компьютерной томограмме головного мозга патологические изменения не обнаружены. После улучшения общего состояния ребенка и компенсации кровообращения левой нижней конечности на 7 сутки больной был переведен в Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии (г.Душанбе) для удаления остатков хитиновой оболочки, извскрывшейся эхинококковой кисты левого желудочка сердца, с целью профилактики повторной эмболии содержимым кисты. Ребенок после кратковременной подготовки был взят в операционную. После срединной стернотомии вскрыт полость перикарда, эвакуировано около 100 мл соломенно-желтой жидкости. При ревизии в области вершины левого желудочка определяется образование размерами 38×40 мм мягко эластической консистенции (рис. 4А).

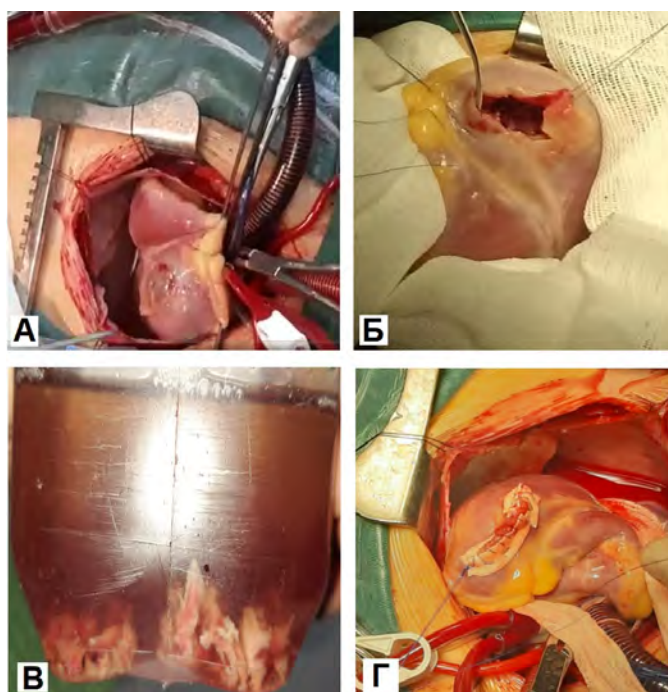


Рис. 4. Интраоперационный снимок: А – в проекции вершины левого желудочка визуализируется образование с истончением его стенки; Б – вскрыта полость эхинококковой кисты и удалено содержимое кисты; В – кусочки хитиновой оболочки, удаленные из полости кисты, Г – ушивание полости кисты с укреплением передней стенки левого желудочка полоской и политетрафторэтилена

После канюляции магистральных сосудов и подсоединения пациента к аппарату искусственного кровообращения остановлена сердечная деятельность с помощью фармакоологической кардиоплегии. Произведена попытка пункционной эвакуации содержимого кисты, безрезультатно. После взятия на держалки вскрыта стенка левого желудочка в области образования (рис. 4Б), из полости кисты удалены кусочки хитиновой оболочки и сгустки крови (рис. 4В). Обнаружена область вскрытия кисты в левый желудочек размером 10×0,8 мм, последняя ушита непрерывным швом, проленом 5/0. Полость эхинококковой кисты обработан 33% раствором натрия хлорида и 10% раствором бетадина. Рана в области верхушки сердца ушита непрерывным швом проленом 4/0 с укреплением линии швов прокладкой из политетрафторэтилена (рис. 4Г). После профилактики воздушной эмболии снят зажим с аорты. Восстановление сердечной деятельности самостоятельное. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Больной на 10 сутки после операции переведен в отделение детской хирургии для решения дальнейшей тактики лечения эхинококковых кист правого легкого, печени и левой почки.

В последнее время, по мере внедрения в клиническую медицину высокоинформативных методов диагностики патологии сердечно-сосудистой системы участились публикации, посвященные диагностике и успешному хирургическому лечению эхинококкоза сердца и перикарда. По данным литературы эхинококкоз сердца считается редкой формой. Частота поражения левого желудочка составляет более половины всех поражений отделов сердца, что возможно связано с наличием лучшего кровоснабжения. Далее наиболее часто при эхинококкозе сердца поражаются межжелудочковая перегородка, правый желудочек, изолированно предсердия, верхушка сердца, межпредсердная перегородка и правое предсердие, а также одновременно все отделы сердца [15, 17, 18].

Эхинококковые кисты левого желудочка располагаются субэпикардially и по мере роста прорываются в перикард, а кисты правого желудочка локализируются субэндокардially и прорываются в полость желудочка (в 10–20 раз чаще) [4, 10]. Между тем, согласно данным нашей клиники кисты левого желудочка, чаще прорываются в просвет полости. Кроме того, за последние годы опубликованы статьи, описывающие серии клинических случаев [2–6].

Заключение

В связи с бессимптомным течением диагностика эхинококковых кист сердца и перикарда несколько затруднена, но при своевременном обращении пациентов современные методы диагностики позволяют выставить правильный диагноз. Данный клинический случай демонстрирует, что при позднем обращении пациента возможны осложнения в виде прорыва кисты в полость левого желудочка с эмболией хитиновой оболочки по магистральным сосудам. Благодаря своевременной, правильной тактике врачей после эмболии хитиновой оболочки из левого желудочка сердца удалось сохранить не только конечность, но и жизнь пациента.

Литература (references)

1. Ильинов В.Н., Козлов Б.Н., Кузнецов М.С. и др. Хирургическое лечение больной с эхинококковой кистой верхушки левого желудочка сердца // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – №11. – С. 70-72. [Ilinov V.N., Kozlov B.N., Kuznetsov M.S. et al. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. Surgery. Journal named after N.I. Pirogov.* – 2014. – N11. – P. 70-72. (in Russian)]
2. Камолов Р.С., Гаилов А.Д., Мирзоев С.А. и др. Эмболия артерий левой нижней конечности хитиновой оболочкой в результате разрыва эхинококковой кисты левого желудочка сердца (клиническое наблюдение) // Евразийский научно-медицинский журнал «Сино». – 2024. – Т.5, №2. – С. 23-31. [Kamolov R.S., Gaibov A.D., Mirzoyev S.A. i dr. *Yevraziyskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal «Sino»*. Eurasian scientific and medical journal “Sino”. – 2024. – V.5, N2. – P. 23-31. (in Russian)]
3. Лежнев Д.А., Михеев Н.Н., Жарикова М.В. Эхинококковая киста правого предсердия (клиническое наблюдение) // Клинические наблюдения и краткие сообщения. – 2020. – №3(81). – С. 75-79. [Lezhnev D.A., Mikheyev N.N., Zharikova M.V. *Klinicheskiye nablyudeniya i kratkiye soobshcheniya*. Clinical observations and brief reports. – 2020. – N3(81). – P. 75-79. (in Russian)]
4. Маликова М.С., Фролова Ю.В., Раскин В.В. и др. Сочетанное хирургическое лечение эхинококкоза сердца и легких в условиях искусственного кровообращения // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021. – № 2. – С. 79-82. [Malikova M.S., Frolova Yu.V., Raskin V.V. et al. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. Surgery. Journal named after NI Pirogov.* – 2021. – N2. – P. 79-82. (in Russian)]

5. Мусаев Г.Х., Шарипов Р.Х., Халилов А.Х. и др. Эхинококкоз сердца: клиническое наблюдение. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2022. – №4. – С. 101–104. [Musaev G.H., Sharipov R.H., Halilov A.H. i dr. *Echinokokkoz serdca: klinicheskoe nabludenie. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* Journal named after N.I. Pirogov. – 2022. – №4. – P. 101-104. [(in Russian)]]
6. Чернов И.И., Козьмин Д.Ю., Деметская В.В. и др. Хирургическое лечение эхинококкоза сердца: клинический случай // Российский кардиологический журнал. – 2023. – Т.28, №15. – С. 53-57. [Chernov I.I., Koz'min D.YU., Demetskaya V.V. i dr. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* Russian Journal of Cardiology. – 2023. – T.28, N15. – P. 53-57. (in Russian)]
7. Шейшеннов Ж.О., Кенбаев А.Б., Джошибаев С. и др. Клиническое наблюдение эхинококкоза сердца // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. – 2024. – Т.12, №1. – С. 113-117. [Sheyshenov ZH.O., Kenbayev A.B., Dzhoshibayev S. i dr. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal imeni akademika B.V. Petrovskogo.* Clinical and experimental surgery. Journal named after academician B.V. Petrovsky. – 2024. – V.12, N1. – P. 113-117. (in Russian)]
8. Bakkali A. Jaabari I. Bouhdadi H. et al. Cardiac hidatidcyst about 17 opereated cases Ann Cardiol // Ann Cardiol Angeiol (Paris). – 2017. – N67. – P.67-73.
9. Birincioglu C.V., Tarcan O., Bardakci H. et al. Off-pump technique for the treatment of ventricular myocardial echinococcosis // The Annals of Thoracic Surgery. – 2003. – V.75. – P. 1232-1237.
10. Fennira S., Kamoun S., Besbes B. et al. Cardiac hydatid cyst in the interventricular septum: a literature review // International Journal of Infectious Diseases. – 2019. – V.88. – P. 120–126.
11. Fiengo L., Bucci F., Giannotti D. et al. Giant cardiac hydatid cyst in children: case report and review of the literature // Clinical Medical Reviews and Case Reports. – 2014. – N7. – P.111-116.
12. Kara S.S., Gullu U.U. A case of intracardiacechinococcosis // Cardiology in the Young. – 2017. – N27. – P.1392-3.
13. Kahlfus S., Flieger R.R., Roepke T.K., Yilmaz K. Diagnosis and treatment of cardiac echinococcosis // Heart. – 2016. – N102. – P. 1348-53.
14. Khan M., Philip L., Brenner K.R. Multidisciplinary management of a rare case: disseminated echinococcus hydatid disease with pulmonary embolism and hypertension // CHEST. – 2023. – V.164, N4. – P. A6151-A6152.
15. Oraha A.Y., Faqe D.A., Kadoura M. et al. Cardiac hidatid cysts: presentation and management. A case series // Annals of Medicine and Surgery. – 2018. – N30. – P. 18-21.
16. Sharma P., Lakhia K., Malhotra A., Garg P. Ruptured intracardiachydatidcystpresentingasacutecoronary syndrome // Asian Cardiovascular and Thoracic Annals. – 2016. – N24. – P. 587-589.
17. Wadhawa V., Shah J., Doshi C. et al. Surgical overview of cardiac echinococcosis: a rare entity // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. – 2018. – N27. – P.1910-1917.
18. YasimA, Ustunsoy H, Gokaslan G. et al. Cardiac echinococcosis: A Single-Centre Stady with 25 patients // Heart Lung and Circulation. – 2017. – N26. – P. 157-63.

Информация об авторах

Джамшиед Давлатов Абдулхакович – научный сотрудник отделения врожденных и приобретенных пороков сердца ГУ «Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии». E-mail: dr.jamshed@mail.ru

Абдувохидов Боходиржон Улмасович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения врожденных и приобретенных пороков сердца ГУ «Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии». E-mail: bakhodira@yandex.ru

Юлдошев Хофиз Файзалиевич – научный сотрудник отделения врожденных и приобретенных пороков сердца ГУ «Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии». E-mail: dr.hofiz@mail.ru

Тошпулатов Уктам Тошматович – врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ГУ «Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии». E-mail: uktamtoshpulatov@gmail.com

Джобиров Шухрат Икромович – заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГУ «Республиканский научный центр сердечно-сосудистой хирургии». E-mail: 918528393@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 18.09.2024

Принята к печати 20.03.2025

УДК 616-006.04-089.5

3.1.12 Анестезиология и реаниматология

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.20 EDN: OCUNHB

ВЛИЯНИЕ МИОРЕЛАКСАНТА ПРОМЕЖУТОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ НА ПАЦИЕНТА В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ, ПЕРЕНЕСШЕГО ЭКСТРЕННУЮ АБДОМИНАЛЬНУЮ ОПЕРАЦИЮ

© Данпут Н., Петрова М.В, Аль Хатиб Н.С.А

*Российский университет дружбы народов (РУДН), Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6**Резюме*

Цель. Оценить, какой миорелаксант лучше подходит пациенту с сепсисом, перенесшему множество операций на брюшной полости.

Методика. У больного в критическом состоянии диагностированы аневризма правой печеночной артерии, аневризма интрааренального отдела аорты, ишемия, некроз сигмовидной кишки, гематома правой половины аорты сначала, а затем развился сепсис. Он перенес множество экстренных операций на брюшной полости. Рокурония бромид, который обычно использовался в качестве миорелаксанта, дольше оставался в его организме, а частота выведения также была медленной, в связи с чем для оценки НМБ использовались часы TOF. Для сравнения также использовался бензилат атракурия, и было доказано, что в организме не было остаточного НМБ.

Результаты. Пациент был экстубирован без остаточного НМБ и смог правильно выполнить три золотые команды (наклонив голову вперед, крепко удерживая запястье врача, согласившись с тем, что горланная трубка его беспокоит), и в течение 55 минут максимальный результат TOF составил 98%. что указывает на отсутствие остаточного мышечного блока.

Заключение. Считается, что для пациентов в критическом состоянии с диагнозом тяжелого сепсиса, перенесших экстренные операции на брюшной полости, бензилат атракурия является лучшим выбором, чем бромид рокурония.

Ключевые слова: сепсис, мониторинг нервно-мышечной блокады, рокурония бромид, атракурия бензилат, экстренная абдоминальная хирургия

THE EFFECT OF INTERMEDIATE MUSCLE RELAXANT ON A CRITICALLY ILL PATIENT UNDERGOING EMERGENCY ABDOMINAL SURGERY

Dhunpuh N, Petrova M.V, Al Khateeb.N.S.A.

*People's Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Miklukho-Maklaya St., 117198, Moscow, Russia**Abstract*

Objective. To assess which muscle relaxant better fits a septic patient undergoing many abdominal surgeries.

Methods. A critically ill patient diagnosed with aneurysm of right hepatic artery, aneurysm of infrarenal part of aorta, ischemia, necrosis of sigmoid colon, hematoma of right side of aorta primarily then later he became septic. He underwent many emergencies abdominal surgeries. Rocuronium Bromide which was normally being used as muscle relaxant proved to be staying longer in his body and the elimination frequency also was slow whereby the TOF watch was used to assess for NMB. Comparingly, atracurium benzilate was also used and it was proven that there was no residual NMB in the body.

Results. The patient was extubated with no residual NMB and was able to carry out the three golden commands properly (bending his head forward, holding the doctor's wrist firmly, agreeing that the laryngeal tube was disturbing him) and within 55 minutes maximum TOF result was 98% indicating that there was no residual muscle block.

Conclusion. It is deemed that on critically ill patients diagnosed with severe sepsis undergoing emergency abdominal surgeries that atracurium benzilate is a better choice than rocuronium bromide.

Keywords: sepsis, monitoring of neuromuscular blockade, rocuronium bromide, atracurium benzilate, emergency abdominal surgery

Введение

Во всем мире зарегистрировано около 60% случаев остаточной нервно-мышечной блокады. Фактически ее правильный мониторинг требует от анестезиолога дополнительных усилий с целью минимизировать остаточную кураризацию. [9,15,12] Существуют некоторые основные определяющие факторы, влияющие на время действия и продолжительность действия миорелаксантов, в частности, гиповолемия/гиповолемический шок, печеночная или почечная недостаточность, геморрагический шок, тяжелый сепсис/септический шок, дисбаланс электролитов, ацидоз/алкалоз, возраст, вес, циркадное время, гормональные препараты. У пациента уже был диагностирован тяжелый сепсис, и в течение двух месяцев ему была проведена серия различных экстренных операций на брюшной полости. [5,11,13] Использовались два разных миорелаксанта: Бензилат атракурия (компания «ФКП Курская Биоткань», Курск, Россия) и рокурония бромид (компания «Экофарм Плюс», Россия). В двух разных случаях с использованием TOF Watch SX из Ирландии глубина введения бензилата атракурия и бромида рокурония регистрировалась соответственно при внутривенном введении, а для индукции вводились фентанил в дозе 30 мкг/мл и пропофол в дозе 150 мг для проведения комбинированной эндотрахеальной интубации.

Больной мужчина 55 лет, прооперирован в Городской клинике имени Виноградова №64. Вес 55 кг, рост 160 см, проведена повторная лапаротомия, разделение спаек кишечника, промывание кишечных петель и дренирование брюшной полости. Основной диагноз: разрыв аневризмы правой печеночной артерии, аневризма интрааортального отдела аорты, ишемия, некроз сигмовидной кишки, гематома правой половины аорты. Клинические осложнения: острая постгеморрагическая анемия, дисбаланс электролитов.[3] Сопутствующими заболеваниями являются: туберкулез с плевро-пневмофиброзом, послеоперационная нагноение брюшной полости, вскрытие и дренирование гематомы, посттравматический остеомиелит грудной клетки, закрытый перелом грудной клетки, остеонекрозомия и установка системы ВАК.

В момент осмотра состояние пациента была тяжелая и ослабленная, был установлен назогастральный зонд, и он не реагировал на окружающие раздражители. В отделении неотложной хирургии анестезиолог удалил старый назогастральный зонд. При индукции после внутривенного введения 150 мг пропофола и 50 мкг/мл фентанила и 30 мг рокурония бромида TOF Watch SX показал 96%. Его давление составляло 116/87 мм рт.ст., а пульс 97/мин, и через одну минуту при TOF, показывающем 101%, анестезиолог сразу же интубировал его; по шкале Маллампа 3 балла. Спустя 2 минуты после в/в введения анестетиков произошло внезапное снижение АД до 51/42 мм рт.ст. и пульса до 47/мин. Затем через 5 минут АД было 50/38 мм рт.ст., пульс 42/мин.

Цель исследования – оценить, какой миорелаксант лучше подходит пациенту с сепсисом, перенесшему множество операций на брюшной полости.

Методика

Для контроля глубины миорелаксанта использовали устройство TOF watch SX Organon (Dublin Ireland Serial no.14-2007058). Внутривенно вводили рокурония бромид (Ecopharm Plus company, Russia) и атракурия бензилат (FKP Kursk Biofabric company, Kursk, Russia). В качестве антидота использовали прозерин, совместно с аппаратом искусственной вентиляции легких Drager Fabius. От пациента было получено письменное добровольное согласие на исследование и публикацию соответствующей медицинской информации в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА – Этические принципы медицинских исследований с участием людей, 2013 г.

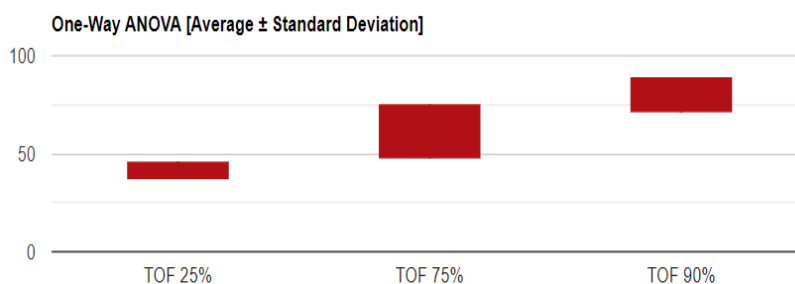


Рис. 1. Сравнение результатов стимуляции (TOF) 25%, 75% и 90%, иллюстрирующих индукцию бромидом рокурония, р-значение = 0,0016 по ANOVA

Результаты исследования и их обсуждение

Рокурония бромид выводится через мочу или желчь, а атракурия бензилат выводится по механизму Хоффмана [2, 14]. Элиминация Хоффмана – это процесс, основанный на температуре и зависящий от pH, то есть повышение pH и температуры тела благоприятствует процессу элиминации, а снижение pH и температуры тела замедляет процесс элиминации. Процесс распада не зависит от уровня активности эстеразы плазмы, ожирения, возраста или состояния почечной и печеночной функции. Было доказано, что рокурония бромид имеет тенденцию оставаться в организме пациента дольше чем атрокурия бензилат, более 1,5 ч. Онлайн-калькулятор ANOVA использовался для расчета табл. 1 и 2, чтобы определить р-значение, которое составляет 0,0016, и показывает, что оно статистически значимо, и гипотеза верна.

Бензилат атракурия, несомненно, подходит для использования в дозе 0,5 мг/кг у этого пациента, в тяжелом состоянии, поскольку он легко выводится в течение $55 \pm 6,8$ мин. при TOF 90% без остаточного нервно-мышечного блока табл. 3.

Таблица 1. Первая интубационная доза рокурония бромида

Интубационная доза рокурония бромида/мг, N=5	TOF 0/с	TOF 25%/мин	TOF 75%/мин	TOF 90%/мин
50	$480 \pm 109,5$	$41,3 \pm 4,8$	$61,3 \pm 14,1$	$80 \pm 9,3$

Примечание: при индукции 0,5 мг/кг рокурония бромида для пяти различных операций наблюдается задержка для TOF 0 на 8 мин., а для TOF 90% – на 10 мин.

Таблица 2. Первая интубационная доза и поддерживающая доза рокурония бромида

Интубационная доза/мг рокурония бромида, N=4	TOF0/с	TOF 25% мин	TOF 75%/мин	Добавленная доза/мг	TOF 0/с	TOF 25%/мин	TOF 75%/мин	TOF 90%/мин
50	$540 \pm 3,2$	$39 \pm 4,6$	83	5	$360 \pm 3,5$	$240 \pm 3,2$	$253 \pm 7,1$	$264 \pm 4,5$

Примечание: при дополнительной дозе 0,05 мг/кг рокурония бромида наблюдается задержка при TOF 0 на 1 мин и при TOF 90 % на 4,4 мин при четырех проведенных операциях

Таблица 3. Первая интубационная доза атракурия бензилата

Интубационная доза/мг атракурия бензилата, N=5	TOF 0/с	TOF 25%/мин	TOF 75%/мин	TOF 90%/мин
50	$240 \pm 6,3$	$35 \pm 5,1$	$49 \pm 6,1$	$55 \pm 6,8$

Примечание: при индукционной дозе 0,5 мг/кг бензилата атракурия при TOF 0 потребовалось на 150 секунд больше при TOD 90% в условиях правильного времени выведения в пяти различных проведенных операциях

У пациентов, в критическом состоянии, часто имеются множественные сопутствующие патологические изменения, такие как дисфункция органов, измененный водно-электролитный баланс и изменения связывания веществ белками, которые могут влиять на метаболизм и выведение лекарств, все это может осложнить использование НМБ [16]. Кроме того, у таких пациентов может произойти изменение чувствительности к миорелаксантам или лекарственной терапии проводимого для лечения основного состояния, в результате чего они особенно восприимчивы к остаточной нервно-мышечной блокаде. Поэтому количественный нейромышечный мониторинг имеет важное значение для управления и разрешения остаточной нейромышечной блокады [4]. Для обеспечения адекватного восстановления после нейромышечной блокады обычно требуется отношение TOF 0,9 или выше. В случае остаточного NMB при использовании рокурония бромида, сугаммадекс является препаратом выбора в качестве антидота [1]. Сугаммадекс имеет много преимуществ по сравнению с традиционными антихолинэстеразными средствами. Он может быстро отменить глубокие уровни нейромышечной блокады, а также не имеет мускариновых побочных эффектов, связанных с антихолинэстеразами. Он обеспечивает более предсказуемое и быстрое восстановление после нейромышечной блокады.

Заключение

Некоторые существенные факторы, которые следует учитывать, поскольку пациент имеет такие показатели по этим шкалам – ASA4 MNOAR 4, Goldman 15B – риск 14-38, Caprini 6 баллов, в основном септический. Нам нужно понять какой тип миорелаксанта следует использовать при любой дальнейшей операции, чтобы минимизировать остаточный нервно-мышечный блок и предотвратить любой неожиданный клинический физиологический дисбаланс в метаболизме, лучше ли подходит атракурия бензилат, для пациентов критического состояния пожилого возраста, подвергающихся экстренной хирургической операции, чтобы облегчить задачу хирурга с минимальной потерей крови, чтобы привести рН крови и бикарбонатов к норме, чтобы стабилизировать анемию, привести температуру тела к норме, купировать гиповолемию, проверить на устойчивость к антибиотикам, при необходимости изменить рекомендуемые антибиотики, питательные смеси для поддержания нормального уровня электролитов, чтобы избежать боли, усталости и сонливости. Если используется рокурония бромид, следует применить минимальную дозу, назначаемую таким тяжелым пациентам, если используется та же стандартная доза 0,6 мг/кг, следует рассмотреть возможность ее отмены в случае остаточного нервно-мышечного блока.

Литература (references)

1. Brull S.J., Murphy G.S. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness // *Anesthesia & Analgesia*. – 2010. – V.111(1). – P. 129-140.
2. Bom A. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host // *Angewandte Chemie (International ed. in English)*. – 2002. – V.41(2). – P. 266-270.
3. Jules O., Manno E. Neuromuscular complications of critical illness // *Critical care clinics*. – 2014. – V.30(4). – P. 785-794.
4. Cheeseman J.F. The effect of time of day on the duration of neuromuscular blockade elicited by rocuronium // *Anaesthesia* – 2007. – V.62(11). – P. 1365-2024.
5. Dhunpath N., Petrova M.V., Moroz V.V. et al. Combination of neuromuscular block monitoring and hand grip strength assessment for patients undergoing emergency abdominal surgery // *RUDN Journal of Medicine*. – 2024. – V.28(1). – P. 104-113.
6. Dhunpath N., Petrova M.V., Moroz V.V., et al. Monitoring of Neuromuscular block during emergency abdominal surgery // *RUDN Journal of Medicine*. – 2023. – V.27(4). – P. 428-440.
7. Huang Y. The effect of circadian rhythm on the duration of neuromuscular blockade produced by atracurium // *Chinese Journal of Anesthesiology*. – 2011. – P. 533-535.
8. Kim Y.B., Sung T.Y., Yang H.S. Factors that affect the onset of action of non-depolarizing neuromuscular blocking agents // *Korean journal of anesthesiology*. – 2017. – V.70(5). – P. 500-510.
9. Murphy G.S. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period // *Minerva anesthesiologica*. – 2006. – V.72(3). – P. 97.
10. Murphy G. S. et al. Postoperative residual neuromuscular blockade is associated with impaired clinical recovery // *Anesthesia & Analgesia*. – 2013. – V.117(1). – P. 133-141.
11. Marshall I.G. Physiology and pharmacology of neuromuscular transmission // *Current Opinion in Anesthesiology*. – 1988. – V.1(2). – P. 243-246.
12. Magorian T. et al. The pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease // *Anesthesia & Analgesia*. – 1995. – V.80(4). – P. 754-759.
13. Sharrock A.E. et al. Emergency abdominal surgery in the elderly: can we predict mortality? // *World Journal of Surgery*. – 2017. – V. 41. – P. 402-409.
14. Senningsen P. Increased mortality in the elderly after emergency abdominal surgery // *Danish Medical Journal*. – 2014. – V.61(7). – P. A4876.
15. Wierda J. M. et al. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/dynamic relationship of rocuronium bromide in humans // *European journal of anaesthesiology. Supplement*. – 1994. – V.9. – P. 66-74.
16. Vender J.S. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis: an evidence-based review // *Critical care medicine*. – 2004. – V.32(11). – P. 554-561.

Информация об авторах

Данпут Нилам – аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии Российского университета дружбы народов (РУДН) «Медицинский институт» Минобрнауки России, врач анестезиолог-реаниматолог ООО «Скорая Медицинская Помощь Регион». E-mail: dhunputhneclam@gmail.com

Петрова Марина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии Российского университета дружбы народов (РУДН) «Медицинский институт» Минобрнауки России. E-mail: mail@petrovamv.ru

Аль Хатиб Наашаат Султан Афиф – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедра иностранных языков медицинского института Российского университета Дружбы народов (РУДН), врач-офтальмолог АО группы компаний МЕДСИ Premium. E-mail: lnsa_109@yahoo.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.09.2024

Принята к печати 22.03.2025

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 615.012

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.21 EDN: POZNJU

СТАБИЛЬНОСТЬ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА ВОДНЫХ РАСТВОРОВ КАЛЬЦИЯ ХЛОРИДА ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ© Мальчёнкова С.С.¹, Голяк Н.С.¹, Бердник Н.Н.², Циркунова Ж.Ф.²¹Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83²Лаборатория внутрибольничных инфекций научно-исследовательской части научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 220116, Минск, пр-т Дзержинского, 83, корп. 5*Резюме*

Цель. Установить микробиологическую и химическую стабильность экстемпоральных растворов кальция хлорида 1% и 10% для перорального применения до вскрытия флаконов в соответствии с требованиями Фармакопеи Евразийского экономического союза.

Методика. В исследовании использовали водные растворы кальция хлорида, изготовленные в условиях производственной аптеки: три серии в концентрации 1% и три серии в концентрации 10%, расфасованные в стеклянные флаконы по 50 мл (всего 36 флаконов). Растворы хранились в климатической камере (Mettmert, Германия) при температуре $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ и относительной влажности воздуха $60 \pm 0,5\%$ в течение 20 суток. Содержание кальция хлорида оценивали в первые сутки изготовления, а затем через каждые пять суток хранения с применением фармакопейных методик. Микробиологическую чистоту препаратов устанавливали в день изготовления и через каждые пять суток хранения согласно требованиям Фармакопеи ЕАЭС ст. 2.1.6.6. и 2.1.6.7. методом поверхностного посева растворов на плотные питательные среды. Для каждого исследуемого образца рассчитывали общее количество аэробов (ОКА) и общее количество дрожжевых и плесневых грибов (ОКГ) в 1 мл.

Результаты. После пяти суток хранения все образцы растворов соответствовали требованиям Фармакопеи ЕАЭС ст. 2.3.1.2. «Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства». На 10-е сутки хранения микробная обсемененность четырех из шести образцов превысила фармакопейные нормы ЕАЭС и составила по показателю ОКА $4,2 \times 10^2$ КОЕ/мл; $8,9 \times 10^2$ КОЕ/мл; $2,9 \times 10^3$ КОЕ/мл, по показателю ОКГ $3,0 \times 10^1$ КОЕ/мл. Все образцы растворов являлись годными в день изготовления и на протяжении всего периода хранения 20 суток по показателям описание, подлинность и содержание кальция хлорида согласно требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь.

Заключение. Микробиологическая чистота проанализированных образцов раствора кальция хлорида 1% и 10% экстемпорального изготовления соответствовала требованиям Фармакопеи ЕАЭС в течение 5 суток хранения. Показатели химической стабильности (результаты количественного определения) находились в пределах требований Государственной фармакопеи Республики Беларусь на протяжении всего срока хранения.

Ключевые слова: аптечное изготовление, микробиологическая чистота, раствор кальция хлорида, экстемпоральный

STABILITY AND MICROBIOLOGICAL PURITY OF COMPOUNDING AQUEOUS CALCIUM CHLORIDE SOLUTIONSMalchenkova S.S.¹, Golyak N.S.¹, Berdnik N.N.², Tsyrukunova Z.F.²¹Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinskogo Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus²Laboratory of Nosocomial Infections of the Research Department of the Belarusian State Medical University, 83, building 5, Dzerzhinskogo Av., 220116, Minsk, Republic of Belarus

Abstract

Objective. To establish the microbiological and chemical stability of a non-sterile extemporaneous preparation using the example of 1% and 10% calcium chloride solutions for oral administration before opening the bottle in accordance with the requirements of the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union.

Methods. The study involved aqueous solutions of calcium chloride prepared in a compounding pharmacy: three series at a concentration of 1% and three series at a concentration of 10%, packaged in glass bottles 50 ml (36 bottles in total). The vials were stored in a climatic chamber (Memmert, Germany) at a temperature of $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ and a relative air humidity of $60 \pm 0.5\%$. The calcium chloride content was assessed on the first day of manufacture and then every five days of storage using pharmacopoeial express methods. The microbiological purity of the preparations was established on the day of manufacture and every five days of storage in accordance with the requirements of the Pharmacopoeia of the Union, art. 2.1.6.6. and 2.1.6.7 by surface inoculation of solutions onto culture media. The total number of aerobes (TAMC) and the total number of yeast and mold fungi (TYMC) in 1 ml were calculated for each sample under study.

Results. After five days of storage, all solution samples met the requirements of the Pharmacopoeia of the Union, art. 2.3.1.2. "Requirements for the microbiological purity of medicinal products, pharmaceutical substances and auxiliary substances for their production". On the 10th day of storage, the microbial contamination of four of the six samples exceeded the pharmacopoeial standards established by the Pharmacopoeia of the Union and amounted to 4.2×10^2 CFU/ml; 8.9×10^2 CFU/ml; 2.9×10^3 CFU/ml according to the OKG indicator, 3.0×10^1 CFU/ml according to the OKG indicator.

Conclusion. The microbiological purity of the analyzed samples of extemporaneous calcium chloride solution 1% and 10% complied with the requirements of the Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union during 5 days of storage. The chemical stability indicators (results of quantitative determination) were within the requirements of the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus throughout the entire shelf life.

Keywords: pharmaceutical compounding, microbiological purity, calcium chloride solution, extemporaneous

Введение

Экстемпоральные лекарственные препараты, в том числе нестерильные водные растворы различных солей (кальция хлорида, магния сульфата, новокаина гидрохлорида и др.), изготавливаются производственными аптеками Республики Беларусь. Их качество до утверждения в 2007 г. национальных фармакопейных стандартов должно было соответствовать фармакопейным нормам ГФ СССР X и XI. Микробиологическая чистота лекарственных средств определялась общей фармакопейной статьей «Методы микробиологического контроля лекарственных средств», которая впервые была введена в ГФ СССР XI (1990 г.) с последующими изменениями [4, 5].

На данный момент качество лекарственных средств *ex tempore* регламентируется разделом #6.3 Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ), который определяет критерии «годной» и «забракованной» аптечной продукции. Кроме того, все нестерильные экстемпоральные препараты должны соответствовать требованиям ст. 5.1.4. ГФ РБ «Микробиологическая чистота нестерильных лекарственных средств и фармацевтических субстанций».

Республика Беларусь является также членом Евразийского экономического союза. Фармакопея ЕАЭС имеет статус региональной фармакопеи и регулирует качество лекарственных средств на фармацевтическом рынке Союза. Ст. 2.3.1.2 Фармакопеи ЕАЭС устанавливает критерии приемлемости микробиологической чистоты лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ. Нестерильные лекарственные средства могут быть контаминированы лимитированным количеством бактерий и грибов при отсутствии определенных опасных для здоровья видов микроорганизмов. Для жидких препаратов для приема внутрь не допускается контаминация *E. coli*.

В таблице 1 приведены критерии приемлемости обсемененности лекарственных препаратов и особенности испытаний по показателю «Микробиологическая чистота» согласно ГФ СССР XI, ГФ РБ II, ГФ РФ XIV и Фармакопеи ЕАЭС.

Таблица 1. Сравнение испытаний микробиологической чистоты водных лекарственных средств для приема внутрь согласно ГФ СССР XI, фармакопеи ЕАЭС и национальным фармакопейным стандартам

Параметр или условие	ГФ СССР XI (1990 г.)	ГФ РБ II (2012 г.)	ГФ РФ XIV (2018 г.)	Фармакопея ЕАЭС (2020 г.)
Тест-микроорганизм ¹	<i>B. subtilis</i> ; <i>P. aeruginosa</i> ; <i>S. aureus</i> ; <i>C. albicans</i> <i>E. coli</i> ; (из Каталога штаммов Всесоюзного музея патогенных бактерий ГИСК им. Л.А. Тарасевича)	<i>B. subtilis</i> ; <i>P. aeruginosa</i> ; <i>S. aureus</i> ; <i>C. albicans</i> ; <i>A. brasiliensis</i> ; (из зарубежных каталогов штаммов – ATCC, NCIMB, CIP, NBRC)	<i>B. subtilis</i> или <i>B. cereus</i> <i>P. aeruginosa</i> ; <i>S. aureus</i> ; <i>S. epidermidis</i> ; <i>C. albicans</i> <i>A. brasiliensis</i> или <i>A. niger</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>Salmonella abony</i> (тест-штаммы микроорганизмов, депонированные в любых официальных коллекциях)	<i>B. subtilis</i> или <i>B. cereus</i> <i>P. aeruginosa</i> ; <i>S. aureus</i> ; <i>C. albicans</i> ; <i>A. brasiliensis</i> или <i>A. niger</i> ; <i>E. coli</i> ; (тест-штаммы микроорганизмов, депонированные в любых официальных коллекциях)
Питательные среды для выявления микроорганизмов	МПА (для <i>B. subtilis</i>); ПС ГРМ №8 (для <i>P. aeruginosa</i> и <i>S. aureus</i>); Среда №2 агар Сабуро (для <i>C. albicans</i>); МПБ (накопление <i>E. coli</i>) и МПА с калия нитритом или Среда №7 (идентификации <i>E. coli</i>)	ТСА (для <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. subtilis</i>); декстрозный агар Сабуро (для <i>C. albicans</i> и <i>A. brasiliensis</i>);	ТСА или Среда №1 для выращивания бактерий; Агар Сабуро с глюкозой или Среда №2 для выращивания грибов;	ТСА или Среда №1 для выращивания бактерий; Агар Сабуро с глюкозой или Среда №2 для выращивания грибов; Среда №8 для выращивания бактерий
Метод обнаружения микроорганизмов в испытуемом продукте	Двуслойный агаровый метод в чашках Петри	Мембранная фильтрация, методы чашечного посева, метод наиболее вероятного числа	Чашечные агаровые методы (глубинный, двухслойный, поверхностный), мембранная фильтрация, метод наиболее вероятного числа	Чашечные агаровые методы (глубинный, двухслойный, поверхностный), мембранная фильтрация, метод наиболее вероятного числа
Критерии приемлемости для микробиологической чистоты для водных ЛС для внутреннего применения	ОКА не более 10^3 в 1 мл (не более 1000 КОЕ/мл); ОКГ не более 10^2 в 1 мл (не более 100 КОЕ/мл); Отсутствие <i>E. Coli</i>	ОКА 10^2 (не более 200 КОЕ/мл); ОКГ 10^1 (не более 20 КОЕ/мл); Отсутствие <i>E. Coli</i>	ОКА 10^2 (не более 200 КОЕ/мл); ОКГ 10^1 (не более 20 КОЕ/мл); Отсутствие <i>E. Coli</i>	ОКА 10^2 (не более 200 КОЕ/мл); ОКГ 10^1 (не более 20 КОЕ/мл); Отсутствие <i>E. Coli</i>
Испытания на наличие специфических микроорганизмов	-	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>

Как видно из таблицы, требования к микробиологической чистоте водных растворов лекарственных средств для перорального применения одинаковы в Российской Федерации и в Республике Беларусь и соответствуют требованиям европейского уровня. Такие же критерии установлены Фармакопеей ЕАЭС. Современные фармакопейные требования к микробиологической чистоте нестерильных пероральных лекарственных препаратов строже по сравнению с нормами Фармакопеи СССР XI. Поэтому испытания микробиологической чистоты лекарственных препаратов становятся особенно актуальными для выяснения соответствия производимой аптеками продукции фармакопейным нормам. Так, коллективом авторов статьи была исследована микробиологическая стабильность нестерильных растворов натрия тиосульфата 5% и 30% аптечного изготовления. По результатам испытаний показатели микробиологической

¹ Для доказательства возможности обнаружения микроорганизмов в испытании

чистоты растворов соответствовали нормам ГФ РБ II в течение 20 суток хранения [1]. Микробиологическая стабильность растворов натрия тиосульфата аптечного изготовления объясняется антибактериальными свойствами самой субстанции, что было подтверждено последующими исследованиями и установлением минимальной подавляющей и минимальной бактерицидной концентрацией натрия тиосульфата [2].

Фармацевтическая промышленность производит стерильные растворы кальция хлорида 5% и 10% для внутривенного введения в ампулах по 5 мл и 10 мл. Нестерильные растворы кальция хлорида в концентрации до 10% изготавливаются аптеками из 50%-го концентрированного водного раствора, который в свою очередь готовят как аптечный полуфабрикат (заготовку) из субстанции кальция хлорида. Аптечное изготовление нестерильных растворов осуществляется в ассистентской комнате с использованием воды очищенной и является несерийным (кроме изготовления лекарственных средств по требованиям отделений больниц и внутриаптечной заготовки). Несмотря на значительное сокращение номенклатуры используемых концентрированных растворов, растворы кальция хлорида 1:2 имеются в любой производственной аптеке. Растворы кальция хлорида для внутреннего применения используются в комплексной десенсибилизирующей терапии различных простудных, а также кожных заболеваний (аллергический зуд, экзема, псориаз, педикулез) [3].

Цель исследования – установить микробиологическую и химическую стабильность экстензоральных растворов кальция хлорида 1% и 10% для перорального применения до вскрытия флаконов в соответствии с требованиями Фармакопеи Евразийского экономического союза.

Методика

Объектами исследования служили препараты нестерильных водных растворов кальция хлорида, изготовленные в условиях производственной аптеки: серии 5, 6, 7 – 1% раствор по 50 мл, серии 8, 9, 10 – 10% раствор по 50 мл. Изготовление осуществлялось в ассистентской с использованием аптечной заготовки концентрированного раствора кальция хлорида 1:2 и воды очищенной. Тара – стеклянный флакон. Качество аптечной продукции подтверждается стандартными испытаниями, включающими органолептический, качественный и количественный контроль. Определение подлинности (идентификация) образцов лекарственных препаратов проводили в соответствии с ГФ РБ II, Т. 1, с. 1028.

Содержание кальция хлорида оценивали согласно ГФ РБ #6.2. Экспресс-анализ лекарственных средств. Для 1%-го раствора применяли комплексонометрическое титрование. К 1,0 мл анализируемого раствора прибавляли 5,0 мл аммиачного буферного раствора (рН 10,0), металлоиндикатор эриохром черный Т, титровали 0,0500 М раствором натрия эдетата до синего окрашивания. Раствор титранта динатрия эдетата 0,0500 М готовили из точной навески натрия эдетата (1,8750 г), растворяли в воде очищенной и доводили объем до 100 мл. Содержание кальция хлорида рассчитывали по формуле $m = CV_{\text{экв}} \cdot M \cdot 10^{-2} \cdot 50$, где C – концентрация титранта натрия эдетата, моль/л; V – объем титранта, мл; M – молярная масса кальция хлорида гексагидрата 219,1 г/моль.

Содержание кальция хлорида в 10%-ом растворе оценивали рефрактометрически (рефрактометр Abbe NAR-1T, Япония). Градуировка прибора осуществлялась по воде очищенной с показателем преломления 1,3330. Содержание кальция хлорида рассчитывали по формуле $m = (n - n_0/F) \times 0,5$, где F – фактор прироста показателя преломления при увеличении концентрации кальция хлорида на 1% равный 0,00116.

Микробиологическую стабильность растворов устанавливали следующим образом: в каждом образце определяли общее количество аэробов (ОКА), общее количество грибов (ОКГ) и *E. coli* в день вскрытия флакона (нулевая точка) и через каждые 5 суток хранения. До вскрытия флаконов готовые препараты хранились в климатической камере (Memmert, Германия) при температуре $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$ и относительной влажности воздуха $60 \pm 0,5\%$. В работе использовали следующие питательные среды (ПС): триптон-соевый агар (ТСА) и триптон-соевый бульон (ТСБ) (Великобритания), агар Сабуро (РФ), бульон МакКонки-ГРМ (РФ), агар МакКонки (Индия). Все ПС прошли обязательный контроль на ростовые свойства и на стерильность (отрицательный контроль). В качестве типовых тест-культур использовали *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *Bacillus subtilis* ATCC 6051, *Candida albicans* ATCC 10831, *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404.

Оценку возможного ингибирующего влияния кальция хлорида на рост микроорганизмов проводили инокулируя взвесью микробных клеток тест-штаммов чашки с ТСА и с агаром Сабуро в присутствии испытуемых образцов и без них (контроль). Инокуляты получали последовательными десятикратными разведениями культур тест-штаммов изотоническим раствором натрия хлорида до содержания в инокуляте не более 100 микробных клеток.

Испытания микробиологической чистоты растворов кальция хлорида проводили методом поверхностного посева: 0,1 мл исследуемого образца наносили на поверхность агаризованной среды (ТСА для выявления бактерий, агара Сабуро без хлорамфеникола – для выявления грибов). Для каждого образца процедуру выполняли в двух повторностях. Чашки с ТСА инкубировали при температуре 30-35 °С в течение 3-5 суток, а чашки с агаром Сабуро при температуре 20-25 °С в течение 5-7 суток. Общее количество аэробов и общее количество грибов в 1 мл испытуемого раствора определяли по формуле: $N = \sum c/n \times 10$, где c – сумма колоний на двух чашках, n – число чашек, 10 – коэффициент при посеве 100 мкл образца раствора.

Выявление *E. coli* проводили следующим образом. В 50 мл ТСБ вносили 5 мл испытуемого образца, инкубировали в термостате при температуре 30-35°C в течение 24 ч. Тщательно перемешивали и пересевали по 0,5 мл в 50 мл бульона МакКонки, инкубировали при температуре 42-44°C в течение 48 ч. Тщательно перемешивали и 0,1 мл пересевали на агар МакКонки, инкубировали при температуре 30-35°C в течение 18-72 ч. Рост колоний на чашках свидетельствовал о присутствии *E. coli* в образце.

Все работы по оценке микробиологической чистоты исследуемых образцов проводили в асептических условиях, в помещении для выполнения стерильных работ с использованием ламинарного бокса второго класса микробиологической безопасности типа 2А «Lambox».

Результаты исследования и их обсуждение

Каждый испытуемый препарат всех серий представлял собой прозрачную бесцветную жидкость и давал положительные реакции на катион кальция и хлорид-анион. Результаты содержания кальция хлорида в растворах приведены в табл. 2 и 3.

Таблица 2. Значения объемов титранта натрия эдетата и расчетные значения массы навесок кальция хлорида в растворах кальция хлорида 1% 50 мл

Серия	Период хранения									
	0 суток		5 суток		10 суток		15 суток		20 суток	
	<i>V, мл</i>	<i>m, г</i>	<i>V, мл</i>	<i>m, г</i>	<i>V, мл</i>	<i>m, г</i>	<i>V, мл</i>	<i>m, г</i>	<i>V, мл</i>	<i>m, г</i>
5	0,90	0,4930	0,89	0,4875	0,89	0,4875	0,93	0,5094	0,91	0,4985
6	0,89	0,4875	0,89	0,4875	0,90	0,4930	0,91	0,4985	0,90	0,4930
7	0,89	0,4875	0,89	0,4875	0,90	0,4930	0,89	0,4875	0,90	0,4930

Таблица 3. Значения показателей преломления и расчетные значения массы навесок кальция хлорида в растворах кальция хлорида 10%

Серия	Период хранения									
	0 суток		5 суток		10 суток		15 суток		20 суток	
	<i>n</i>	<i>m, г</i>	<i>n</i>	<i>m, г</i>	<i>n</i>	<i>m, г</i>	<i>n</i>	<i>m, г</i>	<i>n</i>	<i>m, г</i>
8	1,3447	5,0431	1,3447	5,0431	1,3447	5,0431	1,3447	5,0431	1,3447	5,0431
9	1,3447	5,0431	1,3447	5,0431	1,3448	5,0862	1,3448	5,0862	1,3447	5,0431
10	1,3447	5,0431	1,3447	5,0431	1,3447	5,0431	1,3447	5,0431	1,3447	5,0431

Раздел #6.3.1. ГФ РБ устанавливает отклонения, допустимые в массе навески отдельных фармацевтических субстанций в жидких лекарственных средствах при изготовлении массо-объемным методом с использованием как концентрированных растворов, так и фармацевтических субстанций. Во всех анализируемых образцах содержание кальция хлорида находилось в пределах фармакопейных норм (табл. 4). Химическая стабильность анализируемых препаратов не ухудшалась в течение всего времени хранения.

Таблица 4. Значения среднего содержания кальция хлорида в образцах за период хранения 20 суток

Конц. CaCl ₂	Серия образца	Период хранения	Отклонения, допустимые в массе навески отдельной фармацевтической субстанции в ЖЛС согласно #6.3.1. ГФ РБ II
		20 суток	
		Содержания кальция хлорида, г $\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$ ($\alpha=0,05$)	
1%	5	$0,495 \pm 0,009$	$\pm 8\%$ [0,460-0,540]
	6	$0,492 \pm 0,005$	
	7	$0,490 \pm 0,003$	
10%	8	$5,043 \pm 0,000$	$\pm 4\%$ [4,800-5,200]
	9	$5,060 \pm 0,024$	
	10	$5,043 \pm 0,000$	

В ходе анализа микробиологической стабильности исследуемых образцов выявлено, что кальция хлорид приводит к осаждению компонентов жидких и агаризованных ПС. Это может ухудшить ростовые свойства ПС. Для выявления негативного влияния кальция хлорида на рост микроорганизмов и свойства ПС была проведена оценка роста типовых тест-штаммов в контроле (суспензия тест-штаммов в растворе натрия хлорида 0,9%) и в присутствии испытуемых растворов кальция хлорида. Результаты учета посевов представлены в таблице 5. ГФ РБ устанавливает, что рост микроорганизмов на ПС в контроле и в присутствии продукта не должен отличаться более чем в два раза. Уменьшение роста на коэффициент более 2 свидетельствует об ингибировании роста микроорганизмов испытуемым продуктом. В таблице 6 представлены расчетные значения коэффициента ингибирования. По результатам учета посевов тест-штаммов установлено, что растворы кальция хлорида 1% и 10% не ухудшают ростовые свойства ПС и не ингибируют рост микроорганизмов.

Таблица 5. Число колониеобразующих единиц (КОЕ) на ПС в контроле и на ПС в присутствии растворов кальция хлорида

Среда	Результат	Число КОЕ тест-штаммов				
		<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. brasiliensis</i>
Контроль (N ₀)	I	242	196	20	143	12
	II	182	220	38	175	5
	Ср. знач.	212	208	29	159	9
CaCl ₂ 1% (N ₁)	I	224	225	14	196	4
	II	208	213	43	220	9
	Ср. знач.	216	219	29	208	7
CaCl ₂ 10% (N ₂)	I	164	234	23	122	4
	II	153	217	43	178	6
	Ср. знач.	159	226	33	150	5

Примечание: N₀ – среднее число колоний на ПС в контроле, N₁ – среднее число колоний на ПС в присутствии раствора кальция хлорида 1%, N₂ – среднее число колоний на ПС в присутствии раствора кальция хлорида 10%

Таблица 6. Значения коэффициентов ингибирования роста тест-штаммов микроорганизмов

Коэффициент	Тест-штамм				
	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. brasiliensis</i>
N ₀ /N ₁	1,0	0,9	1,0	0,8	1,1
N ₀ /N ₂	1,4	0,9	0,9	1,3	1,8

Примечание: N₀ – среднее число колоний на ПС в контроле, N₁ – среднее число колоний на ПС в присутствии раствора кальция хлорида 1%, N₂ – среднее число колоний на ПС в присутствии раствора кальция хлорида 10%

Ст. 2.3.1.2. Фармакопеи ЕАЭС устанавливает критерии приемлемости для нестерильных водных лекарственных средств для внутреннего применения: допустимый уровень обсемененности аэробными микроорганизмами составляет 10² КОЕ/мл, грибами 10¹ КОЕ/мл, при отсутствии *E. coli*. Для всех лекарственных средств критерии приемлемости интерпретируют с учетом коэффициента 2, то есть максимальная обсемененность аэробами не должна превышать 200 КОЕ/мл, грибами – 20 КОЕ/мл. Показатели микробиологической чистоты водных растворов для приема внутрь согласно ГФ СССР XI отличаются в пять раз: обсемененность аэробами до 1000

КОЕ/мл, грибами – до 100 КОЕ/мл. Согласно фармакопеи ЕАЭС для нестерильных продуктов при учете и интерпретации результатов, полученных чашечными агаровыми методами, при отсутствии роста на питательной среде принимают обсемененность менее 10 КОЕ/мл. В таблице 7 представлены результаты микробиологических испытаний нестерильных растворов кальция хлорида 1% (серии 5-7) и 10% (серии 8-10).

Таблица 7. Микробиологические испытания растворов кальция хлорида 1% и 10%: общее количество жизнеспособных аэробов (ОКА/мл) и общее количество грибов (ОКГ/мл)

Количество жизнеспособных аэробов (ОКА/мл) и общее количество грибов (ОКГ/мл)							
Конц. CaCl ₂	Серия образца	Период хранения					Допустимые критерии приемлемости микробиологической чистоты, согласно ст. 2.3.1.2. Фармакопеи ЕАЭС
		0 суток	5 суток	10 суток	15 суток	20 суток	
		ОКА среднее значение, КОЕ/мл					
1%	5	<10	<10	10	<10	2280	10 ² КОЕ/мл = 200 КОЕ/мл, отсутствии <i>E. coli</i>
	6	<10	<10	2845	3150	65	
	7	<10	<10	885	1780	50	
10%	8	<10	<10	<10	<10	<10	
	9	55	195	415	345	2035	
	10	10	0	0	0	0	
		ОКГ среднее значение, КОЕ/мл					10 ¹ КОЕ/мл = 20 КОЕ/мл, отсутствии <i>E. coli</i>
1%	5	<10	<10	30	<10	<10	
	6	<10	<10	20	3355	<10	
	7	<10	<10	<10	1000	<10	
10%	8	<10	<10	<10	<10	<10	
	9	<10	5	95	55	1995	
	10	<10	<10	<10	<10	50	

При изготовлении фармацевтических растворов в нестерильных условиях микробиологическая чистота готового экстемпорального лекарственного препарата зависит от качества нестерильной субстанции и растворителя, а также условий изготовления. Внутриаптечная заготовка концентрированный раствор кальция хлорида изготавливается в асептических условиях с использованием воды очищенной свежеперегнанной и хранится не более 30 суток при температуре не выше 25°C. Растворы кальция хлорида 5% и 10% получают разбавлением концентрированного раствора водой очищенной. В качестве первичной упаковки используются стерильные аптечные флаконы, которые обрабатываются и хранятся согласно санитарно-эпидемиологическим требованиям для аптек [7].

В день изготовления и по истечении пяти суток хранения микробиологическая чистота всех образцов растворов соответствовала нормам Фармакопеи ЕАЭС. Посев на 10-е сутки хранения выявил, что 4 из 6 образцов являлись негодными к применению, так как превышали показатели ОКА или ОКГ в 1 мл раствора. В тоже время часть проанализированных образцов сохранили нулевые показатели микробиологической нагрузки даже после 20 суток хранения. Актуальная редакция Надлежащей аптечной практики Республики Беларусь определяет срок реализации любого экстемпорального препарата в течение 5 суток и не оговаривает конкретные сроки годности лекарственных средств [6]. В Российской Федерации для нестерильных жидких лекарственных форм, за исключением, настоек капель, эмульсий и суспензий срок годности составляет 14 суток [8].

Водные растворы без консервантов имеют ограниченные сроки хранения. И даже введение в состав комбинированных консервантов не всегда позволяет значительно увеличить срок годности продукта. Например, экстемпоральная рецептура США включает раствор неомицина сульфата 2,5% для приема внутрь, изготавливаемый на воде очищенной и содержащий в качестве консервантов бензойную кислоту и парабены. Срок годности раствора составляет 14 суток в прохладном месте [9]. В тоже время раствор кофеина цитрата 1% для перорального приема, который содержит консервант калия сорбат, но изготавливается на стерильной воде и подвергается стерилизующему фильтрованию, хранится в течение 6 месяцев при комнатной температуре [10].

Как видно из результатов испытаний, даже при строгом соблюдении санитарно-гигиенических норм и технологии изготовления обеспечить показатели микробиологической чистоты на более-менее длительный период для всех единиц продукции не получилось.

Выводы

1. Проанализированные экстемпоральные растворы кальция хлорида 1% и 5% для приема внутрь являлись годными в день изготовления и на протяжении всего периода хранения 20 суток по показателям описание, подлинность и содержание кальция хлорида.
2. По показателю микробиологическая чистота растворы кальция хлорида 1% и 5% для приема внутрь являлись годными в день изготовления и через пять суток хранения. На 10-е сутки хранения микробная обсемененность четырех из шести образцов превысила фармакопейные нормы ЕАЭС и составила по показателю ОКА $4,2 \times 10^2$ КОЕ/мл; $8,9 \times 10^2$ КОЕ/мл; $2,9 \times 10^3$ КОЕ/мл, по показателю ОКГ $3,0 \times 10^1$ КОЕ/мл.
3. По результатам проведенных испытаний микробиологической и химической стабильности шести серий лекарственного препарата раствор кальция хлорида 1% и 5% установлена годность растворов в течение пяти суток хранения.

Литература (references)

1. Мальчѐнкова С.С., Голяк Н.С. Определение химической и микробиологической стабильности растворов натрия тиосульфата 5% и 30% экстемпорального изготовления // Рецепт. – 2023. – Т. 26, № 3. – С. 366-375. [Malchenkova S., Golyak N. *Retsept. Recipe*. – 2023. – V.26, N. – P. 366-375. (in Russian)]
2. Мальчѐнкова С.С., Голяк Н.С., Циркунова Ж.Ф., Бердник Н.Н. Антибактериальные свойства водных растворов натрия тиосульфата // Вестник ВГМУ. – 2024. – Т.23, №5. – С. 102-111. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.5.102>. [Mal'chenkova S.S., Goljak N.S., Cirkunova Zh.F., Berdnik N.N. *Vestnik VGMU. Bulletin of SSMU*. – 2024. – T.23, N5. – P. 102-111. (in Russian)]
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. – Изд. 15-е., перераб., испр. и доп. М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. – 1200 с. [Mashkovsky M.D. *Lekarstvennyye sredstva. Posobie dlja vrachej*. Medicines. Manual for doctors. 15th. Moscow: New Wave Publishing House. – 2005. – 1200 p. (in Russian)]
4. Изменение N2 к статье Государственной фармакопеи XI изд. «Методы микробиологического контроля лекарственных средств» (ГФ XI, вып.2, с.187). URL: <https://docs.cntd.ru/document/901821548>. [Izmenenie N 2 k stat'e Gosudarstvennoj farmakopei XI izd. "Metody mikrobiologicheskogo kontrolja lekarstvennyh sredstv"(GF XI, vyp.2, p.187). Amendment No. 2 to the article of the State Pharmacopoeia, XI ed. "Methods of microbiological control of medicines". URL: <https://docs.cntd.ru/document/901821548> (in Russian)]
5. Изменение N3 к статье Государственной фармакопеи XI издания "Методы микробиологического контроля лекарственных средств" (ГФ XI, вып.2, с.187). URL: <https://docs.cntd.ru/document/901878835>. [Izmenenie N3 k stat'e Gosudarstvennoj farmakopei XI izdaniya "Metody mikrobiologicheskogo kontrolja lekarstvennyh sredstv" (GF XI, vyp.2, p.187). Amendment No. 3 to the article of the State Pharmacopoeia of the XI edition "Methods of microbiological control of medicines". URL: <https://docs.cntd.ru/document/901878835>. (in Russian)]
6. Об утверждении Надлежащей аптечной практики: постановление м-ва здравоохранения Республики Беларусь, 27 декабря 2006 г. №120; в ред. постановления м-ва здравоохранения Республики Беларусь 21 февраля 2023 г. [Ob utverzhdenii Nadležashhej aptechnoj praktiki: postanovlenie m-va zdravoochr. Resp. Belarus', 27 dekabrja 2006 g. № 120 : v red. postanovlenija m-va zdravoochr. Resp. Belarus' 21 fevralja 2023. On the approval of Good Pharmacy Practice: resolution of the Ministry of Health. Rep. Belarus, December 27, 2006, No. 120 (in Russian)]
7. Об утверждении Санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования для аптек»: постановление м-ва здравоохранения Республики Беларусь, 01 октября 2012 г. №154. [Sanitary and epidemiological requirements for pharmacies. Resolution of the Ministry of Health. of Rep. Belarus, published 01.10.2012. On the approval of Good Pharmacy Practice: resolution of the Ministry of Health. Rep. Belarus, December 27, 2006, No. 120 (in Russian)]
8. ОФС. 1.8.0003. Нестерильные лекарственные препараты аптечного изготовления в виде жидких лекарственных форм. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. Том 1. URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea15> [OFS. 1.8.0003. *Nesteril'nye lekarstvennyye preparaty aptechnogo izgotovleniya v vide zhidkih lekarstvennyh form*. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. XV izdanie. Tom 1. OFS. 1.8.0003. Non-sterile pharmaceutical preparations in the form of liquid dosage forms. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV edition. V.1. URL: <https://femb.ru/record/pharmacopea15>]. (in Russian)]

9. Caffeine Citrate 10 mg/mL Oral Liquid. U.S. Pharmacist. URL: <https://www.uspharmacist.com/article/caffeine-citrate-10-mgml-oral-liquid>.
10. Neomycin Sulfate 25 mg/mL Oral Solution. U.S. Pharmacist. URL: <https://www.uspharmacist.com/article/neomycin-sulfate-25-mgml-oral-solution>.

Информация об авторах

Мальчёнкова Светлана Степановна – старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: malchenkova.svetlana@yandex.by

Голяк Наталья Степановна – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической технологии УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: goliakns@mail.ru

Бердник Наталья Николаевна – научный сотрудник лаборатории внутрибольничных инфекций научно-исследовательской части научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: n-berdnik@yandex.ru

Циркунова Жанна Федоровна – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией внутрибольничных инфекций научно-исследовательской части научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины УО «Белорусский государственный медицинский университет». E-mail: tsyrukunova@list.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 23.12.2024

Принята к печати 20.03.2025

УДК 615.322:547.9+543.544

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.22 EDN: QGAAGS

ОПТИМИЗАЦИЯ СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ И МЕТОДИК АНАЛИЗА ПРЕПАРАТА «КРАТЕГУС»© Андреев А.А.¹, Куркин В.А.¹, Правдивцева О.Е.¹, Стеняева В.В.¹, Жавкина Т.М.²¹Самарский государственный медицинский университет, Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89²Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Россия, 443086, Самара, Московское шоссе, 34*Резюме*

Цель. Разработка методик анализа настойки гомеопатической матричной «Кратегус», полученной на основе свежих плодов боярышника однопестичного (*Crataegus monoqyna* Jacq.).

Методика. В работе приводятся результаты сравнительного исследования суммы флавоноидов в пересчете на катехин в настойках гомеопатических матричных, полученных на основе свежих и замороженных плодов *Crataegus monoqyna* Jacq.

Результаты. Методами качественного анализа для настойки гомеопатической матричной «Кратегус» ("Crataegus") может являться прямая спектрофотометрия с обнаружением максимума поглощения при 282 нм в сочетании с тонкослойной хроматографией. Настойку гомеопатическую матричную «Кратегус» возможно получать как с использованием свежесобранного сырья, так и замороженного сырья после размораживания.

Заключение. Методом количественного анализа для настойки гомеопатической матричной «Кратегус» может являться методика определения суммы флавоноидов в пересчете на катехин с использованием прямой спектрофотометрии при аналитической длине волны 282 нм. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин в полученных настойках лежит в пределах 0,18-0,76%.

Ключевые слова: Боярышник однопестичный, *Crataegus monoqyna* Jacq., плоды боярышника свежие, «Кратегус», флавоноиды, спектрофотометрия, тонкослойная хроматография

OPTIMIZATION OF THE METHOD OF PREPARATION AND METHODICS OF ANALYSIS OF THE DRUG "CRATAEGUS"Andreev A.A.¹, Kurkin V.A.¹, Pravdivtseva O.E.¹, Stenyaeva V.V.¹, Zhavkina T.M.²¹Samara State Medical University, 89, Chapaevskaya Ul., 443099, Samara, Russia²Samara University, Samara, 34 Moskovskoe shosse, 443086, Samara, Russia*Abstract*

Objective. Development of an analysis techniques of the tincture of the homeopathic matrix "Crataegus", obtained on the basis of fresh fruits of *Crataegus monoqyna* Jacq.

Methods. The paper presents the results of a comparative study of the amount of flavonoids calculated on catechin in the settings of homeopathic matrix obtained on the basis of fresh and frozen fruits of *Crataegus monoqyna* Jacq.

Results. Qualitative analysis methods for "Crataegus" tincture homeopathic matrix can be direct spectrophotometry with detection of a maximum absorbance at 282 nm in combination with thin-layer chromatography. Tincture homeopathic matrix "Crataegus" can be obtained both using fresh raw materials and raw materials after defrosting.

Conclusions. The method of quantitative analysis for the tincture of the homeopathic matrix "Crataegus" may be a method for determining the content of flavonoids calculated of catechin. The content of the total flavonoids calculated of catechin in the obtained settings is within the limits 0,18-0,76%.

Keywords: *Crataegus monoqyna* Jacq., hawthorn fresh fruits, «Crataegus», flavonoids, spectrophotometry, thin-layer chromatography

Введение

Свежие плоды боярышника однопестичного (*Crataegus monogyna* Jacq.) могут быть использованы для получения настойки гомеопатической матричной «Кратегус», который получается на основе 96% спирта этилового [1-4]. Качество данного лекарственного препарата нормируется Государственной Фармакопеей Российской Федерации XV издания [4], однако фармакопейная статья на анализ свежих плодов боярышника однопестичного в настоящее время отсутствует.

Методом качественного анализа служит тонкослойная хроматография с обнаружением гиперозида, а также используются результаты качественных реакций [4]. Реакция с раствором хлорида железа (III) позволяет обнаруживать дубильные вещества, содержащиеся в настойке. При выполнении этой реакции должно наблюдаться темно-зеленое окрашивание. Также появление желтого окрашивания при нагревании настойки с медно-тарtratным реактивом является свидетельством наличия в анализируемой настойке восстанавливающих сахаров [4].

Свежие плоды боярышника однопестичного содержат флавоноиды, среди которых присутствуют как восстановленные (процианидины), так и окисленные (гиперозид) формы [6, 7]. Следует отметить, что, по нашим данным, в свежих плодах боярышника превалируют именно восстановленные формы флавоноидов, которые представляют собой производные катехина. При этом подходы к количественному анализу препарата «Кратегус» предусматривают определение суммы окисленных флавоноидов в пересчете на гиперозид. Анализ проводится методом дифференциальной спектрофотометрии, особенность которого является то, что необходимо отвесить две одинаковые по массе аликвоты [4]. Одна навеска предназначена для получения исследуемого раствора, другая служит для приготовления раствора сравнения. На наш взгляд, это обстоятельство представляется очень сложной задачей даже для опытного аналитика. При этом содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид для препарата «Кратегус» должна быть не менее 0,004%. Низкий уровень действующих веществ рассматриваемого препарата, составляющих нормируемый показатель, на наш взгляд, не в полной мере объективен. Ранее были разработаны методики анализа суммы восстановленных флавоноидов в пересчете на катехин для анализа свежих и высушенных плодов боярышника и препаратов на их основе [6]. Было показано, что эффективная термическая экстракция для свежих плодов боярышника проводится с применением 70% этилового спирта. В данной методике успешно используется прямая спектрофотометрия, для проведения которой необходимо использовать одну аликвоту.

Целью работы явилась разработка методики анализа для настойки гомеопатической матричной «Кратегус», полученной на основе свежих плодов боярышника однопестичного (*Crataegus monogyna* Jacq.).

Методика

Свежие плоды боярышника однопестичного были собраны в сентябре месяце 2024 г. на территории Ботанического сада Самарского университета. Свежие плоды непосредственно после сбора были разделены на две части. Из одной части свежих плодов были получены настойки на основе 96% этилового спирта, в другом случае в качестве экстрагента для настойки использовался 70% этанол. Другая часть плодов была заморожена и использована аналогично первой уже после размораживания. Замораживание проводилось в условиях бытового холодильника при температуре от -18°C до -20°C. Получение настоек проводили как методом 2 в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания для настоек гомеопатических матричных, так и методом бисмацерации с нагреванием в течение 10 минут на последней стадии получения препарата. Оценку качества полученных настоек проводили по методикам, изложенным в Государственной Фармакопее Российской Федерации XV издания, так и разработанным нами ранее [4, 6].

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные на основе разных экстрагентов настойки свежих плодов боярышника отличались между собой по цвету. Настойка, полученная на основе 96% этанола, была более светлой по окраске, чем настойки на основе 70% этилового спирта.

Качественный анализ, проведенный методом тонкослойной хроматографии, позволил обнаружить гиперозид во настойках, полученных на основе 96% спирта. При этом проведенные качественные

реакции с раствором хлорида железа (III) и медно-тарtratным реактивом не позволили получить однозначные результаты во всех случаях. Красноватая окраска настойки маскировала окраску результатов реакций. В случае прибавления раствора хлорида железа обнаруживается заметное помутнение, которое может быть вызвано прибавлением к настойке водного раствора. В случае нагревания с медно-тарtratным реактивом можно заметить исчезновение синей окраски реактива в ходе реакции. При этом следует отметить, что сахара не являются наиболее значимыми действующими веществами настойки плодов боярышника. К тому же в реакции восстановления могут участвовать и катехины. На наш взгляд, наиболее эффективным методом качественного анализа будет являться прямая спектрофотометрия (рис.). При этом максимум кривой поглощения раствора препарата «Кратегус» должен составлять 282 ± 2 нм.

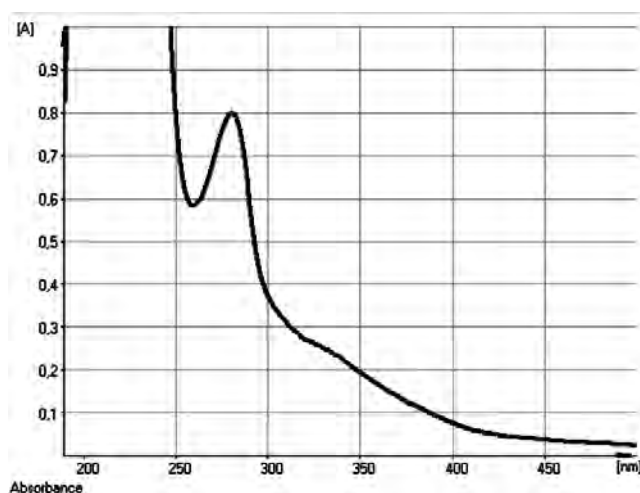


Рис. Электронный спектр кривой поглощения для настойки матричной гомеопатической на основе свежих плодов боярышника однопестичного

Полученные нами настойки отличались и по содержанию суммы как восстановленных, так и окисленных флавоноидов (табл. 1-4). При этом следует отметить, что все полученные нами настойки по уровню содержания флавоноидов в пересчете на гиперозид соответствуют требованиям фармакопейной статьи, регламентирующей качество настойки гомеопатической матричной «Кратегус». При этом можно отметить, что настойки, полученные на основе 96% спирта, содержат, как правило, более высокий уровень флавоноидов, чем настойки, полученные на основе 70% этилового спирта. Особенно это заметно в случае анализа суммы окисленных флавоноидов в пересчете на гиперозид. Однако сумма окисленных флавоноидов в пересчете на гиперозид и сумма восстановленных флавоноидов в пересчете на катехин отличается более чем в 50 раз. Содержание производных катехина в препарате более высокое, поэтому, на наш взгляд, следует в качестве метода количественного анализа препарата использовать прямую спектрофотометрию при длине волны 282 нм в пересчете на катехин.

Таблица 1. Содержание суммы флавоноидов в настойках матричных гомеопатических на основе свежих плодов боярышника однопестичного (мацерация в течение 10 суток)

№ п/п	Образец	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, %
1	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 70% этилового спирта	$0,66 \pm 0,03$ %	$0,010 \pm 0,001$ %
2	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 96% этилового спирта	$0,72 \pm 0,04$ %	$0,012 \pm 0,001$ %

Таблица 2. Содержание суммы флавоноидов в настойках матричных гомеопатических на основе свежих плодов боярышника однопестичного (бисмацерация в течение 5 суток с нагреванием на последней стадии)

№ п/п	Образец	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, %
1	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 70% этилового спирта	0,76±0,04 %	0,010±0,001 %
2	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 96% этилового спирта	0,73±0,04 %	0,017±0,001 %

Таблица 3. Содержание суммы флавоноидов в настойках матричных гомеопатических на основе размороженных плодов боярышника однопестичного (мацерация в течение 10 суток)

№ п/п	Образец	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, %
1	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 70% этилового спирта	0,18±0,01 %	0,0042±0,0002 %
2	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 96% этилового спирта	0,23±0,01 %	0,0060±0,0003 %

Таблица 4. Содержание суммы флавоноидов в настойках матричных гомеопатических на основе размороженных плодов боярышника однопестичного (бисмацерация в течение 5 суток с нагреванием на последней стадии)

№ п/п	Образец	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на катехин, %	Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид, %
1	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 70% этилового спирта	0,36±0,02 %	0,0040±0,0002%
2	Настойка плодов боярышника однопестичного, полученная на основе 96% этилового спирта	0,34±0,02 %	0,0071±0,0003%

Следует также отметить тот факт, что настойку матричную гомеопатическую «Кратегус» возможно получать как с использованием свежего сырья, так и сырья после размораживания (табл. 1-4) [5]. Собственные выводы согласуются с данными, полученными ранее московскими учеными в отношении гомеопатических препаратов на основе плодов боярышника [8]. Кроме того, нагревание на втором этапе бисмацерации позволяет получить препарат с высоким содержанием действующих веществ и сокращает время настаивания в два раза.

Учитывая содержание суммы восстановленных и окисленных флавоноидов в исследуемых настойках, можно сделать вывод о том, что наиболее эффективным экстрагентом для получения препарата настойка матричная гомеопатическая «Кратегус» является 96% спирт. Он позволяет извлекать и восстановленные и окисленные формы флавоноидов. Было также замечено, что при использовании 96% спирта в случае доведения до метки растворов для спектрофотометрии, в мерных колбах наблюдается заметное помутнение, что недопустимо в случае использования оптических методов анализа. При этом помутнения не образуется, если для доведения до метки использовать 70% этиловый спирт.

Также, следует полагать не вполне объективным показателем качества для гомеопатической настойки является плотность препарата, лежащая в пределах 0,940-0,970. Данный показатель будет коррелировать с сухим остатком препарата. При этом сухой остаток препарата «Кратегус» должен быть не менее 5,5%, а не ограничен верхним пределом. Необходимо отметить, что все полученные нами образцы настоек соответствовали требованиям Государственной Фармакопеи

Российской Федерации XV издания для препарата «Кратегус» по показателям: «Сухой остаток» и «Плотность» [4].

Выводы

1. Настойку гомеопатическую матричную целесообразно получать, используя плоды боярышника однопестичного как свежесобранные, так и после замораживания и последующего размораживания в ходе хранения.
2. Методами качественного анализа для настойки «Кратегус» может являться прямая спектрофотометрия с обнаружением максимума поглощения при 282 нм в сочетании с тонкослойной хроматографией.
3. Методом количественного анализа для полученных настоек матричных гомеопатических может являться прямая спектрофотометрия, позволяющая определять сумму флавоноидов в пересчете на катехин при аналитической длине волны 282 нм.
4. Метод бисмацерации с нагреванием на второй стадии является наиболее эффективным способом получения настойки матричной гомеопатической для свежих плодов боярышника однопестичного.

Литература (references)

1. Андреева Ю.А., Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Жавкина Т.М., Розно С.А. Сравнительный фитохимический анализ свежих плодов некоторых культивируемых видов рода боярышник (*Crataegus* L.) // Аспирантский вестник Поволжья. – 2023. – Т.23, №3. – С. 29-33. [Andreeva Yu.A., Kurkin V.A., Pravdivtseva O.E., Zhavkina T.M., Rozno S.A. *Aspirantskij vestnik Povolzh'ya*. Postgraduate Bulletin of the Volga region. – 2023. – V.23, N3. – P. 29-33. (in Russian)]
2. Атлас лекарственных растений России / под ред. Сидельникова Н.И. – Москва: ФГБНУ ВИЛАР, 2021. – С. 646. [Atlas lekarstvennyh rastenij Rossii / pod red. Sidel'nikova N.I. – Moskva: FGBNU VILAR, 2021. – P. 646.]
3. Государственный Реестр лекарственных средств Российской Федерации. – М.: Министерство здравоохранения РФ, 2023. / [Электронный ресурс]: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> [The State Register of Medicines of the Russian Federation. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2023. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (in Russian)]
4. Государственная Фармакопея Российской Федерации. – Пятнадцатое издание. – М.: Министерство здравоохранения РФ, 2024. / URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. XV izdanie. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV edition. URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (in Russian)]
5. Ильина М.Б., Сергунова Е.В., Самылина И.А. Современные способы консервации лекарственного растительного сырья: вариативность содержания и стабильность биологически активных веществ // Фармация. – 2022. – Т.71, №2. – С. 17-21. [Il'ina M.B., Sergunova E.V., Samylina I.A. *Farmaciya*. Pharmacy. – 2022. – V.71, N2. – P. 17-21. (in Russian)]
6. Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Шайхутдинов И.Х., Куркина А.В., Зайцева Е.Н., Волкова Н.А. Виды рода боярышник (*Crataegus* L.): стандартизация и создание лекарственных препаратов. Самара: ООО «Офорт», 2020. – 118 с. [Kurkin V.A., Pravdivtseva O.E., Shaikhutdinov I.H., Kurkina A.V., Zaitseva E.N., Volkova N.A. *Vidy roda boyaryshnik (Crataegus L.): standartizaciya i sozdanie lekarstvennyh preparatov*. Species of the genus hawthorn (*Crataegus* L.): standardization and creation of medicines. Samara: ООО "Ofort", 2020. – 118 p. (in Russian)]
7. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. – СПб.; М: Товарищество научных изданий КМК, 2009. – Т.2. – С. 191-197. [Rastitel'nye resursy Rossii: Dikorastushchie cvetkovye rasteniya, ih komponentnyj sostav i biologicheskaya aktivnost'. Plant resources of Russia: Wild flowering plants, their component composition and biological activity – SPb.; M: Tovarithchestvo nauchnyh izdanij KMK, 2009. – V.2. – P. 191-197. (in Russian)]
8. Сергунова Е.В. Сравнительный анализ состава настоек матричных гомеопатических из свежих, замороженных и высушенных плодов // Фармация. – 2017. – Т.66, №1. – С. 48-51. [Sergunova E.V. *Farmaciya*. Pharmacy. – 2017. – V.66, N1. – P. 48-51. (in Russian)]

9. Kowalski R., Kowalska G., Kalwa K., Sujka M. Essential Oil Composition of Hawthorn *Crataegus monogyna* // Chemistry of Natural Compounds. – 2018. – V.54, N.5. – P. 995-997.
10. Lis M., Szczypka M., Suszko-Pawłowska A., Sokół-Łetowska A., Kucharska A., Obminska-Mrukowicz B. Hawthorn (*Crataegus monogyna*) Phenolic Extract Modulates Lymphocyte Subsets and Humoral Immune Response in Mice // Planta Medica. – 2020. – V.86, N02. – P. 160-168.

Информация об авторе

Андреев Аркадий Алексеевич – аспирант кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. E-mail: a.a.andreev@samsmu.ru

Куркин Владимир Александрович – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. E-mail: v.a.kurkin@samsmu.ru

Правдивцева Ольга Евгеньевна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. E-mail: o.e.pravdivtseva@samsmu.ru

Стеняева Виктория Викторовна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. E-mail: v.v.stenyaeva@samsmu.ru

Жавкина Татьяна Михайловна – начальник отдела дендрологии Ботанического сада ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева». E-mail: sambg@samsu.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 04.02.2025

Принята к печати 20.03.2025

УДК 615.322

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.23 EDN: QKBKFT

**МАКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ ДИКОРАСТУЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ
ЕСТЕСТВЕННЫХ ЭКОТОПОВ ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ**

© Дьякова Н.А.

Воронежский государственный университет, Россия, 394006, Воронеж, Университетская площадь, 1

Резюме

Цель. Изучение особенностей макроэлементного состава различных видов дикорастущего лекарственного растительного сырья естественных экотопов Воронежской области.

Методика. В качестве объектов исследования использовали фармакопейные виды лекарственного растительного сырья: горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.) траву, крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) листья, липы сердцевидной (*Tilia cordata* Mill.) цветки, лопуха обыкновенного (*Arctium lappa* L.) корни, одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* F.H.Wigg) корни, пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.) цветки, подорожника большого (*Plantago major* L.) листья, полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.) траву, пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) траву, тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.) траву. Элементный состав образцов изучали масс-спектрометрическим методом после кислотно-микроволнового разложения.

Результаты. Макроэлементы составляют более 84% элементного комплекса лекарственного растительного сырья. К сильно накапливаемым макроэлементам всеми исследуемыми видами растительного сырья относятся калий и фосфор. Наиболее высокие аккумулярующие способности в отношении калия выявлены у лопуха обыкновенного корней, пустырника пятилопастного травы, пижмы обыкновенной цветков, подорожника большого листьев и крапивы двудомной листьев, фосфора – у крапивы двудомной листьев, пустырника пятилопастного травы и полыни горькой травы, пижмы обыкновенной цветков. Высокий уровень аккумуляции кальция отмечен для подорожника большого листьев и крапивы двудомной листьев, магния – для крапивы двудомной листьев.

Заключение. Результаты исследования показали богатый макроэлементный состав изучаемого лекарственного растительного сырья, что может быть использовано в медицинской и фармацевтической практике для коррекции физиологических норм содержания макроэлементов в организме человека.

Ключевые слова: воронежская область; макроэлементы; калий; кальций; магний; натрий; фосфор; лекарственное растительное сырье

**MACROELEMENT COMPOSITION OF WILD MEDICINAL PLANTS OF NATURAL ECOTOPES
OF VORONEZH REGION**

Dyakova N.A.

Voronezh State University, 1, University Square, 394006, Voronezh, Russia

Abstract

Objective. The purpose of the study is to study the features of the macroelement composition of various types of wild medicinal plant raw materials of natural ecotopes of the Voronezh region.

Methods. Pharmacopoeial types of herbal raw materials were used as the objects of the study: mountain bird (*Polygonum aviculare* L.) grass, nettle dioecious (*Urtica dioica* L.) leaves, heart-shaped linden (*Tilia cordata* Mill.) flowers, common burdock (*Arctium lappa* L.) roots, medicinal dandelion (*Taraxacum officinale* F.H.Wigg) roots, common tansy (*Tanacetum vulgare* L.) flowers, plantain large (*Plantago major* L.) leaves, wormwood bitter (*Artemisia absinthium* L.) grass, motherwort five-lobed (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) grass, yarrow common (*Achillea millefolium* L.) grass. The element composition of the samples was studied by the mass spectroscopic method after acid-microwave decomposition.

Results. Macroelements make up more than 84% of the elemental complex of medicinal plant raw materials. Potassium and phosphorus are highly accumulative macronutrients in all types of vegetable raw materials studied. The highest accumulating abilities in relation to potassium were found in burdock of

ordinary roots, motherwort of five-lobed grass, tansy of ordinary flowers, plantain of large leaves and nettle of dioecious leaves, phosphorus – in nettle of dioecious leaves, motherwort of five-lobed grass and wormwood of bitter herbs, tansy of ordinary flowers. A high level of calcium accumulation can be noted for plantain of large leaves and nettle of dioecious leaves, magnesium – for nettle of dioecious leaves.

Conclusion. The results of the study showed a rich macronutrient composition of the studied medicinal plant raw materials, which can be used in medical and pharmaceutical practice to correct the physiological norms of the content of macronutrients in the human body.

Keywords: Voronezh region; macronutrients; potassium; calcium; magnesium; sodium; phosphorus; medicinal plant raw materials.

Введение

В состав лекарственных растительных препаратов (ЛРП) входит целый комплекс различных веществ, оказывающих то или иное фармакологическое действие [4, 6]. Среди этих веществ выделяют действующие вещества органического происхождения, а также минеральные вещества, которые обычно делят на три подгруппы: ультрамикро-, микро- и макроэлементы [5, 7]. Особый интерес представляют макроэлементы, составляющие основу тел живых организмов. Их содержание в теле человека превышает 0,1 % [8, 9]. Лекарственное растительное сырье (ЛРС) и ЛРП могут служить важными источниками таких макроэлементов, как кальций, фосфор, калий, натрий, магний [4, 7, 10]. Изучая ЛРС как натуральные источники минеральных комплексов, необходимо учитывать, что элементы находятся в них в органически связанной, то есть в более биодоступной форме [11, 12]. При этом в ЛРС и ЛРП сбалансированность и количественное содержание минеральных веществ зачастую превышает эти показатели в продуктах питания [9, 13].

Макроэлементы играют определённую роль в жизнедеятельности растений, поэтому и присутствуют в них в различных количествах. Недостаток или избыток макроэлементов приводит к нарушению обмена веществ и физиологических процессов как растительного, так и человеческого организма. Макроэлементы имеют выраженную фармакологическую активность и способны оказывать влияние на фармакологическое действие органических биологически активных веществ: повышать или понижать всасываемость, быть синергистами или антагонистами, а также уменьшать или усиливать токсическое действие [1, 8, 9].

Известно значение натрия для дыхания растений. Катион натрия – основной ион, участвующий в поддержании кислотно-основного равновесия и осмотического давления внеклеточных жидкостей. В организме человека натрий обеспечивает поддержание водного баланса, участвует в транспорте глюкозы, аминокислот, различных неорганических и органических анионов через мембраны клеток, формирует потенциал действия посредством обмена с ионами калия, регулирует объём циркулирующей крови, является катализатором ряда пищеварительных ферментов [1, 8].

Калий – важнейший катион, участвующий в поддержании кислотно-основного равновесия и осмотического давления внутриклеточных жидкостей. В организме человека регулирует водно-солевой баланс, кислотно-щелочное равновесие крови, осмотическое давление, участвует в передаче нервных импульсов, необходим для сокращения гладкой и скелетной мускулатуры, а также сердечной мышцы. Активизирует работу ряда ферментов, необходим для биосинтеза белка, преобразования глюкозы в гликоген [1, 9].

Кальций в растительных клетках выполняет ряд значимых функций – обеспечивает функционирование корневой системы, входит в состав клеточных мембран, регулирует процесс фотосинтеза, передачу сигналов в цитозоле. В организме человека кальций участвует в процессах передачи нервных импульсов, обеспечивает сокращение скелетной и сердечной мышц, функционирование клеточных мембран, способствует стабилизации тучных клеток и тормозит высвобождение гистамина, является фактором свёртываемости крови [1, 8, 9].

Магний в растительных клетках обеспечивает функционирование ферментов (АТФазы, РНК-полимеразы, глутатион-синтазы, фосфатазы, протеинкиназы, карбоксилазы и др.), необходим в процессе фотосинтеза, присутствует в виде центрального атома тетрапиррольного кольца хлорофилла, в структуре рибосом и ферментов. В организме человека магний участвует в энергетическом обмене, проведении нервных импульсов, сокращении мышечных волокон, создании костного каркаса и производстве нуклеиновых кислот. Магний регулирует работу пищеварительной системы, участвует в расщеплении и усвоении белков, стимулирует иммунитет, участвует в биосинтезе эндорфинов [1, 8].

Фосфор входит в состав нуклеиновых кислот, участвует в процессах дыхания растений и синтеза углеводов. Фосфор входит в состав растительных гормонов, ферментов, витаминов. Фосфор – один из основных макроэлементов организма человека, соединения которого присутствуют в каждой клетке человеческого тела и обеспечивают протекание всех физиологических процессов жизнедеятельности. Почти все важнейшие физиологические процессы, происходящие в нашем организме, связаны с превращениями фосфорорганических веществ. Он участвует в большинстве обменных процессов и необходим для образования тканей (особенно нервной и костной) [1, 9].

Макроэлементы, участвующие в жизни растений, накапливаются во всех частях растений. Основными факторами, определяющими содержание какого-либо химического элемента в растениях, являются: содержание элемента и его химическая форма в почве; вид растения; распределение элемента по тканям и органам [2, 10].

Цель исследования – изучение особенностей макроэлементного состава различных видов дикорастущего лекарственного растительного сырья естественных экотопов Воронежской области.

Методика

В качестве объектов исследования использовали фармакопейные виды ЛРС: горца птичьего (*Polygonum aviculare* L.) траву, крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) листья, липы сердцевидной (*Tilia cordata* Mill.) цветки, лопуха обыкновенного (*Arctium lappa* L.) корни, одуванчика лекарственного (*Taraxacum officinale* F.H.Wigg) корни, пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.) цветки, подорожника большого (*Plantago major* L.) листья, полыни горькой (*Artemisia absinthium* L.) траву, пустырника пятилопастного (*Leonurus quinquelobatus* Gilib.) траву, тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.) траву [3]. Заготовку ЛРС осуществляли по фармакопейным правилам в естественных природных зарослях в Воронежском государственном биосферном заповеднике в Верхнехавском районе Воронежской области. Для изучения биологического поглощения жизненно необходимых микроэлементов дикорастущим ЛРС осуществляли отбор пробы верхних слоев почв (0-10 см от поверхности).

Из измельченного сырья отбирались образцы для анализа, которые подвергались кислотному разложению смесью плавиковой и азотной кислот с использованием систем микроволновой пробоподготовки. Растворенную пробу количественно переносили в пробирку, трижды смывая ее водой деионированной, доводили объем до метки 10 мл, перемешивали. Автоматическим дозатором отбирали аликвоту 1 мл, доводили ее до 10 мл 0,5%-ной кислотой азотной. Элементный состав проб определяли методом масс-спектропии с индуктивно связанной плазмой на приборе «ELAN-DRC» в соответствии с МУК 4.1.1483-03. Правильность определения контролировали методом добавок.

Пользовались классификацией биологически значимых элементов по А.П. Авцыну [9]. Коэффициенты биологического поглощения рассчитывали по А.И. Перельману [2].

Результаты исследования и их обсуждение

Все изучаемые виды ЛРС в наибольшей степени (более 84%) содержат макроэлементы, что объяснимо высокой биологической потребностью в них растений для обеспечения собственных метаболических процессов, при этом их содержание в почве места заготовки сырья составляло лишь 8,8% (табл. 1, 2). Наиболее высокие концентрации калия (более 30 мг/г) отмечены в лопуха обыкновенного корнях и пустырника пятилопастного траве (рис. 1). Лидерами по содержанию кальция (более 20 мг/г) среди изучаемых видов дикорастущего ЛРС являются крапивы двудомной листья и подорожника большого листья. Резко выделяющейся на общем фоне высокой концентрацией натрия (более 3 мг/г) обладают лопуха обыкновенного корни, для остальных видов ЛРС содержание натрия не превышало 1 мг/г, а для исследуемых цветков и большинства трав – менее 0,1 мг/г. Крапивы двудомной листья резко выделяется высоким содержанием магния (более 9 мг/г), для остальных видов ЛРС концентрация данного макроэлемента не превышало 4 мг/г. Наиболее высокое содержание фосфора (более 4 мг/г) отмечено для крапивы двудомной листьев, пустырника пятилопастного травы, полыни горькой травы.

Таблица 1. Макроэлементный состав дикорастущих видов ЛРС, мкг/г

Элемент	Калий (K)	Кальций (Ca)	Натрий (Na)	Магний (Mg)	Фосфор (P)	Всего макро-элементов	Всего определено элементов
Почва	$1,97 \times 10^4$	$3,30 \times 10^3$	$4,40 \times 10^3$	730	$3,86 \times 10^4$	$4,39 \times 10^5$	$1,97 \times 10^4$
Лопуха обыкновенного корни	$3,20 \times 10^4$	$6,61 \times 10^3$	$3,04 \times 10^3$	$1,90 \times 10^3$	$1,98 \times 10^3$	$4,55 \times 10^4$	$4,81 \times 10^4$
Одуванчика лекарственного корни	$9,2 \times 10^3$	$2,42 \times 10^3$	$9,11 \times 10^2$	$1,11 \times 10^3$	$2,48 \times 10^3$	$1,61 \times 10^4$	$1,91 \times 10^4$
Крапивы двудомной листья	$2,66 \times 10^4$	$2,61 \times 10^4$	$1,06 \times 10^2$	$9,23 \times 10^3$	$4,69 \times 10^3$	$6,67 \times 10^4$	$7,68 \times 10^4$
Подорожника большого листья	$2,67 \times 10^4$	$2,41 \times 10^4$	$2,61 \times 10^2$	$3,62 \times 10^3$	$3,42 \times 10^3$	$5,81 \times 10^4$	$6,15 \times 10^4$
Пижмы обыкновенной цветки	$2,95 \times 10^4$	$5,43 \times 10^3$	$3,9 \times 10^1$	$2,63 \times 10^3$	$3,82 \times 10^3$	$4,14 \times 10^4$	$4,23 \times 10^4$
Липы сердцевидной цветки	$1,65 \times 10^4$	$1,42 \times 10^4$	$3,8 \times 10^1$	$2,81 \times 10^3$	$3,52 \times 10^3$	$3,71 \times 10^4$	$3,85 \times 10^4$
Тысячелистника обыкновенного трава	$1,45 \times 10^4$	$1,09 \times 10^4$	$3,9 \times 10^1$	$2,41 \times 10^3$	$2,81 \times 10^3$	$3,07 \times 10^4$	$3,28 \times 10^4$
Пустырника пятилопастного трава	$3,06 \times 10^4$	$1,69 \times 10^4$	$5,6 \times 10^1$	$4,02 \times 10^3$	$4,33 \times 10^3$	$5,59 \times 10^4$	$5,81 \times 10^4$
Полыни горькой трава	$2,59 \times 10^4$	$1,00 \times 10^4$	$4,1 \times 10^1$	$1,98 \times 10^3$	$4,27 \times 10^3$	$4,22 \times 10^4$	$4,40 \times 10^4$
Горца птичьего трава	$2,15 \times 10^4$	$7,03 \times 10^3$	$6,83 \times 10^2$	$3,24 \times 10^3$	$1,78 \times 10^3$	$3,42 \times 10^4$	$3,70 \times 10^4$

При анализе долевого содержания макроэлементов в общем минеральном комплексе (табл. 2) выявлена несколько другая иерархическая картина. Так, наибольшая доля калия в общем минеральном комплексе относительно других изучаемых видов ЛРС отмечена для пижмы обыкновенной цветков и лопуха обыкновенного корней (более 60% от общего элементного комплекса ЛРС). Наибольшее относительное содержание кальция отмечено в подорожника большого листьях и липы сердцевидной цветках (более 35%). Лидерами по содержанию натрия в долевом соотношении являются лопуха обыкновенного корни и одуванчика лекарственного корни (более 4%). Наибольшая доля магния в общем минеральном комплексе изучаемых дикорастущих видов ЛРС выявлена для крапивы двудомной листьев (более 12%), а наибольшая доля фосфора отмечена для одуванчика лекарственного корней (13%). Для остальных видов ЛРС доли магния и фосфора в общем минеральном комплексе не превышали 10%.

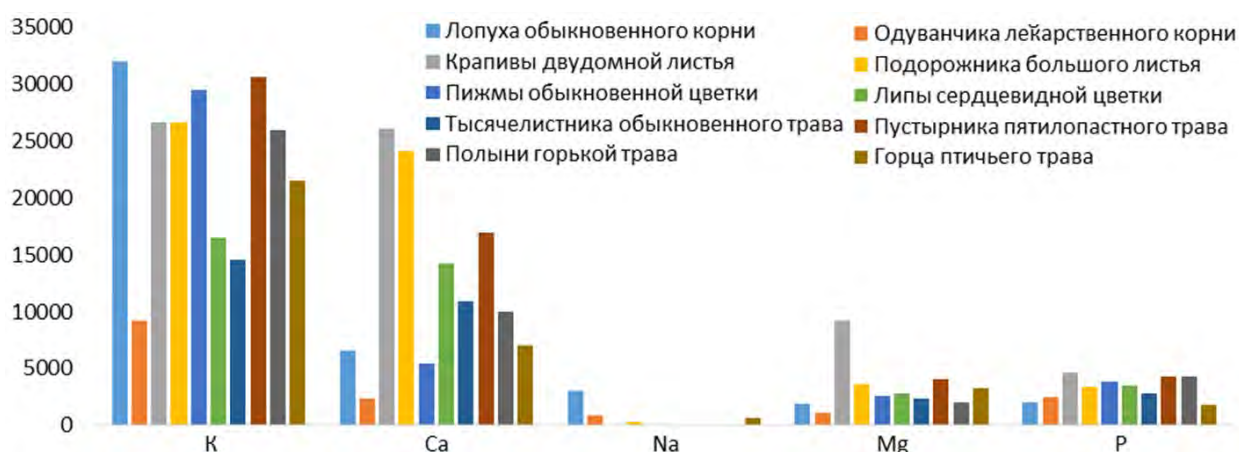


Рис. 1. Содержание макроэлементов в дикорастущих видах ЛРС, мкг/г

Для анализа аккумуляции макроэлементов из почв изучаемыми видами дикорастущего ЛРС рассчитывались коэффициенты биологического поглощения, которые анализировали в соответствии с классификацией по А.И. Перельману (рис. 2).

Таблица 2. Доля макроэлементов в общей сумме минерального комплекса дикорастущих видов ЛРС, %

Элемент	Калий (K)	Кальций (Ca)	Натрий (Na)	Магний (Mg)	Фосфор (P)	Всего макроэлементов
Почва	2,4	4,5	0,8	1,0	0,2	8,8
Лопуха обыкновенного корни	66,5	13,7	6,3	4,0	4,1	94,7
Одуванчика лекарственного корни	48,4	12,7	4,8	5,8	13,0	84,7
Крапивы двудомной листья	34,6	34,0	0,1	12,0	6,1	86,9
Подорожника большого листья	43,3	39,3	0,4	5,9	5,6	94,5
Пижмы обыкновенной цветки	69,8	12,9	0,1	6,2	9,1	98,0
Липы сердцевидной цветки	42,8	36,9	0,1	7,3	9,1	96,2
Тысячелистника обыкновенного трава	44,4	33,4	0,1	7,3	8,6	93,8
Пустырника пятилопастного трава	52,7	29,1	0,1	6,9	7,5	96,3
Полыни горькой трава	59,0	22,8	0,1	4,5	9,7	96,0
Горца птичьего трава	58,0	19,0	1,8	8,7	4,8	92,4

К сильно накапливаемым макроэлементам (табл. 3) всеми изучаемыми дикорастущими видами ЛРС отнесены калий и фосфор, что объясняется высокой биологической потребностью в них растительных организмов для обеспечения собственных метаболических процессов. Наиболее высокие аккумулирующие способности калия выявлены у лопуха обыкновенного корней, пустырника пятилопастного травы, пижмы обыкновенной цветков, подорожника большого листьев и крапивы двудомной листьев (коэффициент биологического поглощения составил не менее 2,5). Фосфора наиболее интенсивно накапливается в крапивы двудомной листьях, пустырника пятилопастного траве, полыни горькой траве, пижмы обыкновенной цветках (коэффициент биологического поглощения более 5,0). Относительно высокий уровень аккумуляции кальция (коэффициент биологического поглощения более 1,0) отмечен для подорожника большого листьев и крапивы двудомной листьев, а магния – для крапивы двудомной листьев (коэффициент биологического поглощения более 2,0).

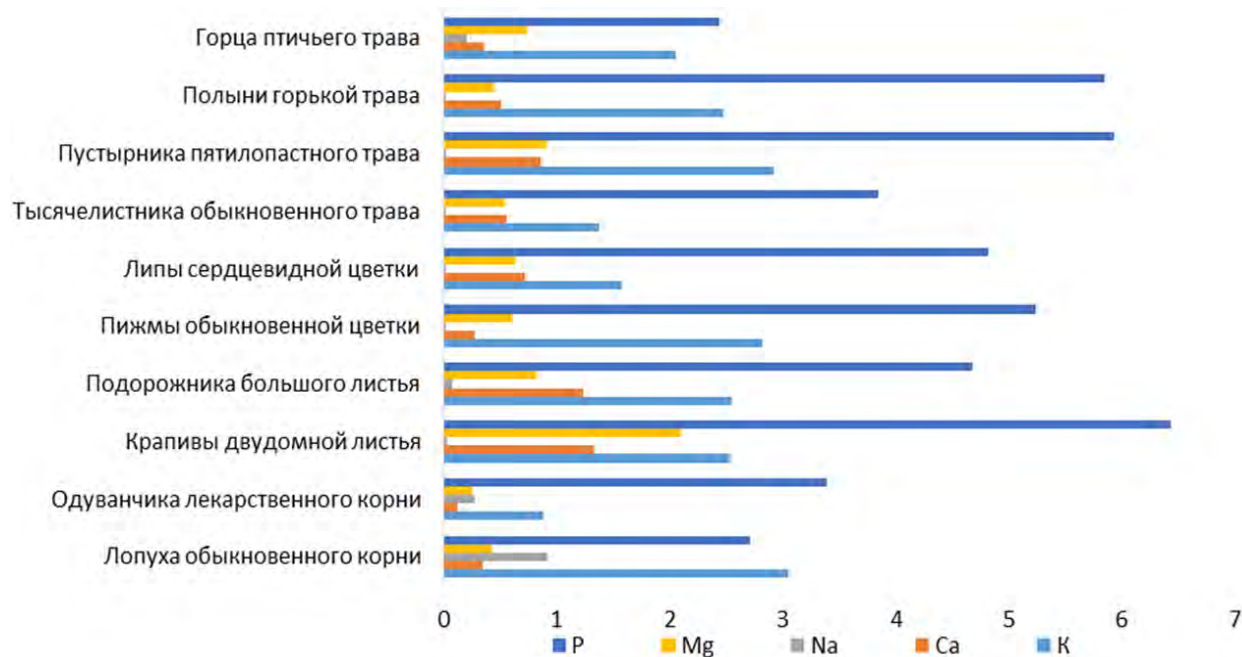


Рис. 2. Коэффициенты биологического поглощения макроэлементов дикорастущими видами ЛРС из почв

Таблица 3. Биологическое поглощение макроэлементов из почв дикорастущими видами ЛРС согласно классификации по А.И. Перельману [2]

Элементы	Сильно накапливаемые элементы ($n \times 10^0$ - $n \times 10^1$)	Элементы среднего захвата ($n \times 10^{-1}$ - $n \times 10^0$)	Элементы слабого захвата ($n \times 10^{-1}$ - $n \times 10^{-2}$)
Лопуха обыкновенного корни	К, Р	Ca, Mg, Na	-
Одуванчика лекарственного корни	К, Р	Ca, Mg, Na	-
Крапивы двудомной листья	К, Ca, Mg, Р	-	Na
Подорожника большого листья	К, Ca, Р,	Mg	Na
Пижмы обыкновенной цветки	К, Р	Ca, Mg	Na
Липы сердцевидной цветки	К, Р	Ca, Mg,	Na
Тысячелистника обыкновенного трава	К, Р	Ca, Mg	Na
Пустырника пятилопастного трава	К, Р	Ca, Mg	Na
Полыни горькой трава	К, Р	Ca, Mg	Na
Горца птичьего трава	К, Р	Ca, Mg, Na	-

Заключение

Изучен макроэлементный состав дикорастущего лекарственного растительного сырья естественных экотопов Воронежской области. Результаты исследования показали богатый макроэлементный состав изучаемого ЛРС, что может быть использовано в медицинской и фармацевтической практике для коррекции физиологических норм содержания макроэлементов в организме человека. Макроэлементы составляют более 84% элементного комплекса ЛРС. К сильно накапливаемым макроэлементам всеми исследуемыми видами ЛРС относятся калий и фосфор. Наиболее высокие аккумулирующие способности в отношении калия выявлены у лопуха обыкновенного корней, пустырника пятилопастного травы, пижмы обыкновенной цветков, подорожника большого листьев и крапивы двудомной листьев, фосфора – у крапивы двудомной листьев, пустырника пятилопастного травы и полыни горькой трав, пижмы обыкновенной цветков. Высокий уровень аккумуляции кальция можно отметить для подорожника большого листьев и крапивы двудомной листьев, магния – для крапивы двудомной листьев.

Литература (references)

1. Биогенные элементы и их физиологическая роль / Ю.П. Афиногенов, И.А. Бусыгина, Е.Г. Гончаров. – Воронеж: Издательский Дом ВГУ, 2008. – 143 с. [*Biogenny'e e'lementy` i ix fiziologicheskaya rol`*. Biogenic elements and their physiological role / Yu.P. Afinogenov, I.A. Busy`gina, E.G. Goncharov. – Voronezh: Izdatel'skiy Dom VGU, 2008. – 143 p. (in Russian)]
2. Геохимия ландшафта / А.И. Перельман, Н.С. Касимов. – Москва: МГУ, 1999. – 610 с. [*Geokhimiya landshafta*. Landscape geochemistry / A.I. Perel'man, N.S. Kasimov. – Moskva: MGU, 1999. – 610 p. (in Russian)]
3. 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)]
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. Медицинская элементология / А.В. Скальный, М.Г. Скальная, А.А. Киричук, А.А. Тиньков. – Москва: Наука, 2021. – 199 с. [Medicinskaya e`lementologiya. Medical elementology / A.V. Skal'ny`j, M.G. Skal'naya, A.A. Kirichuk, A.A. Tin'kov. – Moskva: Nauka, 2021. – 199 p. (in Russian)]
9. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатия / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – Москва: Медицина, 1991. – 496 с. [Mikroe`lementozy`cheloveka: e`tiologiya, klassifikaciya, organopatiya. Human trace elements: etiology, classification, organopathy / A.P. Avcyn, A.A. Zhavoronkov, M.A. Rish, L.S. Strochkova. – Moskva: Medicina, 1991. – 496 p. (in Russian)]
10. Фармацевтическая экология / Н.А. Дьякова, С.П. Гапонов, А.И. Сливкин. – Санкт-Петербург : Лань, 2022. – 288 с. [Farmaceuticheskaya e`kologiya. Pharmaceutical ecology / N.A. D'yakova, S.P. Gaponov, A.I. Slivkin. – Sankt-Peterburg : Lan`, 2022. – 288 p. (in Russian)]
11. 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.
12. Li J., Assmann S.M. Mass Spectrometry. An Essential Tool in Proteome Analysis // Plant Physiology. – 2000. – N123(3). – P. 807-810.
13. 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 кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Минздрава России. E-mail: ninochka_V89@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.12.2024

Принята к печати 20.03.2025

УДК 661.123

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.24 EDN: UWQGTZ

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ВЫДЕЛЕНИЮ ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЗ КОРНЕЙ СОЛОДКИ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАЛОТОКСИЧНЫХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ И УПРОЩЁННОГО АППАРАТУРНОГО ДИЗАЙНА© Степанов К.С.¹, Путенкова Л.Ю.², Сорокин В.В.¹¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14А²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

Цель. Разработать технологию выделения глицирризиновой кислоты из корней солодки, не требующую сложного аппаратного дизайна на основе растворителей с низкой токсичностью.

Методика. Для получения неочищенного экстракта из корней солодки применён метод многократной мацерации. Возможность очистки глицирризиновой кислоты изучалась посредством разработки технологических процессов, отличающихся простотой аппаратного оформления и применением малотоксичных растворителей. С целью подтверждения пригодности разработанной технологии выделения глицирризиновой кислоты, сопоставлены результаты спектрофотометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии образца тринатрия глицирризината, полученного в соответствии с разработанной технологией, и стандартного образца.

Результаты. Разработана технология выделения глицирризиновой кислоты из корней солодки, включающая следующие стадии: водную экстракцию корней, осаждение целевого вещества подкислением в высаливающем растворе, его растворение и осаждение в этиловом спирте, осаждение гидроксидом кальция, растворение и осаждение в изопропиловом спирте, растворение в водном растворе хлорида натрия, жидкостную экстракцию в двухфазной системе изопропиловый спирт – водный раствор хлорида натрия, растворение и осаждение в этиловом спирте, осаждение подкислением без высаливания. Спектральные и хроматографические характеристики тринатрия глицирризината, полученного по разработанной методике, включая длину волны максимума поглощения, спектр поглощения и время удерживания основного пика на хроматограмме, идентичны таковым для стандартного образца.

Заключение. Разработанная технология характеризуется упрощённым аппаратным дизайном и применением растворителей с низкой токсичностью. На стадиях очистки не используется ацетон, который применяют в существующих технологиях выделения, что повышает безопасность процесса. Отсутствует необходимость перекристаллизации целевого вещества из ледяной уксусной кислоты. Это позволяет избежать его высоких потерь. Внедрение высаливания в процесс кислотного осаждения уменьшает время выдержки и увеличивает выход продукта.

Ключевые слова: глицирризиновая кислота, тринатрия глицирризинат, экстрагирование, очистка, гидроксид кальция, жидкостная экстракция, высаливание

|

INNOVATIVE APPROACH TO THE ISOLATION OF GLYCYRRHIZIC ACID FROM LICORICE ROOTS: THE USE OF LOW-TOXICITY SOLVENTS AND SIMPLIFIED EQUIPMENTStepanov K.S.¹, Putenkova L.Yu.², Sorokin V.V.¹¹Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University, Professora Popova St., 14A, 197022, St. Petersburg, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

Objective. To develop a technology for the isolation of glycyrrhizic acid from licorice roots that does not require complicated equipment and based on low-toxicity solvents.

Methods. To obtain a crude extract from licorice roots, a repeated maceration method was used. The possibility of purifying glycyrrhizic acid was investigated by developing technological processes

characterized by simple equipment and the use of low-toxicity solvents. To confirm the suitability of the developed technology for the isolation of glycyrrhizic acid, the results of spectrophotometry and high-performance liquid chromatography of the trisodium glycyrrhizinate sample, obtained in accordance with the developed technology, and a standard sample were compared.

Results. The technology for the isolation of glycyrrhizic acid from licorice roots has been developed. It includes the following stages: aqueous extraction of roots, precipitation of the target compound by acidification in a salting-out solution, its dissolution and precipitation in ethyl alcohol, precipitation with calcium hydroxide, dissolution and precipitation in isopropyl alcohol, dissolution in an aqueous solution of sodium chloride, solvent extraction in a two-phase system of isopropyl alcohol – aqueous solution of sodium chloride, dissolution and precipitation in ethyl alcohol, precipitation by acidification without salting-out. The spectral and chromatographic characteristics of trisodium glycyrrhizinate obtained using the developed technique, including the wavelength of the absorption maximum, the absorption spectrum and the retention time of the main peak on the chromatogram, are identical to those for the standard sample.

Conclusion. The developed technology is characterized by a simplified equipment and the use of low-toxicity solvents. Acetone is not used in the purification stages, which increases the safety of the process compared to isolation technologies where it is used. There is no need to recrystallize the target component from glacial acetic acid. This allows avoiding its high losses. The introduction of salting-out into the acid precipitation process reduces the holding time and increases the product yield.

Keywords: glycyrrhizic acid, trisodium glycyrrhizinate, extraction, purification, calcium hydroxide, solvent extraction, salting-out

Введение

Глицирризиновая кислота (ГК) – это тритерпеновый гликозид, выделяемый из корней солодки. Значимость глицирризиновой кислоты и получаемых из неё солей обусловлена рядом факторов: субстанция обладает доказанной широкой терапевтической активностью, в том числе притивовирусной, противовоспалительной, гепатопротекторной, иммуномодулирующей; являясь лекарственным веществом природного происхождения, проявляет низкую токсичность и не имеет выраженных побочных эффектов; используется в качестве системы доставки других лекарственных веществ, образуя с ними супрамолекулярные комплексы и повышая их биодоступность; обладает сладким вкусом и применяется как подсластитель, усилитель вкуса, сахарозаменитель [2, 7, 9]. Потребителями глицирризиновой кислоты являются пищевая, косметическая и фармацевтическая промышленность, а также ветеринария.

На текущий момент отсутствуют технологии, позволяющие получать очищенную глицирризиновую кислоту из корней солодки с высоким выходом, имеющие простой аппаратный дизайн, использующие доступные и относительно дешёвые материалы и растворители, характеризующиеся низкой токсичностью, и не имеющие выраженного раздражающего действия. В результате указанные недостатки ограничивают возможность переработки корней солодки и производство очищенной глицирризиновой кислоты, её солей и продуктов на их основе. Необходим поиск новых способов выделения глицирризиновой кислоты и изучение условий их проведения.

Цель исследования – разработать технологию выделения глицирризиновой кислоты из корней солодки, не требующую сложного аппаратного дизайна на основе растворителей с низкой токсичностью.

Методика

Для получения неочищенного экстракта из корней солодки применён метод многократной мацерации. В качестве экстрагента использовали водный раствор гидрокарбоната натрия. Возможность очистки глицирризиновой кислоты изучалась посредством разработки технологических процессов, отличающихся простотой аппаратного оформления и применением малотоксичных растворителей. Исследовались процессы растворения, осаждения при изменении pH, высаливания, жидкостной экстракции. С целью подтверждения пригодности разработанной технологии выделения глицирризиновой кислоты, сопоставлены результаты спектрофотометрии и

высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) образца тринатрия глицирризината ($\text{Na}_3\text{ГК}$), полученного в соответствии с разработанной технологией, и стандартного образца.

Результаты исследования и их обсуждение

В известных технологиях выделения глицирризиновой кислоты из корней солодки используют хорошо изученные стадии осаждения в воде при подкислении, растворения и кристаллизации из ацетона и стадии перекристаллизации из ледяной уксусной кислоты [1, 4-6, 8, 10, 11]. Согласно ним глицирризиновую кислоту осаждают при подкислении из экстракта корней солодки или из водного раствора её соли. Полученную кислоту растворяют в ацетоне и осаждают в виде трёхзамещенной соли при добавлении спиртового раствора щелочи. Затем проводят перекристаллизацию из ледяной уксусной кислоты с получением моновзамещённой соли глицирризиновой кислоты. Использование данных процессов в сочетании с дополнительными операциями очистки позволяет получать глицирризиновую кислоту и её соли с высокой степенью удаления примесей.

Однако указанные способы очистки имеют недостатки, которые ограничивают их применение в промышленном производстве и приводят к необходимости поиска альтернативных технологий. Основной недостаток – выход целевого вещества в использующих данный способ технологиях относительно низкий и не превышает 65% [1, 8]. Существенные потери наблюдаются на стадии перекристаллизации из ледяной уксусной кислоты и на стадии осаждения глицирризиновой кислоты из воды при подкислении. На стадии перекристаллизации проходят побочные реакции осмоления или О-ацилирования целевого вещества при контакте с уксусной кислотой при нагревании [8]. На этапе водного осаждения для обеспечения адекватной скорости и полноты осаждения глицирризиновой кислоты требуется повышение температуры подкисленного раствора. Однако, следует отметить, что в данных условиях возможно протекание нежелательной побочной реакции кислотного гидролиза глицирризиновой кислоты с образованием глицирретиновой кислоты [3]. Другое ограничение – выраженный раздражающий эффект ацетона и ледяной уксусной кислоты в жидком и газообразном состоянии. При этом на этапах растворения в ацетоне и перекристаллизации в ледяной уксусной кислоте требуется нагрев, что увеличивает интенсивность парообразования. В результате выполнение технологических операций приводит к повышенным рискам на производстве и требует особых мер обеспечения безопасности. К числу ограничений следует отнести необходимость соблюдения специальных процедур контроля и оборота при приобретении и использовании ацетона и ледяной уксусной кислоты, что обусловлено их статусом прекурсоров в соответствии с законодательством Российской Федерации.

С целью преодоления обозначенных ограничений в рамках разработки технологии выделения и очистки глицирризиновой кислоты изучен потенциал использования растворителей с низким уровнем токсичности в качестве альтернативы ацетону и ледяной уксусной кислоте. В качестве технологических процессов рассматривались процессы растворения, осаждения при изменении pH, осаждения в виде кальциевой соли, жидкостной экстракции. Для модификации стадии кислотного осаждения из водного раствора рассматривалось применение высаливания. Разработанный процесс получения очищенной глицирризиновой кислоты из корней солодки представлен в виде технологической схемы на рис. 1.



Рис. 1. Технологическая схема разработанного процесса выделения глицирризиновой кислоты

На первом этапе экстрагируют корни солодки 2%-ным водным раствором гидрокарбоната натрия методом многократной мацерации при перемешивании и нагревании до температуры кипения. Далее, pH отфильтрованного водного экстракта доводят до 2,5-3,5, что приводит к образованию осадка глицирризиновой кислоты. Для уменьшения потерь целевого вещества в экстракт добавляют хлорид натрия. Обнаружено, что высаливающий эффект от добавления хлорида натрия уменьшает растворимость глицирризиновой кислоты в воде и увеличивает скорость образования осадка. В случаях, когда для подкисления применяют слабую кислоту, например, уксусную, высаливание дополнительно уменьшает склонность целевого вещества к гелеобразованию, делает осадок более плотным, способствует его оседанию на дно и облегчает фильтрацию. Отфильтрованный осадок глицирризиновой кислоты промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и высушивают. Использование высаливающего раствора в качестве промывной жидкости позволяет избежать потерь целевого вещества при промывке. На рис. 2 представлены фотографии, отражающие проведение процесса на этапе 1.

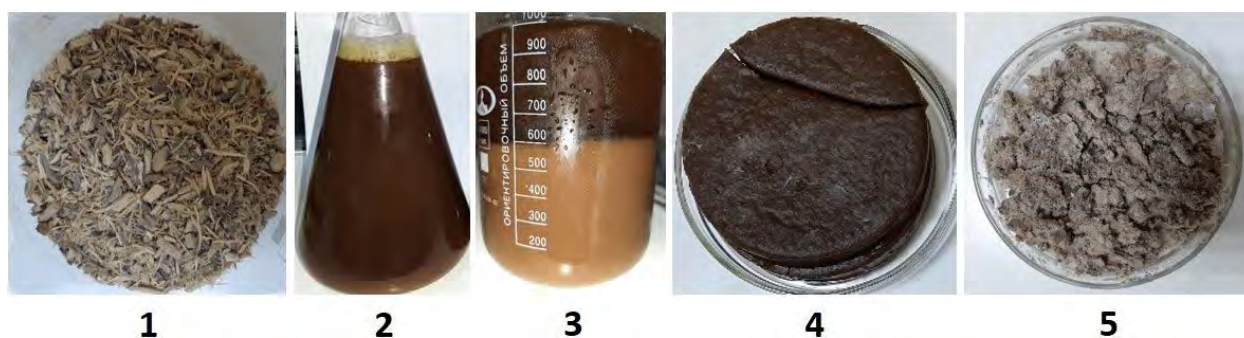


Рис. 2. Этап №1 (1 – измельчённые корни солодки; 2 – экстракт корней солодки; 3 – подкисленный экстракт; 4 – осадок глицирризиновой кислоты; 5 – осадок после высушивания)

На втором этапе глицирризиновую кислоту, содержащуюся в высушенном от влаги осадке, растворяют в этаноле. Для ускорения процесса и достижения полноты выхода целевого вещества, процесс проводят при перемешивании и нагревании. Вещества, нерастворимые в этаноле, удаляют фильтрацией. Для получения осадка тринатрия глицирризината фильтрат подщелачивают спиртовым раствором гидроксида натрия до величины pH 8-9, что сопровождается его оранжевым окрашиванием. Суспензию тринатрия глицирризината фильтруют, осадок промывают этиловым спиртом. На этом этапе важна высокая степень дегидратации осадка глицирризиновой кислоты, предназначенного для растворения в этаноле. Избыточное содержание воды в этанольном растворе приведёт к неполному осаждению тринатриевой соли глицирризиновой кислоты, поскольку растворимость последней в водно-этанольных смесях возрастает с увеличением доли воды, что, в свою очередь, потребует избыточного расхода этанола для обеспечения полноты выхода целевого продукта. На рис. 3 представлены фотографии, отражающие ход проведения процесса на этапе 2.

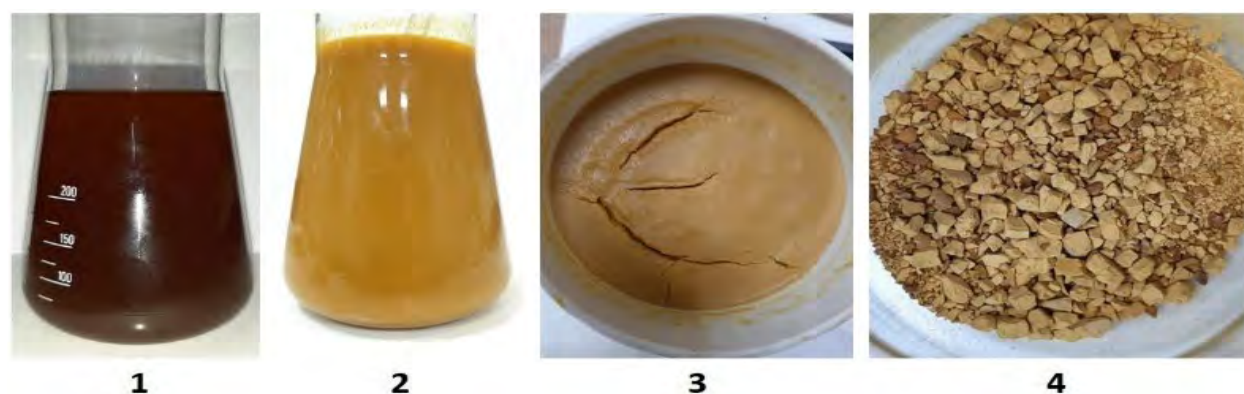


Рис. 3. Этап №2 (1 – спиртовой раствор глицирризиновой кислоты; 2 – осажденный тринатрия глицирризинат; 3 – осадок тринатрия глицирризината; 4 – высушенный осадок)

На третьем этапе тринатрия глицирризинат растворяют в воде, в раствор добавляют уксусную кислоту до достижения слабокислой среды, а затем при перемешивании добавляют водную суспензию гидроксида кальция до величины pH около 12, что сопровождается появлением оранжевого окрашивания раствора. В результате в осадок выпадает нерастворимая в воде кальциевая соль глицирризиновой кислоты – глицирризинат кальция. Осадок отделяют фильтрацией и промывают водой. Добавление уксусной кислоты (вместо неё могут использоваться другие кислоты, образующие с кальцием водорастворимые соли) позволяет избежать потерь целевого вещества. Обнаружено, что глицирризинат кальция неустойчив к кислотам и щелочам и они переводят его в форму свободной кислоты или в форму солей глицирризиновой кислоты соответственно. Предварительное подкисление связывает ионы натрия из молекул тринатрия глицирризинат и предотвращает образование гидроксида натрия.

Осадок глицирризината кальция суспендируют в воде, после чего медленно подкисляют при постоянном перемешивании. С целью интенсификации процесса кислотного осаждения дополнительно вводят хлорид натрия. В результате целевое вещество первоначально переходит в раствор, а затем происходит его повторное осаждение в виде глицирризиновой кислоты. Полученный осадок отделяют фильтрацией, промывают водным раствором хлорида натрия и подвергают сушке. На рис. 4 представлены фотографии, отражающие ход проведения процесса на этапе 3.

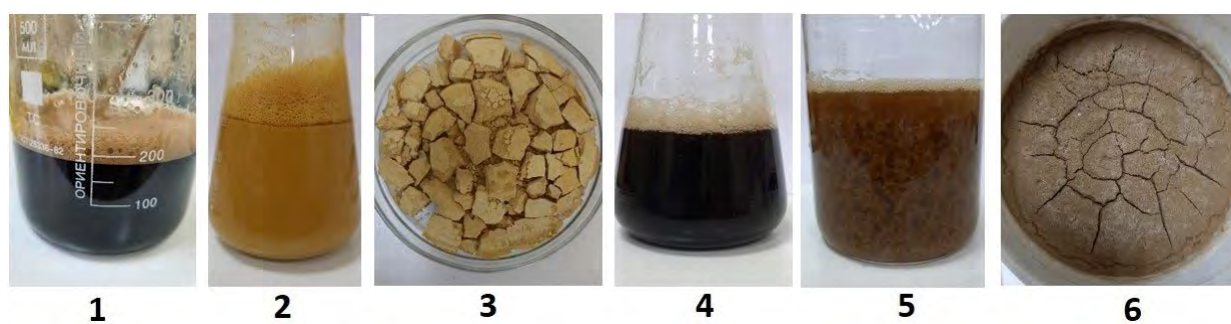


Рис. 4. Этап №3 (1 – водный раствор тринатрия глицирризината; 2 – суспензия глицирризината кальция; 3 – осадок глицирризината кальция; 4 – глицирризинат кальция после подкисления; 5 – суспензия глицирризиновой кислоты; 6 – осадок глицирризиновой кислоты)

Четвертый этап технологического процесса является аналогом второго этапа, за исключением замены этанола на изопропанол в качестве растворителя. Последовательность операций и принципы контроля параметров процесса на данных этапах остаются идентичными. Введение данного этапа обусловлено существенным различием в растворяющей способности изопропанола по сравнению с этанолом, что обеспечивает дополнительную стадию очистки целевой субстанции от примесей, ограниченно растворимых в изопропанол. На рис. 5 представлены фотографии, отражающие проведение процесса на этапе 4.

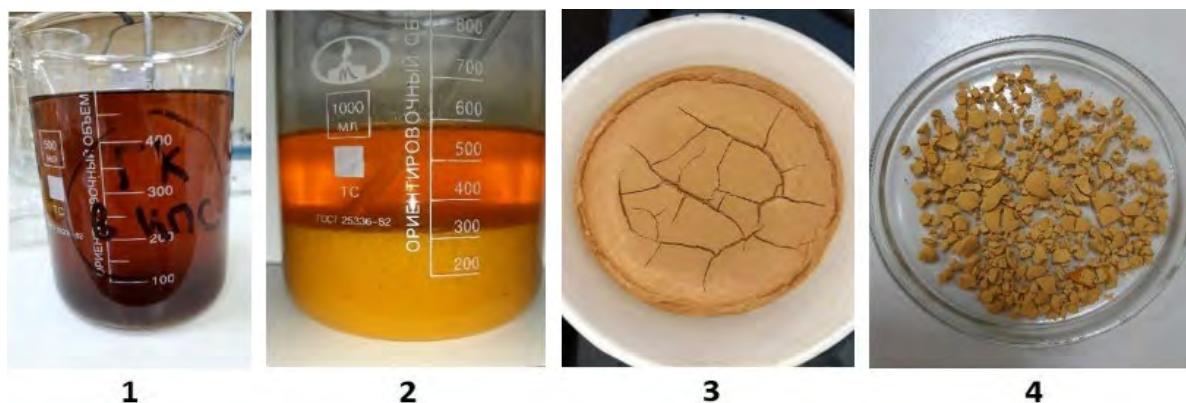


Рис. 5. Этап №4 (1 – раствор глицирризиновой кислоты в изопропиловом спирте; 2 – суспензия тринатрия глицирризината; 3 – осадок тринатрия глицирризината; 4 – осадок после высушивания)

На пятом этапе тринатрия глицирризинат растворяют в водном растворе хлорида натрия. Часть примесей за счёт высаливания остаются в виде осадка и удаляются фильтрацией. К полученному фильтрату добавляют изопропанол до формирования двухфазной системы, состоящей из изопропанола и водного раствора хлорида натрия. Полученную двухфазную систему используют для жидкостной экстракции. Целевое вещество переводят из водной фазы в органическую фазу при подкислении раствором азотной кислоты до величины pH около 4. Органическую фазу отделяют, добавляют к ней насыщенный водный раствор хлорида натрия. Перевод целевого вещества в водную фазу достигается путём подщелачивания до $\text{pH} \approx 8$ раствором гидроксида натрия. Водный слой отделяют, добавляют уксусную кислоту до достижения слабокислой среды, а затем водную суспензию гидроксида кальция до образования осадка глицирризината кальция при величине pH около 12. Осадок отфильтровывают, промывают водой, суспендируют в воде, подкисляют уксусной кислотой и добавляют хлорид натрия. Образующийся осадок глицирризиновой кислоты фильтруют, промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия и высаливают. На рис. 6 представлены фотографии, отражающие ход проведения процесса на этапе 5.

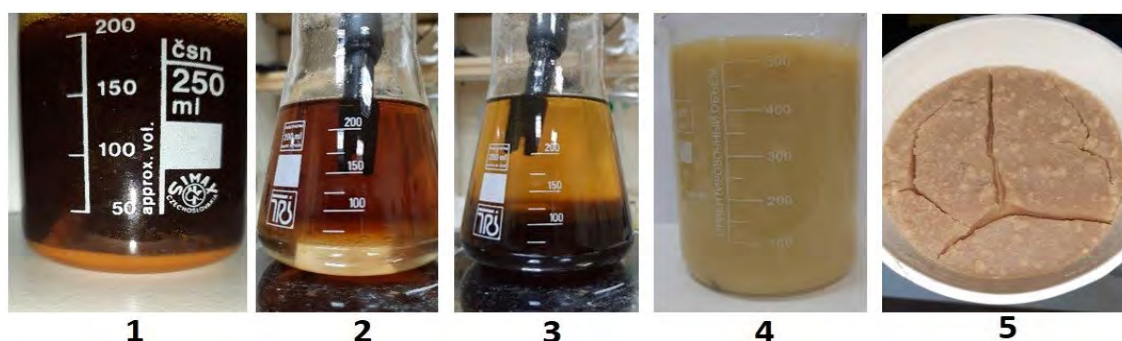


Рис. 6. Этап №5 (1 – растворение тринатрия глицирризината в водном растворе хлорида натрия; 2 – перевод целевого вещества в органическую фазу; 3 – перевод целевого вещества в водную фазу; 4 – суспензия глицирризината кальция; 5 – осадок глицирризиновой кислоты)

На шестом этапе осуществляется трансформация глицирризиновой кислоты в форму тринатриевой соли по аналогии с технологией, реализованной на втором этапе. При этом обеспечивается удаление остаточного хлорида натрия, а также проводится дополнительная стадия очистки целевой субстанции от нежелательных примесей. На седьмом этапе тринатрия глицирризинат растворяют в воде и осаждают подкислением до величины pH раствора 2,5-3,5. Осадок глицирризиновой кислоты отделяют фильтрацией и промывают охлаждённой водой. На данной стадии кислотного осаждения хлорид натрия не добавляют, чтобы избежать его попадания в субстанцию. Ввиду отсутствия эффекта высаливания, для обеспечения формирования осадка глицирризиновой кислоты в виде аморфных частиц, а не гелеобразной формы, подкисление необходимо осуществлять с использованием сильной кислоты, например, такой как азотная. Поскольку при подкислении без высаливания целевое вещество может выпасть в осадок не полностью, то для снижения потерь подкисленный раствор нагревают и в течение короткого промежутка времени выдерживают при температуре кипения, а затем охлаждают и фильтруют. На рис. 7 представлены фотографии, отражающие проведение процесса на этапах 6 и 7.

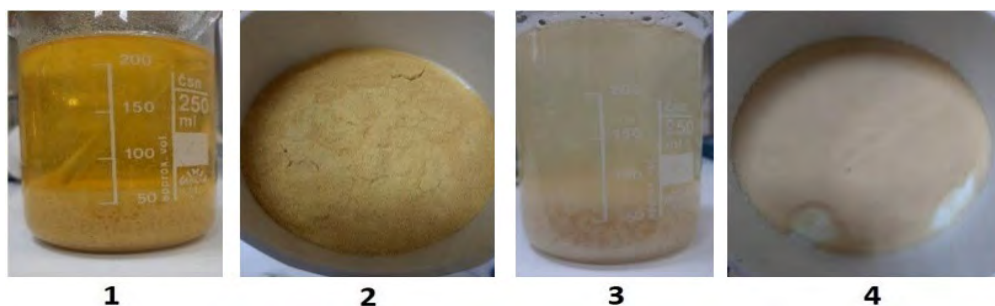


Рис. 7. Этапы №6 и №7 (1 – суспензия тринатрия глицирризината в этаноле; 2 – осадок тринатрия глицирризината; 3 – суспензия глицирризиновой кислоты; 4 – осадок глицирризиновой кислоты)

Поскольку глицирризиновую кислоту довольно часто используют в фармацевтической, пищевой и косметической промышленности в форме солей, то целевое вещество переводят в форму тринатриевой соли (повторяют операции второго этапа). Для подтверждения идентичности выделенного соединения глицирризиновой кислоте, получены и сопоставлены спектры поглощения в УФ области (рис. 8) и хроматограммы, полученные методом ВЭЖХ (рис. 9), для исследуемого образца, выделенного согласно разработанной технологии, и стандартного образца тринатриевой соли глицирризиновой кислоты.

Сравнительный анализ спектрофотометрических и хроматографических данных показал идентичность характеристик полученного по разработанной технологии образца и стандартного образца тринатриевой соли глицирризиновой кислоты. В частности, установлено, что длина волны максимального поглощения ($\lambda_{\text{max}}=258$ нм), спектр поглощения и время удерживания основного пика ($R_t=8,56$ мин) в условиях ВЭЖХ для исследуемого образца полностью соответствуют аналогичным параметрам стандартного образца. Представленные результаты однозначно подтверждают, что полученная субстанция представляет собой глицирризиновую кислоту, и разработанная технология обеспечивает ее эффективное выделение из растительного сырья.

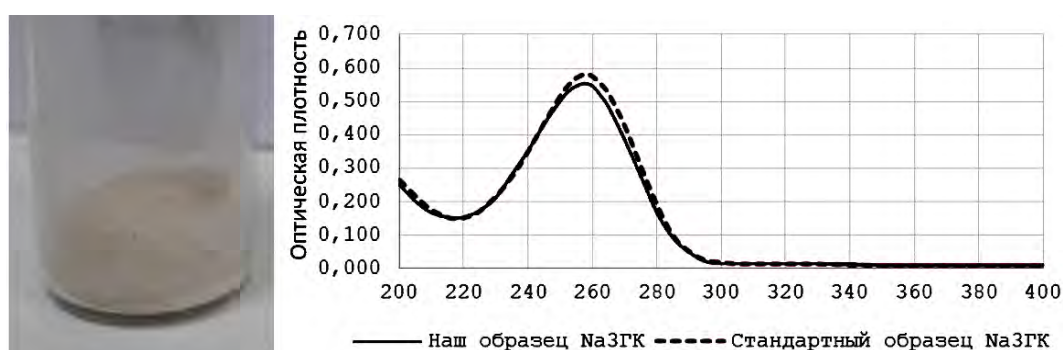


Рис. 8. Полученный по технологии тринатрия глицирризинат, его спектр поглощения и спектр поглощения стандартного образца тринатрия глицирризината

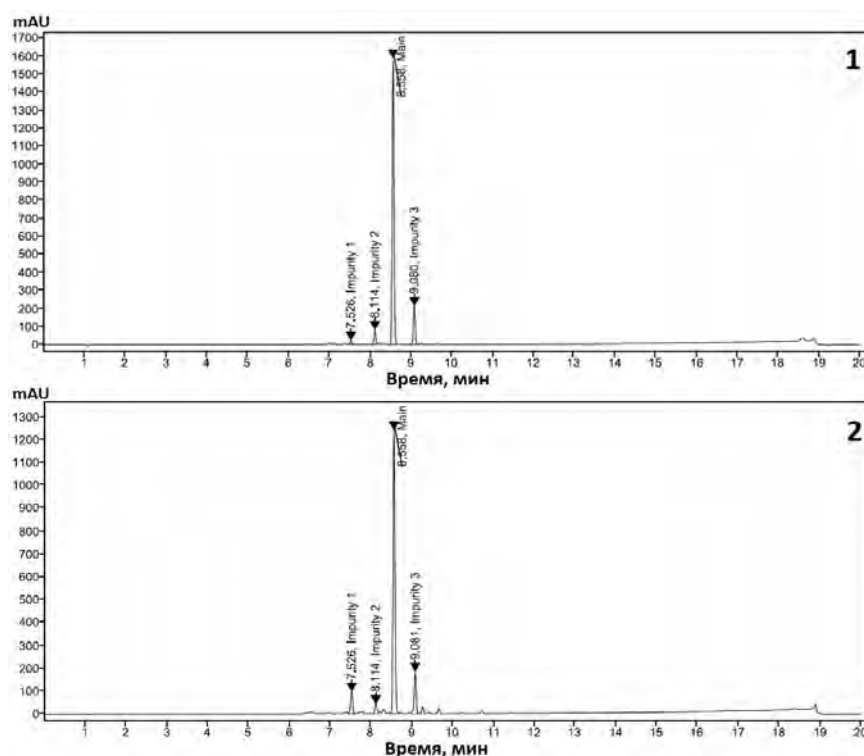


Рис. 9. Хроматограммы при длине волны 254,4 нм (1 – стандартный образец тринатрия глицирризината, 2 – полученный по технологии образец тринатрия глицирризината)

Заключение

Разработанная и предлагаемая к внедрению в промышленность технология выделения глицирризиновой кислоты из корней солодки характеризуется упрощённым аппаратным дизайном и применением растворителей с низкой токсичностью. В рамках разработанной технологии внедрены инновационные подходы к выделению глицирризиновой кислоты, включающие использование высаливающего агента при кислотном осаждении, селективное растворение глицирризиновой кислоты в изопропанол, растворение тринатрия глицирризината в высаливающем водном растворе хлорида натрия, а также жидкостную экстракцию в двухфазной системе изопропанол – водный раствор хлорида натрия с контролируемым значением pH. Существенным преимуществом разработанной методики является исключение ацетона на этапах очистки, что способствует повышению безопасности технологического процесса. Исключение стадии перекристаллизации из ледяной уксусной кислоты позволяет минимизировать потери целевого продукта.

Литература (references)

1. Кондратенко Р.М., Балтина Л.А., Михайлова Л.Р. и др. Получение глицирризиновой кислоты и ее практически важных солей из экстракта солодкового корня // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – Т.39, №2. – С. 30-33. [Kondratenko R.M., Baltina L.A., Mihajlova L.R. i dr. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2005. – V.39, N2. – P. 30-33. (in Russian)]
2. Ларичева К.Н., Гришина У.Г. Глицерин как альтернативный растворитель для экстракции глицирризиновой кислоты из корней Солодки голой *Glycyrrhiza glabra* // Новые технологии. – 2024. – Т.20, №2. – С.90-104. [Laricheva K.N., Grishina U.G. *Novye tehnologii*. New technologies. – V.20, N2. – P. 90-104. (in Russian)]
3. Лекарь А.В., Максименко Е.В., Борисенко С.Н. и др. Использование "One-Pot" метода для получения глицирретиновой кислоты из корней солодки (*Glycyrrhiza glabra* L.) в среде субкритической воды // Сверхкритические флюиды: теория и практика. – 2018. – Т.13, №4. – С. 19-27. [Lekar' A.V., Maksimenko E.V., Borisenko S.N. i dr. *Sverhkriticheskie fljuidy: teorija i praktika*. Supercritical Fluids: Theory and Practice. – 2018. – V.13, N4. – P. 19-27. (in Russian)]
4. Столярова О.В., Фарахова Г.Ф., Балтина (Мл.) Л.А. и др. Выделение глицирризиновой кислоты и ее моноаммонийной соли из корней и корневищ солодки Коржинского (*Glycyrrhiza Korshinskyi* Grig) // Вестник Башкирского университета. – 2008. – Т.13, №2. – С. 256-258. [Stoljarova O.V., Farrahova G.F., Baltina (Ml.) L.A. i dr. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*. Bulletin of the Bashkir University. – 2008. – V.13, N2. – P. 256-258. (in Russian)]
5. Al-Kubaise A.A., Al-Shahwany A.W. Isolation and Purification Glycyrrhizic acid and Determination of the Biological Activate Against Microbial Pathogens // *Advancements in Life Sciences*. – 2024. – V.11, N2. – P. 346-353.
6. Deng S., Li Q., Yang D. et al. A method for preparing high-purity glycyrrhizic acid // Chinese patent CN102286058A. Published 21 December 2011.
7. Jurel P., Bahadur S., Bajpai M. Emerging trends in pharmacological and therapeutic potential of glycyrrhizic acids: Traditional and nanotechnological approach // *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*. – 2024. – V.12. – P. 100461.
8. Kondratenko R.M., Baltina L.A., Mustafina S.R. et al. Crystalline Glycyrrhizic Acid Synthesized from Commercial Glycyrram. Immunomodulant Properties of High-Purity Glycyrrhizic Acid // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2001. – V.35, N3. – P. 101-104.
9. Selyutina O.Yu., Polyakov N.E., Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier – From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2019. – V.559. – P. 271-279.
10. Stolyarova O.V., Baltina JR L.A., Mikhailova L.R. et al. Optimizing the Method for Obtaining Monoammonium Salt of Glycyrrhizic Acid from the Ural Licorice (*Glycyrrhiza uralensis* Fisher) Roots of Siberian Populations // *Chemistry for Sustainable Development*. – 2008. – V.16, N5. – P. 563-568.
11. Zhuryunov M.Zh., Miftakhova, A.F., Khalykberbiyev, M.K., et al. Isolation and standardization of glycyrrhizic acid from licorice dry extracts // *Farmacîa Kazahstana*. – 2023. – V.248., N3. – P. 265-270.

Информация об авторах

Степанов Константин Сергеевич – аспирант кафедры процессов и аппаратов химической технологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. E-mail: stepanov.konstantin@pharminnotech.com

Путенкова Лариса Юрьевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lar.putenkova@gmail.com

Сорокин Владислав Валерьевич – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой процессов и аппаратов химической технологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. E-mail: vladislav.sorokin@pharminnotech.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.02.2025

Принята к печати 20.03.2025

УДК 615.011:577.13:582.657.24

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.25 EDN: VYGZHG

МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ТЕХНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО ОБОСНОВАНИЯ ВЫВОДА НОВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НА РЫНОК© Глембоцкая Г.Т.¹, Григораш Д.В.¹, Сафонова Н.В.²¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, Трубетцкая ул., 8 стр. 2²Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 14, лит. А*Резюме*

Цель. Обоснование методического подхода к подтверждению целесообразности вывода на рынок нового лекарственного препарата с учетом экономических, рыночных и регуляторных факторов на основе технико-экономического анализа.

Методика. Материалы исследования включают в себя первичные данные, полученные из интервью с экспертами фармацевтической отрасли, и вторичные данные, содержащие маркетинговую аналитику, информацию о динамике спроса, конкурентной среде и регуляторных требованиях. Анализ проведен с использованием методов SWOT-анализа, PEST-анализа, расчетов прогнозной рентабельности, оценки потенциальной доли рынка и анализа затрат на производство и дистрибуцию.

Результаты. Предложенный методический подход отражает последовательность основных этапов разработки технико-экономического обоснования (ТЭО) и базируется на комплексной оценке рыночных факторов, экономической эффективности и целесообразности вывода препарата на фармацевтический рынок. Проведена количественная и качественная оценка конкурентоспособности лекарственного препарата, прогнозируемого объема продаж и необходимых инвестиций на основе ряда разделов ТЭО.

Заключение. В результате проведенного исследования предложены методические основы для принятия взвешенного управленческого решения об экономической целесообразности вывода препарата на рынок, позволяющие оптимизировать процессы разработки, регистрации и коммерциализации препарата. Разработанный методический подход направлен на снижение экономических рисков и повышение эффективности внедрения нового лекарственного средства.

Ключевые слова: технико-экономическое обоснование, фармацевтический рынок, стратегия вывода лекарственного препарата на рынок, экономическая эффективность, маркетинговый анализ

METHODOLOGICAL APPROACH TO OPTIMIZING THE MANAGEMENT STRATEGY OF THE ASSORTMENT POLICY OF A PHARMACEUTICAL COMPANY BASED ON INVENTORY CONTROLGlembotskaya G.T.¹, Grigorash D.V.¹, Safonova N.V.²¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8-2, Trubetskaya St. 119991, Moscow, Russia²Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Building 14, Lit. A, Professor Popov St., 197022, Saint Petersburg, Russia*Abstract*

Objective. To substantiate a methodological approach to confirming the feasibility of launching a new drug on the market, taking into account economic, market and regulatory factors based on a technical and economic analysis.

Methods. The research materials include primary data obtained from interviews with pharmaceutical industry experts and secondary data containing marketing analytics, information on demand dynamics, competitive environment and regulatory requirements. The analysis was carried out using the methods of SWOT analysis, PEST analysis, calculations of projected profitability, assessment of potential market share and analysis of production and distribution costs.

Results. The proposed methodological approach reflects the sequence of the main stages of the feasibility study development and is based on a comprehensive assessment of market factors, economic efficiency and the feasibility of launching the drug on the pharmaceutical market. A quantitative and qualitative assessment of the competitiveness of the drug, projected sales volume and necessary investments was carried out based on a number of sections of the feasibility study.

Conclusion. As a result of the conducted research, methodological bases for making a balanced management decision on the economic feasibility of launching a drug on the market are proposed, allowing to optimize the processes of development, registration and commercialization of the product. The developed methodological approach is aimed at reducing economic risks and increasing the efficiency of introducing a new drug.

Keywords: feasibility study, pharmaceutical market, strategy of launching a drug on the market, economic efficiency, marketing analysis

Введение

Составление технико-экономического обоснования (ТЭО) вывода нового препарата на рынок является важным этапом стратегического планирования фармацевтической компании. Данный процесс включает комплексный анализ рыночной ситуации, экономических аспектов, технологических возможностей и регуляторных требований. Грамотно составленное ТЭО позволяет минимизировать риски и повысить рентабельность инвестиций, обеспечивая успешный запуск лекарственного препарата (ЛП) [1]. Основной целью ТЭО является оценка перспективности выпуска препарата, определение его конкурентных преимуществ и потенциала коммерческой реализации.

Формирование ТЭО включает анализ ключевых аспектов, таких как структура исследуемого сегмента рынка ЛП, конкурентная среда, динамика цен, а также предпочтения потребителей и врачебное назначение. Одним из ключевых этапов разработки ТЭО является экономический анализ, включающий расчет себестоимости производства, прогнозируемую розничную цену, потенциальную долю рынка и сроки окупаемости инвестиций. Оптимизация затрат на производство возможна за счет выбора эффективной технологической платформы, минимизации логистических расходов и оптимизации каналов сбыта [5-7]. Также необходимо учитывать влияние ценообразования на конкурентоспособность препарата, поскольку стоимость является важным фактором при выборе препарата.

Таким образом, ТЭО вывода препарата на рынок является комплексным документом, который позволяет определить целесообразность запуска препарата, оценить его коммерческую привлекательность и разработать эффективную стратегию продвижения. ТЭО способствует повышению конкурентоспособности фармацевтической компании, увеличению ее доли на рынке и достижению финансовой устойчивости. В настоящее время нет единого общего подхода к подтверждению целесообразности вывода на рынок нового ЛП, поэтому обоснование методического решения данной научно-практической задачи с учетом особенностей фармацевтической отрасли и действующих факторов внешней среды на основе технико-экономического анализа характеризуется актуальностью и практической востребованностью.

Цель исследования – обоснование методического подхода к подтверждению целесообразности вывода на рынок нового ЛП с учетом экономических, рыночных и регуляторных факторов на основе технико-экономического анализа.

Методика

Исследование проведено и базируется на методах маркетингового анализа, финансового моделирования и экспертного интервьюирования² [8-9]. Материалы исследования включают первичные данные, полученные в ходе интервью с представителями фармацевтических компаний, врачами-эндокринологами и дистрибьюторами, а также вторичные данные из открытых источников (отчеты аналитических агентств, Государственный реестр лекарственных средств

² Рекомендации по информированию фармацевтических продуктах, здоровье и заболеваниях использованием социальных медиа. Доступно по: http://www.aipm.org/netcat_files/16/47/h_2eda856bf3ea1d393585922fa192335f

(ГРЛС), статистические данные по заболеваемости сахарным диабетом 2 типа). Анализ собранных данных проведен с применением следующих методов: маркетинговый анализ или изучение конкурентной среды, динамики спроса и структуры потребления препаратов класса ингибиторов SGLT2; финансовое моделирование или расчет себестоимости производства, прогнозирование цены реализации, определение точки безубыточности и срока окупаемости инвестиций; SWOT-анализ – оценка сильных и слабых сторон проекта, а также внешних возможностей и угроз; ABC-анализ или классификация ассортимента препаратов для определения стратегической позиции препарата в рыночной нише; регуляторный анализ или изучение требований к регистрации ЛС, оценки биоэквивалентности и соответствия стандартам GMP.

Полученные результаты позволят обосновать экономическую целесообразность вывода препарата на рынок, определить стратегию его позиционирования и спрогнозировать финансовую эффективность проекта [10].

Результаты исследования

Разработка ТЭО вывода на рынок нового ЛС представляет собой комплексный процесс, включающий анализ медицинских, рыночных, экономических и регуляторных аспектов. Основной целью данного обоснования является оценка целесообразности включения препарата в ассортимент компании, а также определение стратегии его позиционирования и реализации. ТЭО включает следующие этапы: подготовка справки о препарате, анализ рынка предполагаемого препарата, анализ каналов сбыта, оценка маржинальности препарата, сбор информации для формирования финансового прогноза, формирование доходной и расходной частей проекта, прогноз продаж и построение финансовой модели [2-4].

Первым этапом является подготовка справки о препарате, включающей описательную часть, данные о зарегистрированных препаратах в ГРЛС и анализ текущего состояния рынка. Данный блок необходим для оценки конкурентного окружения, выявления зарегистрированных и находящихся на стадии регистрации препаратов-аналогов, а также анализа зарегистрированных цен в случае включения нового препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Ответственным за сбор и обработку данных является отдел развития продуктового портфеля, который координирует процесс формирования ТЭО (табл. 1).

Таблица 1. Справка или описание препарата

Справка по препарату	Описательная часть препарата
Информация из ГРЛС о зарегистрированных и на стадии регистрации препаратов	Для оценки конкурентного окружения
Зарегистрированные цены ЖНВЛП (при условии включения препарата в Перечень)	Для расчета цены

Следующий этап – анализ рынка предполагаемого препарата, включающий сравнительную динамику продаж внутри фармакологической группы, исследование конкурентной среды, включая уровень локализации производства и ценовые характеристики аналогов.

Важной составляющей является анализ каналов сбыта, динамики распределения продаж по различным сегментам и формам выпуска (SKU), что позволяет выявить наиболее перспективные ниши и определить целевую аудиторию препарата. Данный анализ проводится отделом развития продуктового портфеля на основе вторичных данных (аналитические отчеты, базы данных продаж) и экспертных оценок.

Оценка маржинальности препарата требует проведения детального расчета себестоимости производства. В рамках данного этапа анализируются стоимость активного фармацевтического вещества (АФС), затраты на производство, логистику и дистрибуцию. Для этого запрашиваются данные из группы обеспечения регистрации (информация об импортерах, производителях, стоимости планируемой АФС), финансовой службы (расчет себестоимости, возможной регистрируемой цены) [11, 12]. Расчет себестоимости осуществляется с учетом прогнозируемого объема производства и уровней цен на ключевые компоненты, что позволяет определить рентабельность проекта (табл. 2).

Таблица 2. Оценка маржинальности препарата (расчет себестоимости)

Отдел	Запрашиваемая информация	Предоставляемая информация	Цель
Группа обеспечения регистрации	1. Выгрузка из Глобус ВЭД (наименование импортеров и что импортируют, наименование отправителя, страна-отправитель, изготовитель) 2. Стоимость планируемой АФС 3. Заполнение листа АФС для ТЭО	1. Примерный объем потребности АФС за 3 года 2. Примерный уровень «проходной» цены	Расчет себестоимости препарата



Отдел	Запрашиваемая информация	Предоставляемая информация	Цель
Финансовая служба	1. Расчет себестоимости 2. Расчет регистрируемой цены ЖНВЛП (при условии наличия препарата в Перечне)	1. Описание препарата, включая информацию ГРЛС 2. Анализ рынка 3. Стоимость АФС	Расчет себестоимости препарата

На этапе сбора информации из различных отделов осуществляется интеграция данных, необходимых для формирования финансового прогноза. Отдел развития продуктового портфеля предоставляет медицинскую экспертизу, маркетинговый отдел разрабатывает предполагаемую стратегию продвижения, отдел производства анализирует предполагаемые расходы, а сотрудники лаборатории предоставляют информацию о сроках и расходах на проведение клинических и доклинических исследований. Отдел регистрации оценивает предполагаемые сроки вывода препарата на рынок. Комплексная обработка данных позволяет выстроить стратегию продвижения и определить финансовые показатели проекта.

Заключительный этап включает формирование доходной и расходной частей проекта, прогноз продаж и построение финансовой модели (P&L). Прогнозирование продаж основывается на анализе рынка, расчетной цене, оценке объемов реализации и предполагаемых сроках выхода на рынок. Составляется детальный план продаж с учетом маркетинговой стратегии и медицинской экспертизы. Экономическая эффективность проекта оценивается с использованием DCF-модели, включающей расчет следующих ключевых показателей: чистая приведенная стоимость (NPV), дисконтированный срок окупаемости (DPP), внутренняя норма доходности (IRR). Данные показатели позволяют определить инвестиционную привлекательность проекта, его рентабельность и сроки окупаемости.

Таким образом, разработка ТЭО для вывода препарата на рынок является многоэтапным процессом, требующим анализа медицинских, рыночных, экономических и регуляторных факторов. Комплексный подход к оценке целесообразности запуска нового препарата обеспечивает стратегическую устойчивость проекта и позволяет фармацевтической компании принять обоснованное решение о включении препарата в ассортимент. Приведенный в статье фрагмент исследования выполнен на примере ЛП из группы препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортеров 2-го типа (SGLT2), которые показывают большую заинтересованность со стороны производителей фармацевтических компаний. На рис. 1 и 2 приведена динамика объема продаж сегмента основных конкурентов в денежном и натуральном выражении, соответственно по данным Alpha R&M.

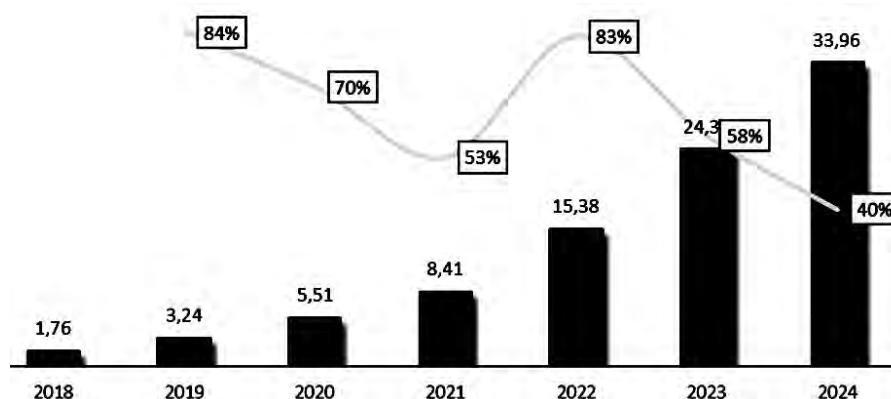


Рис. 1. Продажи препаратов сегмента ингибиторов SGLT2 в денежном выражении, млрд. руб.

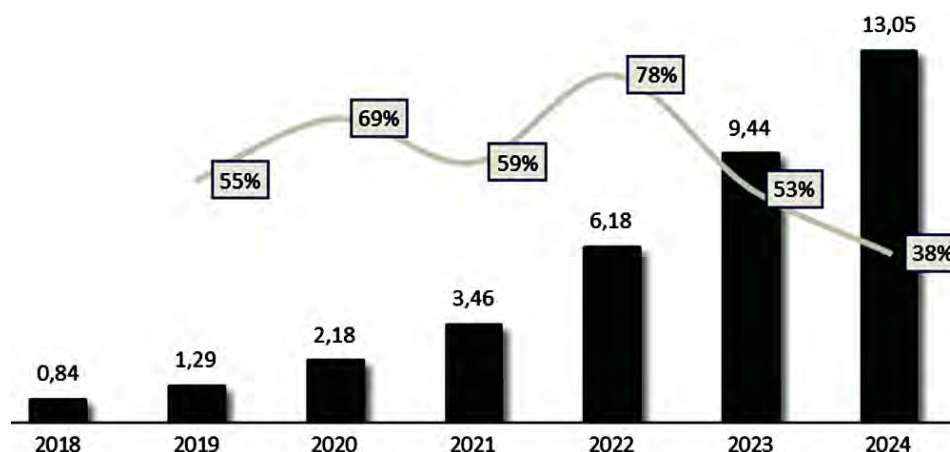


Рис. 2. Продажи препаратов сегмента ингибиторов SGLT2 в натуральном выражении, млн. уп.

По данным Alpha Pharma R&M, рынок гипогликемических средств – ингибиторов натрий-глюкозотранспортера 2-го типа (SGLT2) в России демонстрирует уверенный рост как в денежном (+53% CAGR 2018–2024), так и в натуральном выражении (+48% CAGR 2018–2024). В 2024 г. общий объем сегмента достиг 34 млрд. рублей / 13 млн. упаковок. Данный тренд обусловлен не только увеличением числа пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), но и расширением показаний к применению препаратов этой группы.

Медицинская значимость ингибиторов SGLT2 выходит за рамки стандартного контроля гликемии. Помимо сахароснижающего эффекта, препараты данной группы демонстрируют выраженное кардиопротективное и нефропротективное действие, что подтверждено крупными клиническими исследованиями (DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS и др.). Их применение ассоциируется со снижением риска сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности и прогрессирования хронической болезни почек. Эти эффекты делают ингибиторы SGLT2 важным компонентом комплексной терапии пациентов с СД2, особенно при наличии сопутствующих кардиометаболических осложнений.

С учетом механизма действия SGLT2 и дополнительных положительных эффектов, критическая потеря актуальности данной группы препаратов маловероятна, даже несмотря на появление новых классов гипогликемических средств. В условиях растущей распространенности СД2, а также расширения клинических рекомендаций по применению ингибиторов SGLT2, можно прогнозировать дальнейший рост рынка. При этом индивидуализированный подход к терапии с возможностью подбора оптимальных дозировок в рамках монотерапии или комбинированного лечения дополнительно способствует укреплению позиций данного класса препаратов.

Таким образом, SGLT2-ингибиторы продолжают оставаться перспективным направлением в фармакотерапии СД2, предлагая не только эффективный контроль гликемии, но и значительные преимущества для пациентов с сердечно-сосудистыми и почечными осложнениями. Их востребованность в медицинской практике будет сохраняться и в будущем, а дальнейшие исследования могут еще больше расширить сферу их клинического применения.

Заключение

Представленный в статье фрагмент проведенного исследования отражает ряд принципиальных положений методического подхода к разработке ТЭО вывода нового ЛП на рынок. Предложенный подход реализован поэтапно, что обеспечивает комплексный анализ и принятие стратегически обоснованных управленческих решений. Основными этапами данного подхода являются следующие: 1) Анализ рыночной среды и конкурентного окружения, в ходе которого проведена оценка текущего состояния сегмента, динамики его развития, ключевых игроков и перспективных возможностей выхода нового препарата. 2) Определение экономической целесообразности запуска препарата, включая расчет прогнозных объемов продаж, анализ структуры ценообразования, себестоимости и рентабельности, а также моделирование рисков и влияния макроэкономических факторов. 3) Разработка стратегии продвижения и дистрибуции, в рамках которой оценены каналы

реализации, учтены маркетинговые затраты, проанализирована структура закупок в бюджетном сегменте, а также рассчитаны необходимые скидки дистрибьюторам для успешного участия в тендерах. 4) Финансово-экономический анализ и DCF-моделирование, в результате которого оценена чистая приведенная стоимость (NPV), рассчитаны основные финансовые показатели и выявлены критические факторы, влияющие на окупаемость проекта. 5) Разработка мер по снижению рисков, включая анализ вероятности технологических и регуляторных барьеров, оценку конкуренции со стороны других производителей дженериков, а также разработку стратегий по минимизации угроз и повышению экономической устойчивости проекта.

Предложенный методический подход к разработке ТЭО вывода нового препарата на рынок позволяет минимизировать потенциальные финансовые и операционные риски, оптимизировать инвестиционные затраты и повысить конкурентоспособность препарата. Результаты исследования могут быть использованы для принятия стратегических решений в области фармацевтического бизнеса, способствуя эффективному планированию выхода новых препаратов и обеспечению их успешного позиционирования на рынке.

Литература (references)

1. Бабанина Т.Н., Краюшкин М.В., Жолтикова Ю.А. Разработка ориентировочного ассортиментного портфеля лекарственных препаратов, применяемых для профилактики и лечения климактерических расстройств у женщин // В сб.: Инновации в области естественных наук. – 2022. – С. 192-194. [Babanina TN, Krayushkin MV, Zholtikova YuA. Razrabotka orientirovochnogo assortimentnogo portfelya lekarstvennykh preparatov, primenyaemykh dlya profilaktiki i lecheniya klimaktericheskikh rasstrojstv u zhenshchin. V sb.: Innovacii v oblasti estestvennykh nauk/ Development of an indicative assortment portfolio of drugs used for the prevention and treatment of climacteric disorders in women. In: Innovations in life sciences. 2022. – С. 192-194. (in Russian)]
2. Глембоцкая Г.Т., Федоров Д.М., Григораш Д.В. и др. Актуализация проблемы совершенствования организационных коммуникаций и оценки труда специалистов фармацевтической компании в изменившихся экономических и эпидемиологических условиях // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2022. – №4. – С. 84-91. [Glembotskaya G.T., Fedorov D.M., Grigorash D.V. et al. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya. Bulletin of the Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. – 2022. – N4. – P. 84-91. (in Russian)]
3. Глембоцкая Г.Т., Григораш Д.В., Федоров Д.М. и др. Методический подход к отбору дженерических препаратов-кандидатов для их перспективного включения в ассортиментный портфель производителя // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2023. – №3. – С. 144-150. [Glembotskaya G.T., Grigorash D.V., Fedorov D.M. et al. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Proceedings of Voronezh State University. – 2023. – №3. – С. 144-150. (in Russian)]
4. Глембоцкая Г.Т., Еремин С.Ю. Научно-практический подход к оптимизации затрат на разработку и продвижение лекарственных препаратов // Вестник Росздравнадзора. – 2019. – №3. – С. 47-53. [Glembotskaya G.T., Eremin S.Yu. Vestnik Roszdravnadzora. Bulletin of Roszdravnadzor. – 2019. – N3. – P. 47-53. (in Russian)]
5. Глембоцкая Г.Т., Григораш Д.В., Байбордин В.С. Методический подход к оптимизации стратегии управления ассортиментной политикой фармацевтической компании на основе контроля товарных запасов // Аспирантский вестник Поволжья. – 2024. – Т.24, №2. – С. 48-55/ [Glembotskaya G.T., Grigorash D.V., Baibordin V.S. Aspirantskij vestnik Povolzh'ya. Postgraduate Bulletin of the Volga Region. – 2024. – T.24, N2. – P. 48-55. (in Russian)]
6. Грибкова Е.И., Пак Т.В., Воронович И.В. Оценка информационных аспектов, обеспечивающих рациональное использование лекарственных средств на уровне розничного звена // Вестник фармации. 2022. – №3(77). – С. 6-11. [Gribkova E.I., Pak T.V., Voronovich I.V. Vestnik farmacii. Vestnik farmatsii. – 2022. – N3(77). – P. 6-11. (in Russian)]
7. Мишурова И.В. Выбор стратегии развития компании на основе формирования товарной и ассортиментной политики / И. В. Мишурова // Экономические проблемы России и региона : Ученые записки. Том Выпуск 28. – Ростов-на-Дону: Ростовский государственный экономический университет «РИНХ», 2023. – С. 148-153. [Mishurova I. V. Vybor strategii razvitiya kompanii na osnove formirovaniya tovarnoj i assortimentnoj politiki. Selecting a company development strategy based on the formation of product and assortment policies / I. V. Mishurova // Economic problems of Russia and the region: Scientific notes. V. Iss. 28. - Rostov-on-Don: Rostov State University of Economics "RINH", 2023. – P. 148-153. (in Russian)]
8. Огарков А.И. Управление эффективностью продаж и маркетинговой деятельности в фарминдустрии // Научный сетевой журнал «Столыпинский вестник. – 2024. – №3. – С. 10-18. [Ogarkov A.I. Nauchnyj

- setevoj zhurnal «Stolypinskij vestnik. Scientific online journal "Stolypin Bulletin. – 2024. – N3. – P. 10-18. (in Russian)]
9. Отрашевская Е. В., Трухин В.П., Меркулов В.А. и др. Прогресс в разработке вакцин для профилактики лихорадки Чикунгунья и перспективы появления на рынке // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2023. – Т.23. – №1. – С. 42-64. [Otrashevskaya E.V., Truhin V.P., Merkulov V.A. et al. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. BIOpreparations. Prevention, diagnostics, treatment. – 2023. – V.23. – N1. – P. 42-64. (in Russian)]
 10. Павлова Т.В. Роль исследований реальной клинической практики в доказательной кардиологии // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №3. – С. 86-92. [Pavlova T.V. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2021. – N3. – P. 86-92. (in Russian)]
 11. Позина З.П. Проблемы управления ассортиментом в фармацевтической компании // ББК 30.609 я431 Ц422 Редакционная коллегия: д-р биол. наук ПИ Токарев канд. техн. наук СВ Золотова. – 2023. – С. 218. [Pozina Z.P. *Problemy upravleniya assortimentom v farmacevticheskoy kompanii* // BБК 30.609 ya431 C422 Redakcionnaya kollegiya: d-r biol. nauk PI Tokarev kand. tekhn. nauk SV Zolotova/ Problems of assortment management in a pharmaceutical company // BБК 30.609 ya431 C422 Editorial board: Dr. of biological sciences PI Tokarev, Ph.D. in engineering SV Zolotova. – 2023. – P. 218. (in Russian)]
 12. Сурай Н. М., Ковалева И. В. Механизм формирования и управления товарным ассортиментом // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2015. – №8(130). – С. 153-160. [Suray NM, Kovaleva I.V. *Vestnik Altajskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. Bulletin of Altai State Agricultural University. – 2015. – N8(130). – P. 153-160. (in Russian)]

Информация об авторах

Глембоцкая Галина Тихоновна – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры организации и экономики фармации Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: glembotskaya_g_t@staff.sechenov.ru

Григораш Денис Викторович – соискатель кафедры организации и экономики фармации Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). E-mail: grigorash.denis@gmail.com

Сафонова Наталья Викторовна – прикрепленное лицо кафедры экономики и управления Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Минздрава России. E-mail: provnvs@bk.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 19.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

УДК 615.322:547.9-001.6

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.26 EDN: WJGFQI

РАЗРАБОТКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ПОБЕГАХ *CRATAEGUS PINNATIFIDA* BUNGE С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОЛОГИИ ЦЕНТРАЛЬНОГО КОМПОЗИЦИОННОГО ПЛАНА

© Мечикова Г.Я., Толстенюк И.В.

*Дальневосточный государственный медицинский университет, Россия, 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35**Резюме*

Цель. Разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в побегах боярышника перистонадрезанного с использованием дифференциальной спектрофотометрии.

Методика. Объектами исследования служили побеги боярышника перистонадрезанного, собранные в фазу цветения. Сырье собирали в природных популяциях Хабаровского края в 2023 г. Для количественного определения флавоноидов использовали метод дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на гиперозид. В качестве экстрагента использовали спирт этиловый. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре UV-1700, Shimadzu (Япония).

Результаты. В результате исследований определены оптимальные значения параметров реакции образования комплексов флавоноидов боярышника перистонадрезанного с алюминия хлоридом. С помощью центрального композиционного плана второго порядка типа 2^2 установлены оптимальные условия полной экстракции флавоноидов из сырья боярышника перистонадрезанного: экстрагент – спирт этиловый 83,5%; соотношение сырья к экстрагенту – 1:123. Ошибка разработанной методики не превышает 5%.

Заключение. Разработана методика определения суммы флавоноидов в побегах боярышника перистонадрезанного в пересчете на гиперозид с использованием дифференциальной спектрофотометрии.

Ключевые слова: боярышник перистонадрезанный, *Crataegus pinnatifida* Bunge, стандартизация, центральный комплексный план, гиперозид, флавоноиды, дифференциальная спектрофотометрия

DEVELOPMENT OF A SPECTROPHOTOMETRIC TECHNIQUE FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF FLAVONOIDS IN SHOOTS OF *CRATAEGUS PINNATIFIDA* BUNGE USING THE CENTRAL COMPOSITIONAL PLAN METHODOLOGY

Mechikova G.Ya., Tolstenok I.V.

*Far-Eastern State Medical University, Muravyov-Amursky St., 35, 680000, Khabarovsk, Russia**Abstract*

Objective. Development of a technique for quantitative determination of the flavonoids sum in shoots of *Crataegus pinnatifida* Bunge using differential spectrophotometry.

Methods. The shoots of *Crataegus pinnatifida* Bunge collected in the flowering phase served as the objects of the study. Raw materials were collected from natural populations in Khabarovsk Krai in 2023. Differential spectrophotometry method was used for quantitative determination of flavonoids in terms of hyperoside. Optical density was measured on a UV-1700 spectrophotometer, Shimadzu (Japan). Ethyl alcohol was used as an extractant.

Results. The optimal values of reaction factors for the formation of complexes of flavonoids of *Crataegus pinnatifida* Bunge with aluminum chloride were determined as a result of the studies. The optimal conditions for complete extraction of flavonoids from raw materials of *Crataegus pinnatifida* Bunge were established using a second-order type 2^2 central compositional plan: extractant – ethyl alcohol 83,5%; raw material to extractant ratio – 1:123. The error of the developed methodology does not exceed 5%.

Conclusions. The methodology for determination of the sum of flavonoids in shoots of *Crataegus pinnatifida* Bunge in recalculation to hyperoside using differential spectrophotometry was developed.

Keywords: *Crataegus pinnatifida* Bunge, standardization, centralized comprehensive plan, hyperoside, flavonoids, differential spectrophotometry

Введение

Боярышник перистонадрезанный (*Crataegus pinnatifida* Bunge) – кустарник или небольшое дерево, вид рода боярышник (*Crataegus*) из семейства розоцветных (*Rosaceae*). В России естественно произрастает на Дальнем Востоке в Приморье и Приамурье (бассейн среднего и нижнего Амура и Уссури), а за ее пределами в Корее и Китае (северные районы, включая Маньчжурию) [4]. Современные фармакологические эксперименты *in vitro* и *in vivo*, а также клинические исследования показали, что боярышник перистонадрезанный обладает разнообразными биологическими эффектами и препараты на его основе могут быть использованы для лечения сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, эндокринных, бактериальных и др. заболеваний [5–11]. Широкий спектр фармакотерапевтической активности вида обеспечивается различными классами природными соединениями, среди которых наиболее распространенными и важными активными компонентами рассматриваются флавоноиды и их производные [8].

Боярышник перистонадрезанный имеет долгую историю использования в качестве лекарственного растения в Китае и включен в Китайскую фармакопею. К сожалению, боярышник перистонадрезанный не входит в перечень официальных видов, разрешенных к применению в России. Между тем, с точки зрения ресурсного потенциала и высокой биологической активности этот дальневосточный вид представляет научно-практический интерес и заслуживает внимания отечественной официальной медицины. На кафедре фармации и фармакологии Дальневосточного государственного медицинского университета проводятся многопрофильные фармакологические и фармакогностические исследования боярышника перистонадрезанного с целью включения его в медицинскую практику. Среди прочего решаются вопросы и стандартизации сырья этого вида. В этой связи актуальным являются исследования по разработке методик количественного определения биологически активных веществ в сырье боярышника перистонадрезанного.

Цель исследования – разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в побегах боярышника перистонадрезанного с использованием дифференциальной спектрофотометрии.

Методика

В качестве объекта исследования служили побеги боярышника перистонадрезанного, собранные в фазу начала цветения. Сбор сырья проводили в естественных природных популяциях Хабаровского края (с. Бычиха, Хабаровский район) в 2023 г. С точки зрения морфологии исследуемое сырье представляет собой верхушки ветвей с зелеными стеблями, листьями, цветками и бутонами. Поэтому с целью достижения однородности аналитической навески сырья для проведения экстракции априори использовали сырье, измельченное до величины частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 1 мм. Выбор указанной степени измельчения подтверждается и данными литературы [2].

Для количественного определения флавоноидов использовали метод дифференциальной спектрофотометрии. Метод основан на реакции комплексообразования флавоноидных соединений с алюминия хлоридом. Данный метод предполагает использование в качестве контроля испытуемый раствор без реактива (алюминия хлорида), что приводит к уменьшению влияния сопутствующих веществ. Содержание суммы флавоноидов рассчитывали в эквиваленте на гиперозид, так как этот флавоноид является одним из основных в биологически активном комплексе боярышника перистонадрезанного [5, 8]. В расчетах использовали удельный показатель поглощения гиперозида [3].

Исследования проводили в соответствии со следующей методикой. Точные навески измельченного сырья (0,25; 0,50; 1,00; 2,00) помещали в колбы со шлифом, прибавляли по 50 мл спирта этилового (50%; 60%; 70%; 80%; 90%; 95%) и взвешивали с погрешностью $\pm 0,01$ г. Колбы присоединяли к обратным холодильникам и экстрагировали на кипящей водяной бане в течение 15, 30, 45 и 60 мин. Затем колбы с извлечениями охлаждали, взвешивали и доводили до

первоначальной массы соответствующим экстрагентом. Извлечения фильтровали через обеззоленные фильтры (красная лента), отбрасывали первые 10 мл фильтрата (испытываемые растворы А). Далее определенный объем испытываемых растворов А помещали в мерные колбы вместимостью 25 мл, прибавляли раствор алюминия хлорида 3% в спирте этиловом 70% – 1, 2, 3 и 4 мл, доводили до метки спиртом этиловым 70% и перемешивали (испытываемые растворы Б). Оптическую плотность испытываемых растворов Б измеряли через 15, 30, 45 и 60 мин на спектрофотометре при длине волны 410 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали раствор, состоящий из испытываемого раствора А, доведенного спиртом этиловым 70% до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в абсолютно сухом сырье боярышника перистонадрезанного в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 50 \cdot 25 \cdot 100}{A_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot a \cdot V \cdot (100 - W)}$$

, где А – оптическая плотность испытываемого раствора Б; $A_{1\text{ см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения комплекса гиперозида с алюминия хлоридом при длине волны 410 нм, равный 330; V – объем аликвоты экстракта, мл; а – навеска сырья, г; W – влажность сырья, %.

Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре UV-1700, Shimadzu (Япония). Каждый опыт в эксперименте проводили в трех повторностях. Статистическую обработку результатов исследований и построение графической зависимости осуществляли с помощью пакетов прикладных компьютерных программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 10.0.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследований было изучено влияния факторов реакции образования комплексов флавоноидов с алюминия хлоридом – оптимальное количество реагента, время реакции и стабильность комплекса. Требуемое количество реагента было определено экспериментально по максимальному выходу продукта реакции, то есть по максимальному светопоглощению на серии растворов. Установлено, что количество 3% спиртового раствора алюминия хлорида, обеспечивающее полноту образования комплекса, при самом максимальном содержании флавоноидов в конечном разведении (оптическая плотность около 0,9-1,0) составляет 2 мл. Реакция комплексообразования развивается в течение 20 мин, как минимум 60 мин комплекс остается стабильным.

На следующем этапе разработки методики были исследованы параметры экстракции флавоноидов. Тестируемые переменные включали: концентрацию этилового спирта (50%; 60%; 70%; 80%; 90%; 95%), соотношение сырья к экстрагенту (0,25; 0,50; 1,00; 2,00), время экстракции в минутах (15, 30, 45 и 60 мин.). Дизайн эксперимента предполагал изменение одного параметра при постоянном уровне двух других. Результаты исследований представлены на рис. 1.

Как видно (рис. 1А), время экстракции не влияет на выход флавоноидов из сырья. Между тем, однофакторный анализ (рис. 1А и 1Б) показал, что соотношение сырья к экстрагенту и концентрация спирта этилового влияют на экстракцию флавоноидов (рис. 1Б). Выход флавоноидов из сырья (рис. 1Б) достоверно увеличивается при повышении концентрации спирта этилового (интервал от 50% до 80%), последующее увеличение концентрации экстрагента показало снижение содержания флавоноидов в экстракте. Установлено, что объем этилового спирта по отношению к количеству экстрагируемого растительного материала характеризуется положительным прямо пропорциональным соотношением в ряду 1:25-1:50-1:100 (рис. 1А). При соотношении сырья к экстрагенту 1:100 зафиксирован максимальный выход флавоноидов в экстракт, при дальнейшем увеличении объема спирта этилового (1:200) достоверных различий в содержании исследуемой группы веществ в экстракте не обнаружено.

Для оптимизации экстракции флавоноидов из побегов боярышника перистонадрезанного далее была использована 3-х уровневая 2-х факторная методология центрального композиционного ортогонального плана (ЦКОП) второго порядка типа 2^2 . Значение «звездного» плеча $\alpha=1$. Центральный композиционный план относится к группе методов планирования, позволяющий проводить исследования по оптимизации условий с наименьшим количеством экспериментов и с меньшими затратами времени и ресурсов [1].

В соответствии с результатами однофакторного анализа (рис. 1) в качестве параметров для последующей оптимизации экстракции были выбраны: соотношение сырья к экстрагенту ($X_1=1:25; 1:100; 1:175$), концентрация этилового спирта ($X_2=65\%; 80; 95\%$). Схема эксперимента приведена в таблице 1 в кодированном и фактическом уровнях указанных двух переменных. Экспериментальный план состоял из 9 опытов, включая одну центральную точку. В качестве функции отклика (Y) процесса экстракции использовали соответственно сумму флавоноидов в пересчете на гиперозид в абсолютно сухом сырье.

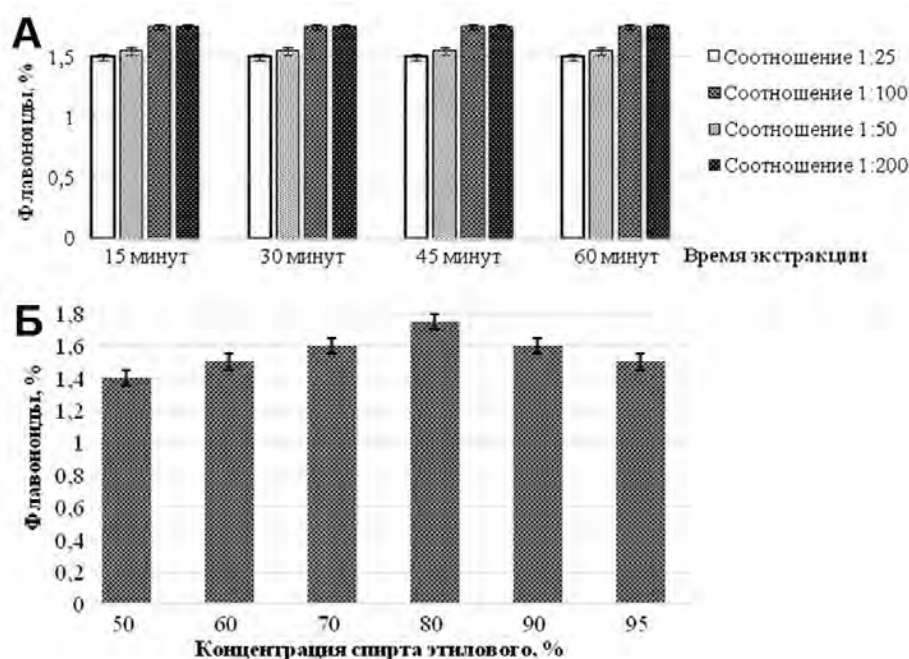


Рис. 1. Однофакторный анализ экстракции флавоноидов из побегов боярышника перистонадрезанного: А – время экстракции и соотношение сырья к экстрагенту; Б – концентрация спирта этилового

Таблица 1. Конструкция ЦКОП и соответствующие значения отклика при экстракции флавоноидов из побегов боярышника перистонадрезанного

№	Матрица планирования					Рабочая матрица		Отклик, %	
	X_1	X_2	X_{12}	$(X_1)^2$	$(X_2)^2$	Соотношение сырья к экстрагенту	Содержание спирта, %	$Y_{\text{ср.эксп.}}$	$Y_{\text{расч.}}$
1	-	-	+	$1/3$	$1/3$	1:25	65	1,45	1,46
2	+	-	-	$1/3$	$1/3$	1:175	65	1,52	1,51
3	-	+	-	$1/3$	$1/3$	1:25	95	1,58	1,59
4	+	+	+	$1/3$	$1/3$	1:175	95	1,67	1,67
5	-	0	0	$1/3$	$-2/3$	1:25	80	1,67	1,65
6	+	0	0	$1/3$	$-2/3$	1:175	80	1,75	1,76
7	0	-	0	$-2/3$	$1/3$	1:100	65	1,55	1,55
8	0	+	0	$-2/3$	$1/3$	1:100	95	1,70	1,69
9	0	0	0	$-2/3$	$-2/3$	1:100	80	1,78	1,79

Примечание: время экстракции во всех опытах составляло 30 минут

Регрессионный анализ экспериментальных данных (табл. 2) позволил получить математическую модель, которая отражает влияние факторов экстракции на функцию отклика в виде полинома второй степени:

$$Y = 1,6300 + 0,0400X_1 + 0,0717X_2 + 0,0075X_{12} - 0,0703(X_1)^2 - 0,1553(X_2)^2$$

Таблица 2. Расчет и анализ математической модели экстракции флавоноидов из побегов боярышника перистонадрезанного

Этапы	Статистические характеристики		Результаты
Проверка гипотезы об однородности дисперсий	Критерий Кохрена	$G_{\text{эксп.}}$	0,2264
		$G_{0,95(2;9)}$	0,4775
Расчет коэффициентов математической модели	свободный коэффициент	b_0	1,6300
	линейные коэффициенты	b_1	0,0400
		b_2	0,0717
	коэффициент парного взаимодействия	b_{12}	0,0075
	центрированные квадратичные коэффициенты	b_{11}	-0,0703
		b_{22}	-0,1553
Проверка значимости коэффициентов уравнения регрессии	Дисперсия воспроизводимости		0,0006
	Дисперсии коэффициентов регрессии	$S_{b_0}^2$	0,00019
		$S_{b_1}^2 = S_{b_2}^2$	0,00024
		$S_{b_{12}}^2$	0,00029
		$S_{b_{11}}^2 = S_{b_{22}}^2$	0,00042
	Значение t-соотношения $t_{0,95(18)}=2,10$		$t_0 = 8150$ $t_1 = 17$ $t_2 = 299$ $t_{12} = 25$ $t_{11} = 168$ $t_{22} = 370$
Проверка гипотезы об адекватности математической модели	Дисперсия адекватности		0,001
	Критерий Фишера	$F_{\text{эксп.}}$	1,69
		$F_{0,95(3;18)}$	3,16

На рис. 2 продемонстрирована точность модели и ее возможность прогнозирования. На основании анализа данных (табл. 2, рис. 2), установлено, что полученная математическая модель адекватна ($F_{\text{эксп.}} < F_{0,95(3;18)}$) и отражает взаимосвязь между исследуемыми переменными в процессе экстракции флавоноидов из сырья боярышника перистонадрезанного в заданных интервалах варьирования факторов. Все коэффициенты, отражающие процесс экстракции, являются значимыми при доверительной вероятности 0,95.

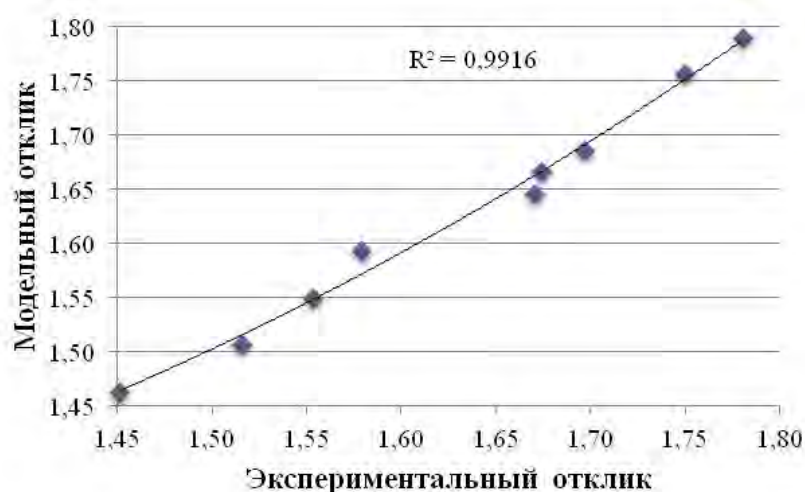


Рис. 2. Сравнение экспериментальных и модельных откликов экстракции флавоноидов из побегов боярышника перистонадрезанного

Влияние линейных коэффициентов регрессии (0,0400; 0,0717) и коэффициента парного взаимодействия (0,0075) прямо пропорционально общей сумме флавоноидов. Что говорит о том, что увеличение объема экстрагента и его концентрации по отношению к экстрагируемому растительному материалу увеличивает выход флавоноидов из сырья. В то время как центрированные квадратичные коэффициенты (-0,0703; -0,1553) оказывают обратно пропорциональный эффект. На рисунке 3 представлена 3D модель поверхности отклика, отражающая зависимость выхода флавоноидов от концентрации этилового спирта и соотношения сырья к экстрагенту.

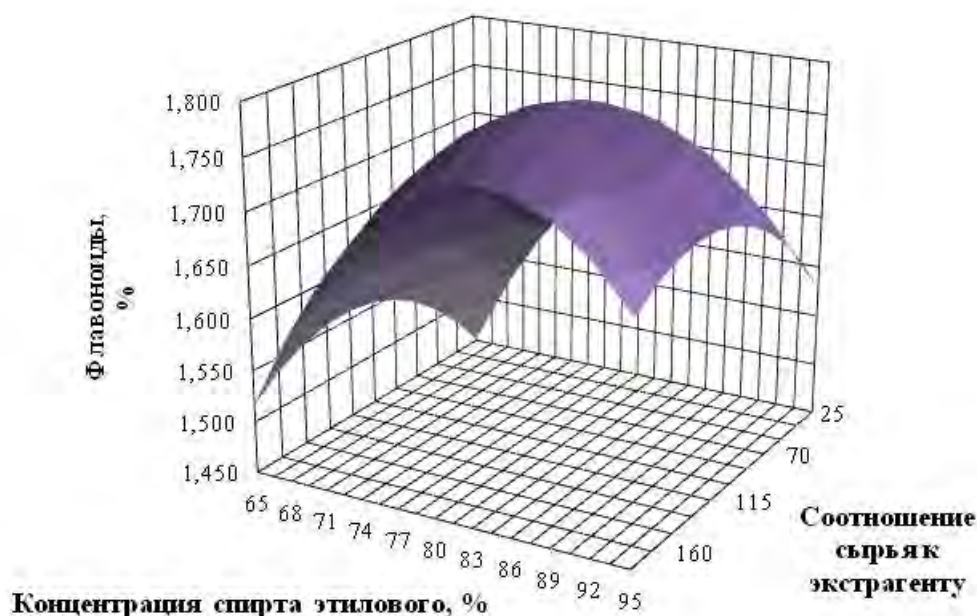


Рис. 3. 3D модель поверхности отклика, отражающая зависимость выхода флавоноидов от концентрации этилового спирта и соотношения сырья к экстрагенту

Максимальное значение отклика в модельном эксперименте – 1,795%. В декодированном виде это соответствует соотношению сырья к экстрагенту 1:123 и концентрации спирта этилового 83,5%. Максимальный выход флавоноидов в условиях эксперимента составил $1,803 \pm 0,03\%$. Также установлено, что увеличение кратности экстракции не влияет на выход флавоноидов.

Таким образом, на основании проведенных экспериментов установлены условия и проведена метрологическая оценка методики количественного определения суммы флавоноидов в побегах боярышника перистонадрезанного с использованием дифференциальной спектрофотометрии (табл. 3). Как следует из таблицы 3, относительная ошибка методики с доверительной вероятностью 95% составляет не более 5%, т.е. находится в пределах случайной ошибки разработанной методики.

Таблица 3. Условия методики количественного определения суммы флавоноидов в побегах боярышника перистонадрезанного с использованием дифференциальной спектрофотометрии

Параметры методики	Оптимальные значения параметров	Метрологическая характеристика методики
Измельченность, мм	1	$\bar{x}_{\text{ср}} = 1,80$
Соотношение сырья к экстрагенту	1:123	$S = 0,0314$
Концентрация спирта этилового, %	83,5	$S^2 = 0,00098$
Время экстракции, мин	30	$P, \% = 95$
Кратность экстракции	1	$t(P, f) = 2,57$
Объем аликвоты, мл	2	$\Delta x = 0,081$
Количество 3% спиртового раствора алюминия хлорида, мл	2	$\varepsilon, \% = 4,48$
Время реакции комплексообразования, мин	30	

Заключение

Подобраны оптимальные условия и разработана методика определения суммы флавоноидов в побегах боярышника перистонадрезанного в пересчете на гиперозид с использованием дифференциальной спектрофотометрии.

Литература (references)

1. Грачев Ю.П., Плаксин Ю.М. Математические методы планирования эксперимента. – М.: ДеЛи Принт, 2005. – 296 с. [Grachev Yu.P., Plaksin Yu.M. *Matematicheskiye metody planirovaniya eksperimenta*. Mathematical methods of experiment planning. – Moscow: DeLi Print, 2005. – 296 p. (in Russian)]
2. Жалалова Н.К., Хасанова С.Р., Кудашкина Н.В. Разработка методики количественного определения флавоноидов в побегах *Crataegus Almaatensis* Pojark // Башкирский химический журнал. – 2021. – Т.28, №1. – С. 83-89. [Zhalalova N.K., Khasanova S.R., Kudashkina N.V. *Bashkirskiy khimicheskiy zhurnal*. Bashkir Chemical Journal. – 2021. – V.28, N1. – P. 83-89. (in Russian)]
3. Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Морозова Т.В. и др. Разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в цветках боярышника полумягкого // Химия растительного сырья. – 2019. – №3. – С. 137-144. [Kurkin V.A., Pravdivtseva O.E., Morozova T.V., i dr. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. Chemistry of Plant Raw Materials. – 2019. – N3. – P. 137-144. (in Russian)]
4. Черепанов С.К. Сосудистые растения России и сопредельных государств (в пределах бывшего СССР). – СПб: Мир и семья, 1995. – 992 с. [Cherepanov S.K. *Sosudistyye rasteniya Rossii i sopredel'nykh gosudarstv (v predelakh byvshego SSSR)*. Vascular plants of Russia and neighboring countries (within the former USSR). – Saint-Petersburg: Mir i sem'ya, 1995. – 992 p. (in Russian)]
5. Chang C.L., Chen H.S., Shen Y.C. et al. Phytochemical composition, antioxidant activity and neuroprotective effect of *Crataegus pinnatifida* fruit // South African Journal of Botany. – 2013. – V.88. – P. 432-437.
6. Dehghani S., Mehri S., Hosseinzadeh H. The effects of *Crataegus pinnatifida* (Chinese hawthorn) on metabolic syndrome: a review // Iranian Journal of Basic Medical Sciences. – 2019. – V.22, N5. – P. 460-468.
7. Lin H.H., Charles A.L., Hsieh C.W. et al. Antioxidant effects of 14 Chinese traditional medicinal herbs against human low-density lipoprotein oxidation // Journal of Traditional and Complementary Medicine. – 2015. – V.5, N1. – P. 51-55.
8. Li R., Luan F., Zhao Y. et al. *Crataegus pinnatifida*: a botanical, ethnopharmacological, phytochemical, and pharmacological overview // Journal of Ethnopharmacology. – 2023. – V.301. – P. 28.
9. Wang T., An Y., Zhao C. et al. Regulation effects of *Crataegus pinnatifida* leaf on glucose and lipids metabolism // Journal of Agricultural Food Chemistry. – 2011. – V.59, N9. – P. 4987-4994.
10. Wu J., Peng W., Qin R. et al. *Crataegus pinnatifida*: chemical constituents, pharmacology and potential applications // Molecules. – 2014. – V.19. – P. 1685-1712.
11. Zhang L.L., Zhang L.F., Xu J.G. Chemical composition, antibacterial activity and action mechanism of different extracts from hawthorn (*Crataegus pinnatifida* Bge.) // Scientific Reports. – 2020. – V.10, N1. – 8876. – P. 13.

Информация об авторах

Мечикова Галина Ярославовна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации и фармакологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: galina.m.ya@mail.ru

Толстенок Иван Владимирович – кандидат биологических наук, доцент кафедры химии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: toiv@bk.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.10.2024

Принята к печати 20.03.2025

УДК 615.322:543.422.3

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.27 EDN: WZDVMK

**ВЕРБЕНА ЛЕКАРСТВЕННАЯ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ИСТОЧНИК
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

© Курдюков Е.Е., Митишев А.В., Селезнева Ю.А., Бодрова Д.Д., Фриндак К.А.

Пензенский государственный университет, Россия, Пенза, 44002, бул. Красная 40

Резюме

Цель. Поиск возможностей расширения ассортимента потенциально доступных и эффективных лекарственных средств за счет использования перспективных растений с неограниченными сырьевыми ресурсами и богатым химическим составом.

Методика. Анализ и систематизация данных отечественных и зарубежных исследований о химическом составе и фармакологической активности вербены лекарственной (*Verbena officinalis* L.).

Результаты. Экстракты вербены, полученные с использованием различных экстрагентов, содержат макро- и микроэлементы, флавоноиды, фенилпропаноиды, витамины, органические кислоты, иридоиды и жирные кислоты. Данные экстракты проявляют противовоспалительную, антимикробную, антиоксидантную, противоопухолевую и другие активности *in vitro* и *in vivo*.

Заключение. Существует необходимость дальнейшего изучения перспективного лекарственного растения *Verbena officinalis* L., его качественного и количественного химического состава, сроков и других правил сбора, сушки, хранения сырья, особенностей технологии производства и изготовления лекарственных средств на его основе, проведения ряда исследований по определению и уточнению фармакологических эффектов и безопасности препаратов с целью максимального раскрытия его фармакологического потенциала, разработки нормативной документации, регулирующей качество сырья.

Ключевые слова: Вербена, трава вербены, флавоноиды, фармакологическая активность, антибактериальный эффект

VERBENA OFFICINALIS AS A PROMISING SOURCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

Kurdyukov E.E., Mityshev A.V., Selezneva Yu.A., Bodrova D.D., Frindak K.A.

Penza State University, 40, Krasnaya St., 440026, Penza, Russia

Abstract

Objective. The search for opportunities to expand the range of potentially affordable and effective medicines through the use of promising plants with unlimited raw materials and rich chemical composition.

Methodology. Analysis and systematization of data from domestic and foreign studies on the chemical composition and pharmacological activity of *Verbena officinalis* L.

Results. Verbena extracts obtained using various extractants contain macro- and microelements, flavonoids, phenylpropanoids, vitamins, organic acids, iridoids and fatty acids. These extracts exhibit anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant, antitumor and other *in vitro* and *in vivo* activities.

Conclusion. There is a need for further study of the promising medicinal plant *Verbena officinalis* L., its qualitative and quantitative chemical composition, timing and other rules for the collection, drying, storage of raw materials, features of the technology of production and manufacture of medicines based on it, conducting a number of studies to determine and clarify the pharmacological effects and safety of drugs in order to maximize its pharmacological potential, the development of regulatory documentation regulating the quality of raw materials.

Keywords: Verbena, verbena herb, flavonoids, pharmacological activity, antibacterial effect

Введение

Вербена лекарственная (*Verbena officinalis* L.) – многолетнее травянистое растение, относящееся к роду Вербена (*Verbena*), семейству Вербеновых (*Verbenaceae*), которое включает более 100 родов и около 2000 видов. Имеет широкое географическое распространение от Южной Америки до Северной Америки, северной Африки, Европы, Азии и Австралии. Это растение уже много лет используется в традиционной медицине. Сырьем является трава вербены – *Verbenae herba*.

Этот вид произрастает в основном в зонах с умеренным климатом. В Европе он распространен в средиземноморском регионе. Этот вид предпочитает сухие почвы, которые хорошо удерживают влагу, и солнечные места. Это рудеральный вид; он растет на полях, на каменных завалах, обочинах дорог и пустошах, часто вблизи водоемов [1, 4, 8, 25, 26].

Цель исследования – поиск возможностей расширения ассортимента потенциально доступных и эффективных лекарственных средств за счет использования перспективных растений с неограниченными сырьевыми ресурсами и богатым химическим составом.

Методика

Анализ и систематизация данных отечественных и зарубежных исследований о химическом составе и фармакологической активности вербены лекарственной (*Verbena officinalis* L.).

Результаты исследования

Ботаническое описание. Вербена лекарственная – это многолетнее травянистое растение высотой от 75 см до 1 м. Прямостоячие, ветвящиеся на верхушке, древесные стебли с четырехугольным поперечным сечением покрыты грубыми волосками. Верхние листья сидячие, зубчатые и расположены друг напротив друга, в то время как средние – трехраздельные, а нижние – черешковые и перистые. Летом у этого вида образуются маленькие, бледно-сиреневые цветки, собранные в колосовидные, рыхлые верхние соцветия, некоторые из которых расположены в пазухах листьев. У одного цветка маленькая, почти двугубчатая корона с короткой, слегка изогнутой трубкой, которая расширяется в венчик. Внутри чашечки с четырьмя или пятью острыми зубчиками находится верхний пестик с разделенной на камеры завязью. Внутри камеры прикреплены 2, 4 или 5 тычинок. Плод представляет собой удлинённую, ребристую шизокарпию [2, 3, 18, 30].

Химический состав. Вербена лекарственная была широко исследована на предмет химического состава (табл.1). В таблице 1 представлены химические соединения, содержащиеся в траве.

Таблица 1. Химический состав травы вербены лекарственной [1, 3, 4, 23, 32, 35, 41, 42]

Группа биологически активных соединений	Соединения
Фенилпропаноидные гликозиды	Вербаскозид (актеозид), изовербаскозид (изоактеозид), эуковозид
Флавоноиды	Кемпферол, лютеолин, артемизинин и апигенин (распространенные); скутеллареин и педальтин (специфические для Вербены)
Иридоидгликозиды	Вербеналин, вербенины, гастатозид и аукубин
Фенольные кислоты	Производные хлорогеновой, феруловой, протокатеховой, розмариновой и дикафеоилхиновой кислот
Монотерпеноиды	Цитраль, лимонен, цинеол, карвон, анетол, формиат изоборнила, α -, β -пинен, карвакрол, гераниол
Дитерпеноиды	Карнозол, карнозиновая кислота, розманол, изоросманол
Сесквитерпеноиды	Окись кариофиллена, α -куркуман, спатуленол, β -кариофиллен, транс-неролидол, циклосескифелландрен
Тритерпеноиды	Урсоловая кислота и ее производные
Стероиды	α -ситостерин, β -ситостерин и даукостерол
Углеводы	Галактуроновая кислота, арабиноза, галактоза, рамноза, ксилоза, манноза и глюкоза
Макро- и микроэлементы	Калий, фосфор, кальций, магний, цинк, железо, марганец и медь

В вербене лекарственной содержится множество биологически активных соединений. Главные группы биологически активных соединений представлены фенилпропаноидными гликозидами, флаваноидами, иридоидгликозидами и фенольными кислотами. Также присутствуют следующие группы соединений: терпеноиды различного состава, стерины, углеводы, макро- и микроэлементы.

Вербаскозид (актеозид), изовербаскозид (изоактеозид), эуковозид проявляют антиоксидантное и противовоспалительное свойства [1, 3, 9, 19, 21, 36, 38].

Флавоноиды играют важную роль в растительном метаболизме и очень широко распространены в высших растениях. Кемпферол, лютеолин, артеметин и апигенин (распространенные); скутеллареин и педалитин (специфические для Вербены) проявляют антиоксидантную, противовоспалительную активность [3, 6, 39].

Вербеналин, вербенин, гастатозид и аукубин имеют широкий спектр биологической активности, в том числе сердечно-сосудистой, антиоксидантной, антигепатотоксической, желчегонной, гипогликемической, болеутоляющей, противовоспалительной, антимуtagenной, спазмолитической, противоопухолевой, противовирусной, иммуномодулирующей и слабительной [2, 4, 7, 17].

Эфирное масло вербены состоит в основном из терпеноидов, предварительные исследования которых показали, что они обладают большим потенциалом подавления пролиферации опухолевых клеток [1, 31].

Таблица 2. Содержание жирных кислот в траве вербены лекарственной [1, 3, 18, 27]

Жирные кислоты	Содержание, %
Миристиновая кислота (C14:0)	0,85±0,03
Пальмитиновая кислота (C16:0)	21,1±0,6
Пальмитолеиновая кислота (C16:1)	1,06±0,06
Гептадекановая кислота (C17:0)	0,70±0,01
Гептадеценная кислота (C17:1)	0,82±0,04
Стеариновая кислота (C18:0)	5,1±0,2
Олеиновая кислота (C18:1 n9)	13,9±0,5
Линолевая кислота (C18:2n6)	17,63±0,01
α-линоленовая кислота (C18:3n3)	36±2
Бегеновая кислота (C22:0)	1,69±0,05
Лигноцериновая кислота (C24:0)	1,03±0,03
Классы жирных кислот	
Насыщенные жирные кислоты (НЖК)	30,5±0,7
Мононенасыщенные жирные кислоты (МНЖК)	15,8±0,4
Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК)	54±2

В вербене лекарственной содержится большое количество α-линоленовой кислоты, которая является омега-3-ненасыщенной жирной кислотой. Полиненасыщенные жирные кислоты уменьшают воспалительные процессы в организме, улучшают питание тканей.

Фармакологическая активность

Антиоксидантный эффект. Антиоксидантная сеть защищает клетки от окислительного повреждения, и когда окислительный стресс подавляет эту сеть, последующая модификация клеточного окислительно-восстановительного аппарата приводит к изменению клеточного гомеостаза, что приводит к дегенеративным процессам. Вербаскозид – основное соединение, отвечающее за антиоксидантную активность. Однако в меньшем количестве также на это влияют и лютеолин-7-глюкозид, 1,5-дикафеоилхиновая кислота, 4,5-дикафеоилхиновая кислота и изовербаскозид [2, 3, 5].

Исследование, проведенное при воспалении слизистой оболочки кишечника, продемонстрировало, что вербаскозид способен ингибировать активацию провоспалительных белков и, следовательно, ферментативную активность матриксных металлопротеиназ, причем последние также участвуют в явлениях старения кожи. Результаты этого исследования показали, что вербаскозид действует как поглотитель внутриклеточных радикалов и, таким образом, уменьшает микроскопические и

макроскопические признаки колита у крыс. Таким образом, введение вербаскозида может быть полезным для лечения воспалительного заболевания кишечника [15, 29, 37].

Антибактериальный эффект. В исследованиях экстракт вербены лекарственной продемонстрировал относительно умеренный уровень антибактериальной активности против *S. typhi*. Кроме того, этот растительный экстракт также содержит вторичные метаболиты, обладающие антибактериальной активностью против широкого спектра грамотрицательных патогенов. С этой целью наблюдался сопоставимый уровень активности в отношении *E. coli* и *S. typhi*, в то время как низкая антибактериальная активность была зарегистрирована в отношении *P. aeruginosa* [13, 20].

Противогрибковый эффект. В 2008 г. исследователи из Университета Наварры (Испания) опубликовали результаты своих экспериментов по изучению противогрибковых свойств экстрактов из листьев *V. officinalis*. Были протестированы экстракты, приготовленные с использованием хлороформа, метанола и этилацетата. Противогрибковую активность тестировали на следующих грибах: *Alternaria alternata*, *Botrytis cinerea*, *Penicillium expansum* и *Rhizopus stolonifer*, определяли путем измерения размера колоний и выражали в виде % ингибирования (согласно формуле: [(контрольный образец)/контроль] × 100). 50%-ный метанольный экстракт показал противогрибковую активность в отношении *P. expansum* и *R. stolonifer* (ингибирование роста на уровне 32,55 и 28,98% соответственно) [18, 24, 28].

Противовоспалительный эффект. Исследовательская группа из Университета Аль-Мансура (Египет) опубликовала результаты клинических исследований по использованию отвара из травы *V. officinalis* при лечении хронического гингивита. В двойном слепом исследовании, проведенном в пяти стоматологических центрах на 260 пациентах с хроническим гингивитом, был проанализирован эффект ежедневного полоскания рта отваром *V. officinalis*. Наблюдения показали статистически значимую разницу в состоянии полости рта между тестируемой и контрольной группами. Было подтверждено благотворное влияние отвара на десны. Был продемонстрирован противовоспалительный эффект отвара, а также его антибактериальный эффект (уменьшение зубного налета). Пациенты не сообщали о каких-либо побочных эффектах [3, 8, 18, 33].

Противосудорожный, анксиолитический и седативный эффекты. Ученые из Международного университета Рифа, Исламабад (Пакистан), изучили противосудорожное, анксиолитическое и седативное действие *V. officinalis*. Экстракт из травы вербены тестировали на мышах. Его готовили путем размачивания высушенной травы с 70% метанолом и выпаривания растворителя при пониженном давлении. Экстракт растворяли в изотоническом растворе хлорида натрия. Для проверки воздействия экстракта вербены на подопытных животных использовались различные методы: судороги, вызванные пентетразолом (PTZ), тест со светом и темнотой, тест на сон, вызванный тиопенталом, и тест на острую токсичность. Эксперименты подтвердили противосудорожный, анксиолитический и седативный эффекты *V. Officinalis* [3, 16, 22, 34].

Также исследование проведенное в Тегеранском университете медицинских наук (Иран) подтвердило противосудорожное действие этанолового экстракта травы *V. officinalis* при химически и электрически индуцированных судорогах у мышей. Экстракт проявлял дозозависимую защиту как в MES-тестах, так и в PTZ-тестах. В MES-тесте экстракт показал значительный эффект в сокращении продолжительности тонизирующего разгибания задних конечностей. Аналогичным образом, данные показали, что этаноловый экстракт *V. officinalis* проявлял противосудорожный эффект в модели приступов, вызванных PTZ. Таким образом, *V. officinalis* обладает защитной активностью как против большой, так и против малой эпилепсии. Противосудорожная активность может быть обусловлена присутствием алкалоидов. Исследования показали противосудорожный эффект таких алкалоидов, как пиперин и берберин, на животных моделях. Результаты исследования, по-видимому, свидетельствуют о том, что *Verbena officinalis* может быть использована в качестве естественного дополнительного средства при лечении и /или контроле парциальных и генерализованных судорог с целью уменьшения токсического действия синтетических противосудорожных препаратов [18, 22, 40].

Антидепрессантный эффект. Антидепрессивный эффект 50% водно-метанольных экстрактов из листьев *V. officinalis*. Проверили ученые из университета Лакхнау на мышах. Грызунов разделили на четыре группы: контрольную, которой давали физиологический раствор, контрольную группу, которой давали имипрамин (15 мг/кг массы тела), и две исследовательские группы, которым давали экстракт в дозах 100 и 200 мг/кг массы тела. Препараты вводили мышам в течение 7 дней. Депрессивное поведение оценивалось в трех типах тестов: тест на подвешивание хвоста (TST), тест на принудительное плавание (FST) и тест на спонтанную двигательную активность (SLMA). Тесты TST и FST показали дозозависимое, значительное снижение пассивной позы по сравнению с контролем, хотя и ниже по сравнению с контрольной группой. Экстракты *V. officinalis*

проявляют антидепрессивную активность на животных моделях; однако механизм антидепрессивного эффекта *V. officinalis* неизвестны и требуют дальнейшего исследования [14, 17].

Противоопухолевый эффект. Исследование противоопухолевой активности экстракта вербены лекарственной *in vivo* китайских учёных продемонстрировало, что экстракт *V. officinalis* может ингибировать рост опухоли у мышей с опухолью H22, и на основе его противоопухолевого эффекта *in vivo* было дополнительно изучено его влияние на иммунную функцию, и первоначально было подтверждено, что экстракт будет не нарушать иммунную функцию. Необходимо провести дальнейшие углубленные исследования для выяснения его точных механизмов действия. Также было получено новое тритерпеноидное соединение, экстрагированное из *V. officinalis*, которое проявляет значительно более высокую противоопухолевую активность в отношении линии клеток гепатомы человека BEL-7402 *in vitro*. В то же время вербенозид А (1) и вербенозид В (2) были выделены из этанольного экстракта наземных частей *Verbena officinalis* L. [10, 11, 12].

Заключение

Таким образом, очевидно, что *Verbena officinalis* L. – перспективное, с высоким потенциалом биологической активности лекарственное растительное сырьё, которое необходимо использовать в официальной фармации и в Российской Федерации. Вербена Лекарственная является перспективным лекарственным растением, но не разработаны нормативные документы, в фармакопее не включена, в официальной медицине не используется.

В заключение отметим, что многообразие биологически активных соединений *Verbena officinalis* L. определяет широту спектра их действия на организм человека в комплексной терапии различных заболеваний и свидетельствует о перспективах использования данного растительного сырья в качестве источника для разработки фармацевтических субстанции и лекарственных растительных препаратов с антиоксидантной, антибактериальной, противогрибковой, противовоспалительной, противосудорожной, анксиолитической, седативной, антидепрессивной, противоопухолевой, спазмолитической, антисекреторной и гастропротекторной активностью. Лекарственных растений, сочетающих в себе причисленные фармакологические эффекты не так много, поэтому считаем перспективным исследование данного лекарственного сырья для включения в фармакопею.

Литература (references)

1. Аникина Т.А. Биологически активные вещества травы вербены лекарственной / Т. А. Аникина, М. Л. Сазанова // Химические проблемы современности 2023: Сборник материалов VII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых / Редколлегия: А.В. Белый. – Донецк: Донецкий национальный университет. – 2023. – С. 13-15. [Anikina T.A., Sazanova M.L. *Himicheskie problemy sovremennosti 2023: Sbornik materialov VII Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii studentov, aspirantov i molodyh uchenyh*. Chemical problems of modernity 2023: Collection of materials of the VII International Scientific Conference of Students, postgraduates and Young scientists / Editorial Board: A.V. Bely – Donetsk: Donetsk National University. – 2023. – P. 13-15. (in Russian)]
2. Коняева Е.А., Сайбель О.Л. Морфолого-анатомическое изучение травы вербены лекарственной (*Verbena officinalis* L.) // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2020. – №2(28). – С. 56-61. [Konyaeva E.A., Sajbel' O.L. *Voprosy obespecheniya kachestva lekarstvennyh sredstv*. Issues of quality assurance of medicines. – 2020. – N2(28). – P. 56-61. (in Russian)]
3. Куляк О.Ю., Адамов Г.В., Радимич А.И., Сайбель О.Л. Вербена лекарственная (*Verbena officinalis* L.): обзор фитохимических и фармакологических исследований // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2019. – Т.22, №11. – С. 9-18. [Kulyak O.YU., Adamov G.V., Radimich A.I., Sajbel' O.L. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry. – 2019. – V.22, N11. – P. 9-18. (in Russian)]
4. Рузиева Н.С., Кароматов И.Д., Жумаева З.Х., Аслонова Д. Лечебные свойства вербены лекарственной // Биология и интегративная медицина. – 2021. – №2(49). – С. 210-220. [Ruzieva N.S., Karomatov I.D., Zhumaeva Z.H., Aslonova D. *Biologiya i integrativnaya medicina*. Biology and integrative medicine. – 2021. – N2(49). – P. 210-220. (in Russian)]
5. Casanova E., García-Mina J.M., Calvo M.I. Antioxidant and antifungal activity of *Verbena officinalis* L. leaves // Plant Foods for Human Nutrition. – 2008. – N63. – P. 93-97.

6. Chen G., Zhang J., Zhang X., Liu H. Chemical constituents of flavonoid from *Verbena officinalis* // *Zhongyaocai*. – 2006. – N29(7). – P. 677-679.
7. Chen L., Li L., Wang D. Chemical constituents in anti-HBV active fraction of *Verbena officinalis* // *Guangdong Yaoxueyuan Xuebao*. – 2009. – N25(3). – P. 242-244.
8. Deepak M., Handa S.S. Antiinflammatory activity and chemical composition of extracts of *Verbena officinalis* // *Phytotherapy Research* – 2000. – N14(6). – P. 463-465.
9. Fang Z., Qian G., Yu N., Han R., Ge D. Characterization of the chloroplast genome of *Verbena officinalis* Linn. (Verbenaceae) and its phylogenetic analysis // *Mitochondrial DNA Part B: Resources*. – 2021. – N6(6). – P. 1708-1709.
10. Fateh A.H., Mohamed Z., Chik Z. et al. Prenatal developmental toxicity evaluation of *Verbena officinalis* during gestation period in female Sprague-Dawley rats // *Chemico-Biological Interactions*. – 2019. – N304. – P. 28-42.
11. Fateh A.H., Mohamed Z., Chik Z., Alsalahi A., Md Zin S.R., Alshawsh M.A. Mutagenicity and genotoxicity effects of *Verbena officinalis* leaves extract in Sprague-Dawley Rats // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2019. – N235. – P. 88-99.
12. Grawish M.E., Anees M.M., Elsabaa H.M. et al. Short-term effects of *Verbena officinalis* Linn decoction on patients suffering from chronic generalized gingivitis: Double-blind randomized controlled multicenter clinical trial // *Quintessence International*. – 2016. – N47(6). – P. 491-498.
13. Hernández N.E., Tereschuk M.L., Abdala L.R. Antimicrobial activity of flavonoids in medicinal plants from Taí del Valle (Tucumán, Argentina) // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2000. – N73. – P. 317-322.
14. Jawaid T., Imam S.A., Kamal M. Antidepressant activity of methanolic extract of *Verbena officinalis* Linn. plant in mice // *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. – 2015. – N8. – P. 308-310.
15. Jiang W.L., Zhang S.P., Zhu H.B. et al. Cornin ameliorates cerebral infarction in rats by antioxidant action and stabilization of mitochondrial function // *Phytother Research*. – 2010. – N24(4). – P. 547-552.
16. Khan A.W., Khan A.U., Ahmed T. Anticonvulsant, Anxiolytic, and Sedative Activities of *Verbena officinalis* // *Frontiers in pharmacology*. – 2016. – N7. – P. 499.
17. Kou W.Z., Yang J., Yang Q.H. et al. Study on in-vivo antitumor activity of *Verbena officinalis* extract // *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines*. – 2013. – N10(3). – P. 512-517.
18. Kubica P., Szopa A., Dominiak J., Luczkiewicz M., Ekiert H. *Verbena officinalis* (Common Vervain) - A Review on the Investigations of This Medicinally Important Plant Species // *Planta Medica*. – 2020. – N86(17). – P. 1241-1257.
19. Kubica P., Szopa A., Ekiert H., Kubica P. et al. Production of verbascoside and phenolic acids in biomass of *Verbena officinalis* L. (vervain) cultured under different in vitro conditions // *Natural Product Research*. – 2017. – N31(14). – P. 1663-1668.
20. Kuok C.F., Hoi S.O., Hoi C.F. et al. Synergistic antibacterial effects of herbal extracts and antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A computational and experimental study // *Experimental Biology and Medicine*. – 2017. – N242(7). – P. 731-743.
21. Lahloub M.F., Salama O.M., Mansour E.S. Phenyl propanoid and iridoid glycosides from *Verbena officinalis* L // *Bulletin of Faculty of Pharmacy Cairo University*. – 1990. – N28(2). – P. 75-77.
22. Lai L., Yu M., Yuen W., Chang R. Novel neuroprotective effects of the aqueous extracts from *Verbena officinalis* // *Neuropharmacology*. – 2006. – N50. – P. 641-650.
23. Liu H., Bao F., Yan X. Studies on chemical constituents of *Verbena officinalis* // *Zhongcaoyao*. – 2002. – N33(6). – P. 492-494.
24. Mazzon E., Esposito E., di Paola R. et al. Effects of verbascoside biotechnologically produced by *Syringa vulgaris* plant cell cultures in a rodent model of colitis // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. – 2009. – N380. – P. 79-94.
25. Mohini K., Mohini U., Amrita K. et al. *Verbena officinalis* (Verbenaceae): Pharmacology, Toxicology and role in female health // *International Journal of Ayurvedic Medicine*. – 2022. – N13(2). – P. 296-304.
26. Muller A., Ganzera M., Stuppner H. Analysis of the aerial parts of *Verbena officinalis* L. by micellar electrokinetic capillary chromatography // *Chromatographia*. – 2004. – N60(3). – P. 193-197.
27. Polumackanycz M., Petropoulos S.A., Añibarro-Ortega M., Pinela J., Barros L., Plenis A., Viapiana A. Chemical Composition and Antioxidant Properties of Common and Lemon *Verbena* // *Antioxidants (Basel)*. – 2022. – N11(11). – P. 2247.
28. Rashidian A., Kazemi F., Mehrzadi S. et al. Anticonvulsant Effects of Aerial Parts of *Verbena officinalis* Extract in Mice: Involvement of Benzodiazepine and Opioid Receptors // *Journal of evidence-based complementary alternative medicine*. – 2017. – N22(4). – P. 632-636.
29. Rehecho S., Hidalgo O., García-Iñiguez de Cirano. Chemical composition, mineral content and antioxidant activity of *Verbena officinalis* L. // *LWT – Food Science and Technology*. – 2011. – N4. – P. 875-882.
30. Rodrigues Oliveira S.M., Dias E., Girol A.P. et al. Exercise Training and *Verbena officinalis* L. Affect Pre-Clinical and Histological Parameters // *Plants (Basel)*. – 2022. – N11(22). – P. 3115.

31. Shu J.C., Liu J.Q., Chou G.X. A new triterpenoid from *Verbena officinalis* L. // *Natural Product Research*. – 2013. – N27(14). – P. 1293-1297.
32. Shu, J., Chou, G., Wang Z. Two New Iridoids from *Verbena officinalis* L. // *Molecules*. 2014. – N19(7). – P. 10473-10479.
33. Sisay M., Bussa N., Gashaw T. Evaluation of the Antispasmodic and Antisecretory Activities of the 80% Methanol Extracts of *Verbena officinalis* L: Evidence From In Vivo Antidiarrheal Study // *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*. – 2019. – P. 1-9.
34. Speroni E., Cervellati R., Costa S. et al. Effects of differential extraction of *Verbena officinalis* on rat models of inflammation, cicatrization and gastric damage // *Planta Medica*. – 2007. – N73(3). – P. 227-235.
35. Tian J., Zhao Y., Luan X.H. Studies on the chemical constituents in herb of *Verbena officinalis* // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. – 2005. – N30(4). – P. 268-269.
36. Tian J., Zhao Y.M., Luan X.H. Chemical constituents of *Verbena officinalis* // *Tianran Chanwu Yanjiu Yu Kaifa*. – 2007. – N19(2). – P. 247-249.
37. Tundis R., Loizzo M.R., Menichini F. et al. Biological and pharmacological activities of iridoids: recent developments // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2008. – P. 399-420.
38. Vogt T. Phenylpropanoid biosynthesis // *Mol Plant*. – 2010. – N3(1). – P. 2-20.
39. Xin F., Jin Y., Sha Y. et al. Study on the chemical constituents of *Verbena officinalis* // *Zhongguo Xandai Zhongyao*. – 2008. – N7(3). – P. 677-689.
40. Xu C., Lu X., Zhou Y. et al. Trophoblast cells isolated from human villi of early pregnancy and study on mechanism of abortifacient effect by *Verbena officinalis* // *Microsurgical anatomy in China*. – 1999. – N22. – P. 137-140.
41. Xu W., Xia F., Sha Y. et al. Two new secoiridoid glucosides from *Verbena officinalis* // *Journal of Asian Natural Products Research*. – 2010. – N12(8). – P. 649-653.
42. Zhang T., Ruan J.L., Lu Z. Studies on chemical constituents of aerial part of *Verbena officinalis* L. // *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. – 2000. – N25(11). – P. 676-678.

Информация об авторах

Курдюков Евгений Евгеньевич – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры «Общая и клиническая фармакология» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минздрава России. E-mail: e.e.kurdyukov@mail.ru

Митишев Александр Владимирович – старший преподаватель кафедры «Общая и клиническая фармакология» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минздрава России. E-mail: span2361@rambler.ru

Селезнева Юлия Алексеевна – студентка ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минздрава России. E-mail: ulia_selezneva03@mail.ru

Бодрова Дарья Дмитриевна – студентка ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минздрава России. E-mail: bodrovadasha.03@mail.ru

Фриндак Кристина Артуровна – студентка ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» Минздрава России. E-mail: kristina_f_2002@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.12.2024

Принята к печати 20.03.2025

УДК 615.451.16

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.28 EDN: XCAXNH

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ХЛОРОФИЛЛОВ В КРАПИВЫ ДВУДОМНОЙ ЛИСТЬЯХ© **Русаева Н.С., Молохова Е.И., Березина Е.С.***Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2**Резюме*

Цель. Разработка методики количественного определения хлорофиллов, выделенных из крапивы двудомной листьев и определение основных валидационных характеристик.

Методика. Измерение оптической плотности проводили методом фотометрии КФК-3 «ЗОМЗ» в кювете с длиной поглощающего слоя 10 мм в диапазоне волн 550-750 нм. Пробоподготовка заключалась в дробной экстракции сырья крапивы двудомной листьев на водяной бане при температуре 85-100°C 70% этиловым спиртом, объединение извлечений и доведение используемым растворителем до 100 мл, с последующим разведением полученного раствора в соотношении 2:25 95% этиловым спиртом. Количественное определение включало измерение оптической плотности раствора относительно 95% этилового спирта в максимуме поглощения 663±5 нм, вычисление содержания хлорофилла в процентах, в пересчете на абсолютно сухое сырьё.

Результаты. Разработана методика количественного определения содержания хлорофиллов, выделенных из крапивы двудомной листьев, и проведена оценка основных валидационных характеристик (специфичность, аналитическая область, линейность, правильность, прецизионность). Специфичность методики подтверждается изучением спектральных характеристик, при которых установлены пики при 663±5 нм и 642±3 нм на спектрофотометре. Методика количественного определения линейна в аналитической области в интервале от 0,5 до 1,5 г, относительная ошибка единичного определения составляет 10,53%. Прецизионность методики подтверждается доверительным интервалом (P=95%) 0,2849±0,0256% и стандартным отклонением 0,0245%. Установлены оптимальные условия экстракции хлорофиллов из крапивы двудомной листьев: температура 85-100°C, дробная экстракция в течении часа, использование 70% этилового спирта для экстракции и 95% для последующего разведения полученного после экстракции раствора.

Заключение. Разработанная методика валидна и пригодна для количественного определения содержания хлорофиллов, выделенных из крапивы двудомной листьев.

Ключевые слова: хлорофилл, крапива двудомная, количественное определение, фотометрия

DEVELOPMENT OF AN ANALYTICAL TECHNIQUE FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF CHLOROPHYLL CONTENT IN URTICA DIOICA LEAVES

Rusaeva N.S., Molokhova E.I., Berezina E.S.

*Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaya St., 614990, Perm, Russia**Abstract*

Objective. Development of a methodology for the quantitative determination of chlorophylls isolated from *Urtica dioica* leaves and determination of the main validation characteristics.

Methods. The optical density was measured by the KKK-3 "ZOMZ" photometry method in a cuvette with an absorbing layer length of 10 mm in the wavelength range of 550-750 nm. Sample preparation consisted in fractional extraction of raw *Urtica dioica* leaves in a water bath at a temperature of 85-100° C with 70% ethyl alcohol, combining the extracts and bringing the solvent used to 100 ml, followed by dilution of the resulting solution in a ratio of 2:25 with 95% ethyl alcohol. The quantitative determination included measuring the optical density of the solution relative to 95% ethyl alcohol at an absorption maximum of 663±5 nm, calculating the chlorophyll content as a percentage, in terms of completely dry raw materials.

Results. A method has been developed for the quantitative determination of the content of chlorophylls isolated from *Urtica dioica* leaves, and an assessment of the main validation characteristics (specificity, analytical domain, linearity, correctness, precision) has been carried out. The specificity of the technique is confirmed by studying the spectral characteristics, at which peaks were established at 663 ± 5 nm and 642 ± 3 nm on a spectrophotometer. The method of quantitative determination is linear in the analytical domain in the range from 0.5 to 1.5 g, the relative error of a single determination is 10.53%. The precision of the technique is confirmed by a confidence interval ($P=95\%$) of $0.2849 \pm 0.0256\%$ and a standard deviation of 0.0245%. Optimal conditions for the extraction of chlorophylls from *Urtica dioica* leaves have been established: temperature 85-100°C, fractional extraction within an hour, the use of 70% ethyl alcohol for extraction and 95% for subsequent dilution of the solution obtained after extraction.

Conclusion. The developed technique is valid and suitable for the quantitative determination of the content of chlorophylls isolated from *Urtica dioica* leaves.

Keywords: chlorophyll, *Urtica dioica*, quantitative determination, photometry

Введение

По химической структуре хлорофиллы представляют собой сложные эфиры дикарбоновой хлорофиллиновой кислоты и 2 остатков метанола и фитола, являясь при этом магниевыми комплексами тетрапирролов. В настоящее время хлорофиллы используются в пищевой промышленности в качестве пигментов и в медицинской практике в виде растворов для наружного применения. Имеются исследования, показывающие наличие биологической активности хлорофиллов при пероральном применении- стимуляция гемопоэза [5]. Наличие данного вида биологической активности обосновывается схожей химической структурой хлорофилла со структурой гема- важного составляющего гемоглобина. В связи с этим, актуальна разработка лекарственных препаратов для перорального применения на основе хлорофиллов. [5]

Большая часть препаратов и биологически активных добавок (БАДов) на данный момент производится на основе хлорофиллов, выделенных из листьев эвкалипта и шелковицы, люцерны травы и т.д. Обращает внимание растительное сырье крапивы двудомной листьев (*Urtica dioica* L. (сем. Крапивные – *Urticaceae*)), так как оно содержит большое количество хлорофиллов и имеет значительные запасы сырья в Российской Федерации, в том числе и на Урале, неприхотливо к погодным условиям и производит большие объемы зеленой массы. В связи с этим является перспективным расширением использования фармакопейного сырья крапивы двудомной листьев в фармации. [10]

Для разработки лекарственных препаратов на основе хлорофиллов из крапивы двудомной листьев необходимо выбрать оптимальные условия их экстрагирования из сырья и методики количественного определения хлорофиллов в полученных извлечениях. Актуальность определения условий экстракции и количественного определения хлорофиллов в растительном сырье подтверждается публикациями современных исследователей по изучению шлемника байкальского и обыкновенного [11], облепихи крушиновидной [6], кукурузы [3] и т.д.

Цель исследования – разработка методики количественного определения хлорофиллов, выделенных из крапивы двудомной листьев и определение основных валидационных характеристик.

Методика

Количественное содержание хлорофиллов определяли в сырье крапивы двудомной листьев АО «Красногорсклексредства» (серия: 30222, дата производства: 02/2022, срок годности 3 года). Для вычисления потери в массе при высушивании сырье высушивалось в анализаторе влажности «Эвлас-2М» в течение часа при 100°C. [2]. Определение оптической плотности проводили на фотометре КФК-3 «ЗОМЗ» в кювете с длиной поглощающего слоя- 10 мм. Оптическую плотность определили трижды, после чего вычисляли среднее значение.

Пробоподготовка заключалась в дробной экстракции в течение часа по 30 мин каждая измельченного сырья с размером частиц 1,0 мм на водяной бане при температуре 100°C 70% этиловым спиртом в соотношении сырье:экстрагент 1:100, объединение извлечений и доведение

используемым растворителем до 100 мл, с последующим разведением полученного раствора в соотношении 2:25 95% этиловым спиртом.

Количественное определение включало измерение оптической плотности раствора относительно 95% этилового спирта в максимуме поглощения 663 ± 5 нм, вычисление содержания хлорофилла в процентах, в пересчете на абсолютно сухое сырьё, по формуле:

$$x = \frac{A * 25 * 100 * 100 * 100}{m * 944,5 * 2 * 100 * (100 - W)}$$

, где: A – оптическая плотность раствора в соответствующем максимуме поглощения; m – масса сырья, г; W – потеря в массе при высушивании, % ($W = 5,41\%$); 944,5 – удельный показатель поглощения хлорофилла при 663 нм [9].

В ходе пробоподготовки установлено, что экстракция начинается при температуре водяной бани 85°C (температура кипения этилового спирта).

С целью выбора оптимального метода экстракции и количественного определения, опробована методика, описанная в статье [3]. Содержание хлорофиллов вычисляется по формуле [3]:

$$C_{\text{мл}} = \frac{A}{10mb}$$

, где: A – оптическая плотность фотометрируемого раствора; b – тангенс угла наклона градуировочного графика; m – масса навески, г.

Общее содержание хлорофиллов определялось фотометрическим методом градуировочного графика, построенного с использованием реактива Гетри. Для экстракции использовали 80% раствор ацетона.

Методика анализа: Навеску листьев массой 0,1 г помещали в фарфоровую ступку, добавляли на кончике шпателя сухой карбонат кальция и растирали с 2-3 мл 80% ацетона, затем добавляли 10 мл раствор ацетона и продолжали растирать в течение 5 мин. Полученную вытяжку фильтровали в мерную колбу на 25 мл. Экстракцию проводили повторно с порцией чистого растворителя, добиваясь полного обесцвечивания тканей листа. Объём вытяжки доводили до метки. Фотометрирование вытяжки проводили при 670 нм, раствор сравнения – 80% раствор ацетона, в кюветах длиной 1 см. Анализ проводили при комнатной температуре на рассеянном свете, не допуская попадания прямых солнечных лучей, так как фотоокисление хлорофилла приводит к искажению результатов анализа. [3] Электронные спектры (рис. 1) поглощения измеряли на спектрофотометре SHIMADZU UV-1800 в кюветах с толщиной поглощающего слоя 10 мм в диапазоне волн 550-750 нм. При изучении спектральных характеристик извлечений из крапивы двудомной листьев наблюдали максимум поглощения в области 663 ± 5 нм, свойственный для хлорофилла А и пики в области 642 ± 3 нм, свойственные для хлорофилла В [4], что свидетельствует о количественном преимуществе хлорофилла А в крапиве двудомной листьях.

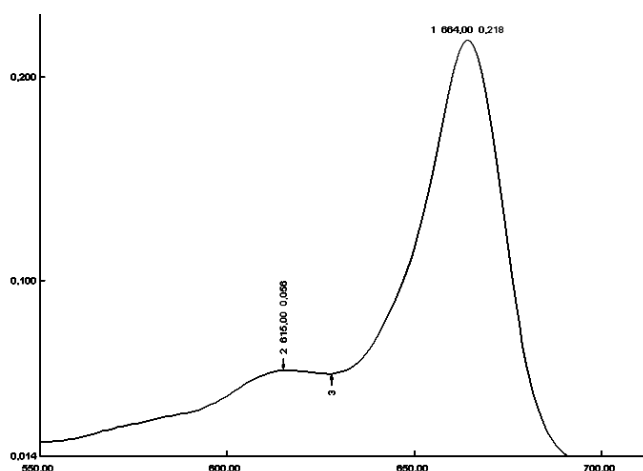


Рис. 1. Спектр поглощения спиртового извлечения из крапивы двудомной листьев

Результаты исследования и их обсуждение

Специфичность методики оценивали по совпадению положения максимумов на спектрах поглощения индивидуальных хлорофиллов и исследуемого извлечения (рис. 1). Для хлорофиллов характерен максимум поглощения, расположенный при 663 нм [7, 11]. Линейность определяли на 5 уровнях концентраций: 91%, 96%, 100%, 107%, 109%, которые указаны в табл. 1.

Таблица 1. Уровни концентраций для определения линейности

Количественное содержание хлорофилла, %	Оптическая плотность
0,2462	0,088
0,2611	0,140
0,2714	0,194
0,2896	0,259
0,2956	0,318

График, уравнение линейности и коэффициент аппроксимации представлены на рис. 2. Коэффициент корреляции (R^2) при интервале навески 0,5 – 1,5 г = 0,9814. Аналитическая область валидируемой методики количественного определения находится в интервале от 0,5 до 1,5 г. За номинальное значение принята навеска сырья массой 1 г.

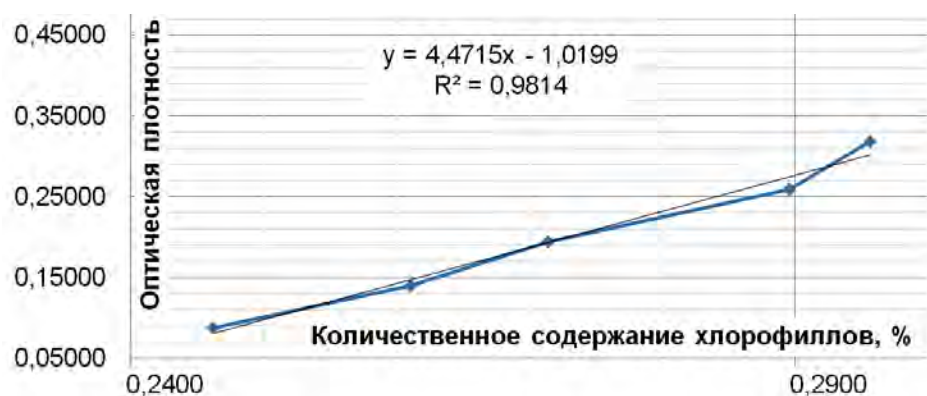


Рис. 2. График линейности методики

Результаты, полученные при статистической обработке, достоверны при доверительной вероятности 95% и свидетельствуют о прецизионности методики в условиях повторяемости (табл. 2)

Таблица 2. Прецизионность методики определения хлорофиллов (P=95%; n=6)

Проба	Оптическая плотность	Содержание, %
1	0,224	0,2527
2	0,194	0,2714
3	0,197	0,2751
4	0,212	0,2913
5	0,189	0,2938
6	0,209	0,3249

Примечание: наименьшее значение, % = 0,2527; наибольшее значение, % = 0,3249; среднее значение, % = 0,2849; доверительный интервал (p=95%), % = 0,2849±0,0256; стандартное отклонение, % = 0,0245

Проведена метрологическая оценка валидированной методики согласно ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний» [2]. Относительная ошибка единичного определения составляет 10,53% (с доверительной вероятностью 95%) (табл. 3).

В результате проведенных исследований в качестве критерия качества сырья по показателю «Количественное определение» можно предложить регламентировать содержание суммы хлорофиллов – не менее 0,2%.

С целью выбора оптимального метода экстракции и количественного определения, опробована методика с использованием метода фотометрии по градуировочному графику с реактивом Гетри [3].

Таблица 3. Метрологическая характеристика методики определения хлорофиллов ($P=95\%$; $n=6$)

n	f	$\bar{x}$	s^2	$s_{\bar{x}}$	RSD_x	$\Delta\bar{x}$	$\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$	$\bar{e}$
6	5	0,2849	0,0006	0,0349	3,49	0,0256	0,2849 $\pm$ 0,03	10,53

Для построения градуировочного графика (рис. 3) использовали стандартный раствор реактива Гетри в 7 разведениях, которые соответствуют определённому содержанию хлорофилла. Зависимость оптической плотности от концентрации хлорофилла в реактиве Гетри представлена в табл. 4.

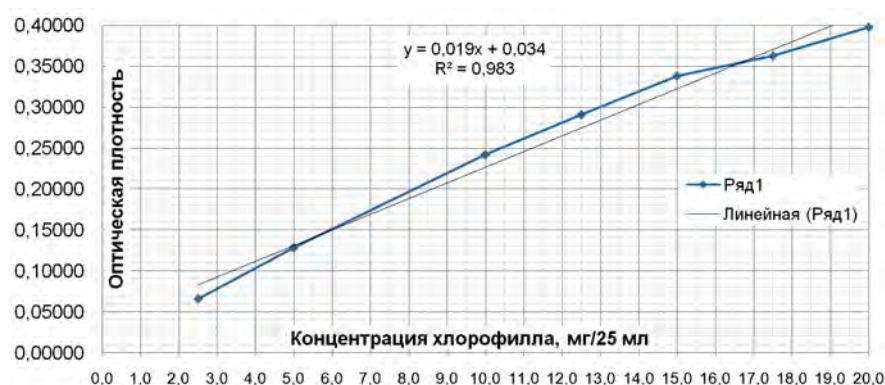


Рис. 3. Градуировочный график для определения содержания хлорофилла

Таблица 4. Зависимость оптической плотности от концентрации хлорофилла

Объём реактива Гетри, мл	Концентрация хлорофилла, мг/25 мл	Оптическая плотность
2,5	0,21	0,066
5,0	0,42	0,128
10,0	0,85	0,242
12,5	1,06	0,291
15,0	1,27	0,338
17,5	1,48	0,363
20,0	1,70	0,398

По полученным результатам, представленным в табл. 5, можно сделать вывод, что методика неповторяема, с заниженными результатами количественного содержания хлорофиллов.

Таблица 5. Содержание хлорофилла с реактивом Гетри

Масса навески, г	Оптическая плотность	Содержание хлорофиллов, %
0,1001	0,345	0,1803
0,1001	0,291	0,1521
0,1022	0,091	0,0466
0,1018	0,124	0,0637
0,1025	0,121	0,0618
0,1006	0,080	0,0416

Сравнительным анализом двух опробованных методик определения содержания хлорофиллов, выделенных из крапивы двудомной листьев, установлено, что более точной является методика с использованием удельного показателя поглощения хлорофилла [9].

Для оценки перспективности крапивы двудомной листьев в качестве источника хлорофиллов, представлялось интересным сравнить полученные данные по их содержанию в образцах с литературными данными [1, 6-8] других представителей растительного сырья (табл. 6).

При этом установлено, что содержание хлорофиллов в различных видах растительного сырья находится в диапазоне от 0,1 до 0,75%. Результаты исследования показывают необходимость оптимизации метода экстракции и количественного определения хлорофиллов из крапивы двудомной листьев с целью увеличения выхода хлорофиллов.

Таблица 6. Литературные данные по содержанию хлорофиллов в образцах других представителей растительного сырья

№	Название вида растительного сырья	Содержание хлорофиллов, %
1	<i>Tanacetum achillefolium</i> (M. Bieb.) Sch. Bip	0,652
2	<i>Potentilla glaucescens</i> Schltdl.	0,581
3	<i>Salvia stepposa</i> Des.-Shost	0,469
4	<i>Artemisia austriaca</i> Jacq.	0,512
5	<i>Fragaria viridis</i> (Duchesne) Weston	0,450
6	<i>Urtica dioica</i>	0,60-0,75
7	<i>Medicago sativa</i> L.	0,2-0,4
8	<i>Morus bombycis</i>	0,2-0,4
9	<i>Eucalyptus viminalis</i> Labill. (препарат «Хлорофиллит»))	0,1-0,5

Заключение

Разработана методика количественного определения хлорофиллов методом фотометрии в крапивы двудомной листьях, которая может быть использована для стандартизации данного лекарственного растительного сырья. Из двух опробованных методик количественного определения хлорофиллов, выделенных из крапивы двудомной листьев, выбрана более точная методика с использованием удельного показателя поглощения хлорофиллов. Результаты, полученные при статистической обработке, достоверны при доверительной вероятности 95% и свидетельствуют о прецизионности методики в условиях повторяемости.

На основании полученных результатов сделан вывод, что методика линейна и специфична. Проведена метрологическая оценка разработанной методики. Относительная ошибка единичного определения составляет 10,53%. Аналитическая область валидируемой методики количественного определения находится в интервале от 0,5 до 1,5 г. Аналитическая методика валидна и пригодна для фотометрического определения хлорофиллов, выделенных из крапивы двудомной листьев.

Литература (references)

1. Бойко Н.Н., Писарев Д.И., Жиликова Е.Т., Новиков О.О. Сравнительный анализ биологически активных веществ в препаратах «Эвкалипта настойка» и «Хлорофиллит» // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2018. – №21(11). – С. 16-23. [Bojko N.N., Pisarev D.I., Zhiljakova E.T., Novikov O.O. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. Issues of biological, medical and pharmaceutical chemistry. – 2018. – N21(11). – С. 16-23. (in Russian)]
2. Государственная Фармакопея Российской Федерации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. XIV изд. Москва, 2018. [Электронный ресурс] // URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14/>
3. Глаз Н.В., Казакова Н.И., Уфимцева Л.В. Методические подходы к выбору условий пробоотбора и оценке содержания хлорофилла в листьях растений кукурузы // Вестник КрасГАУ. – 2015. – №3. – С. 73-76. [Glaz N.V., Kazakova N.I., Ufimceva L.V. *Vestnik KrasGAU*. Bulletin of the KrasSAU. – 2015. – N3. – С. 73-76. (in Russian)]
4. Дерябин А.Н. Хлорофилл b // Большая российская энциклопедия: научно-образовательный портал. URL: <https://bigenc.ru/c/khlorofill-b-nt-659ca3> [Derjabin A.N. *Bol'shaja rossijskaja jenciklopedija: nauchno-obrazovatel'nyj portal*. The Great Russian Encyclopedia: a scientific and educational portal. URL: <https://bigenc.ru/c/khlorofill-b-nt-659ca3> (in Russian)]

5. Кабашникова Людмила. Хлорофилл - зеленое вещество жизни // Наука и инновации. – 2018. – №179. – С. 65-69. [Kabashnikova Ljudmila. *Nauka i innovacii*. Science and innovation. – 2018.]
6. Ковалёва Наталья Александровна, Тринеева Ольга Валерьевна, Колотнева Анастасия Игоревна. Разработка и валидация методики количественного определения каротиноидов и хлорофиллов в листьях облепихи крушиновидной // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – №4. – С. 199-207. [Kovaljova Natal'ja Aleksandrovna, Trineeva Ol'ga Valer'evna, Kolotneva Anastasija Igorevna. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2023. – N4. – С. 199-207. (in Russian)]
7. Смирнов Е.В. Пищевые красители. URL: <https://alternativa-sar.ru/tehnologu/pishchevye-dobavki-i-ingredienty/smirnov-e-v-pishchevye-krasiteli/2490-6-9-khlorofilly#> [Smirnov E.V. – Pishhevye krasiteli. Food coloring. URL: <https://alternativa-sar.ru/tehnologu/pishchevye-dobavki-i-ingredienty/smirnov-e-v-pishchevye-krasiteli/2490-6-9-khlorofilly#> (in Russian)]
8. Сунил В., Султанова Ш.А., Сафаров Ж.Э. Влияние температуры сушки на шелковые листья // Universum: технические науки. – 2021. – №11(92). – С. 63-65. [Sunil V., Sultanova Sh.A., Safarov Zh.Je. *Universum: tehicheskie nauki*. Universum: technical sciences. – 2021. – N11(92). – С. 63-65. (in Russian)]
9. Тринеева О.В., Сливкин А.И., Сафонова Е.Ф. Определение гидроксикоричных кислот, каротиноидов и хлорофилла в листьях крапивы двудомной (*Urtica dioica* L.) // Химия растительного сырья. – 2015. – №3. – С. 105-110. [Trineeva O.V., Slivkin A.I., Safonova E.F. *Himija rastitel'nogo syr'ja*. Chemistry of plant raw materials. – 2015. – N3. – P. 105-110. (in Russian)]
10. Турышев А.Ю. Методологические основы мониторинга ресурсов дикорастущих лекарственных растений Среднего Урала с использованием информационных технологий: Автореф. дис. ... доктора фармацевтических наук. – Самара, 2022. – 42 с. [Turyshch A.J. *Metodologicheskie osnovy monitoringa resursov dikorastushchih lekarstvennyh rastenij Srednego Urala s ispol'zovaniem informacionnyh tehnologij* (doctoral dis.). Methodological foundations of monitoring the resources of wild medicinal plants of the Middle Urals using information technology (Doctoral Thesis). – Samara, 2022. – 42 p. (in Russian)]
11. Уранова В.В., Близняк О.В., Ломтева Н.А.. Определение содержания хлорофиллов а и b в надземной части растительного сырья *Scutellaria baicalensis* Georgi и *Scutellaria galericulata* L. // Тверской медицинский журнал. – 2023. – №1. – С. 279-282. [V.V. Uranova, O.V. Bliznjak, N.A. Lomteva. *Tverskoj medicinskij zhurnal*. Tver Medical Journal. – 2023. – N1. – P. 279-282. (in Russian)]

Информация об авторах

Русаева Наталья Сергеевна – аспирант кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: rusaeva.00@mail.ru

Молохова Елена Игоревна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: profmol17@gmail.com

Березина Елена Станиславовна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: berezina.e.s@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

УДК 615.322:577.1274+543.51

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.29 EDN: XCOAYY

ДЕТАЛИЗАЦИЯ ФЛАВОНОИДНОГО СОСТАВА НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ *GLYCYRRHIZA GLABRA* L. С ПОМОЩЬЮ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

© Недилько О.В., Яницкая А.В., Гришанин Г.В.

*Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400066, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1**Резюме*

Цель. Изучение компонентного состава флавоноидов в спиртовых извлечениях из надземной части солодки голой.

Методика. Образцы сухих экстрактов из воздушно-сухого сырья (травы) солодки голой получали методом исчерпывающей перколяции. В качестве экстрагента использовали спирт этиловый концентрацией 70%. Изучение структурно-группового состава флавоноидной фракции проводили методом хромато-масс-спектропии с помощью масс-спектрометрического комплекса Q-Exactive, Waters UPLC.

Результаты. Выполнено хромато-масс-спектрометрическое исследование структурно-группового состава флавоноидов в спиртовых извлечениях из травы солодки голой. Идентифицировано 46 индивидуальных соединений флавоноидной природы, проведена их количественная оценка. Установлено, что основу флавоноидной фракции исследуемых экстрактов составляли пренилфлавоноиды (9,33 масс. % от экстракта) – глабранин, пренилнaringенин, флаваноны (6,14 масс. % от экстракта) – пиноцембрин, нарингенин, ликвиритигенин; флавонолы (4,11 масс. % от экстракта) – кверцетин, рутин, софорозиде и др. Кроме того обнаружены флавоны, дигидроксихалконы, ауроны, изофлавоноиды – 4,11%, 0,03%, 0,22% и 3,77% соответственно.

Заключение. Таким образом, впервые с помощью метода хромато-масс-спектрометрии дана качественная и количественная характеристика флавоноидов, выделенных из надземной части солодки голой.

Ключевые слова: солодка голая, *Glycyrrhiza glabra* L., трава, флавоноиды, хромато-масс-спектрометрия

ANALYSES OF THE FLAVONOID COMPOSITION OF THE ABOVE-GROUND PART OF *GLYCYRRHIZA GLABRA* L. BY CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY
Nedilko O.V., Yanitskaya A.V., Grishanin G.V.*Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia**Abstract*

Objective. Study of the component composition of flavonoids in ethanol extracts from the above-ground part of *Glycyrrhiza glabra* L.

Methods. Samples of dry extracts from dried raw material (herb) of *Glycyrrhiza glabra* L. were obtained by the method of percolation. Ethyl alcohol with a concentration of 70% was used as an extractant. The structure-group composition of the flavonoid fraction was studied by chromatography-mass spectroscopy using the Q-Exactive mass spectrometric complex, Waters UPLC.

Results. A chromatographic-mass spectrometric study of the structure-group composition of flavonoids in alcoholic extracts from *Glycyrrhiza glabra* L. herb was performed. 46 individual compounds of flavonoid nature were identified and their quantitative evaluation was conducted. It was found that the basis of flavonoid fraction of the studied extracts were prenylflavonoids (9.33 wt. % of the extract) – glabranin, prenylnaringenin, flavanones (6.14 wt. % of the extract) – pinocembrin, naringenin, liquiritigenin; flavonols (4.11 wt. % of the extract) – quercetin, rutin, sophoroside and others. In addition, flavones, dihydroxychalcones, aurones, isoflavonoids were found – 4.11%, 0.03%, 0.22% and 3.77% respectively.

Conclusion. Therefore, qualitative and quiantitative characteristics of flavonoids obtained from the above-ground part of *Glycyrrhiza glabra* L. are assessed for the first time using chromate-mass-spectrometry.

Keywords: *Glycyrrhiza glabra* L., herb, flavonoids, chromatography-mass spectrometry

Введение

Солодка голая (*Glycyrrhiza glabra* L.) – одно из популярных лекарственных растений семейства Бобовые (*Fabaceae*), подземные органы которого пользуются большим спросом в медицине и различных отраслях промышленности [7, 9, 10]. Несмотря на то, что в медицине используются только корни солодки, надземная часть лекарственного растения также представляет научный интерес. Ряд исследований свидетельствует о присутствии в зеленых частях различных групп биологически активных соединений (сапонинов, фенольных соединений, аминокислот и др.) [3, 4, 14]. При этом отмечено высокое содержание флавоноидов 3-5%, обуславливающих противомикробное, противовоспалительное свойства травы солодки голой [6].

Среди метаболитов флавоноидной природы в надземных частях лекарственного растения обнаружены пиноцембрин, нарингенин, витексин, а также типичные для многих растений кемпферол, кверцетин, изорафнетин, рутин [5, 17]. Группой ученых впервые установлена структура изофлавона – глабризофлавона, выделенного из травы солодки голой [12]. Научный интерес также представляют обнаруженные в данном растительном объекте пренилфлавоноиды, которые совсем недавно выделены в самостоятельную подгруппу ввиду особенностей их строения и связанной с этим высокой биологической активностью [11].

Однако более подробные данные о структурно-групповом составе соединений флавоноидной природы, количестве отдельных флавоноидов в траве солодки голой на сегодняшний день отсутствуют. Поэтому становится актуальным его детальное изучение посредством точных и современных методов, одним из которых является хромато-масс-спектрометрия. Сочетание хроматографического разделения смеси веществ с их масс-спектрометрическим анализом позволяет с высокой достоверностью дать их количественную оценку [2]. Этот метод находит широкое применение в фармакогностическом анализе для изучения индивидуальных компонентов химического состава лекарственных растений [8].

Цель данного исследования – углубить и детализировать сведения о компонентном составе флавоноидов надземной части солодки голой методом хромато-масс-спектрометрии и определить количественное содержание идентифицированных в извлечениях из растительного сырья соединений данной группы биологически активных соединений.

Методика

Объектом исследования являлись этанольные вытяжки из надземной части солодки голой, заготовленной на территории Кумылженского (вблизи ст. Букановская), Иловлинского (окр. с.п. Ольховка), Среднеахтубинского районов (окр. с.п. Фрунзенское) Волгоградской области в период массового цветения дикорастущих популяций лекарственного растения. Цветущие облиственные верхушки длиной 25-35 см (без одревесневших частей побега) срезали и сушили воздушно-тенивым способом. Для наиболее полного выделения флавоноидной фракции в качестве экстрагента использовали спирт этиловый 70% ввиду его наибольшего сродства. Измельченное до размера частиц 2 мм растительное сырье экстрагировали методом перколяции до его истощения. Полученный жидкий экстракт сгущали под вакуумом в испарителе ротационном UL-1100, затем досушивали в сушильном шкафу при температуре 50-55°C.

Эксперименты выполнены с использованием оборудования ЦКП передовой масс-спектрометрии Сколковского института науки и технологий. Навеску образцов сухого экстракта (примерно по 15 мг) переносили в полипропиленовые пробирки на 2 мл и добавляли 100% метанол (HPLC-grade, J.T. Baker) из расчета 1 мл на 10 мг сухого вещества. Для анализа использовали систему ВЭЖХ с последовательно соединенным с масс-спектрометрическим детектором Q-Exactive HF-X (ThermoScientific) с электроспрейным источником ионизации. Хроматографический анализ проводили в следующих условиях: колонка Waters Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1 x 100 мм с

предколонкой Waters Acquity UPLCBEHC18 VanGuard 1,7 мкм 2,1 x 5 мм; подвижная фаза А – вода (очищена в системе Milli-QIntegral 3) с 0,1% муравьиной кислотой, подвижная фаза Б – 100% ацетонитрил (Fisher Scientific) с 0,1% муравьиной кислотой. Градиентный режим элюирования при скорости потока 0,4 мл/мин. Промывали колонку 5 мин при 5% фазы Б, линейно увеличивали концентрацию фазы Б до 70% с 5 до 45 мин, затем линейно увеличивали концентрацию фазы Б до 99% с 45 до 48 мин, после 6 минутной промывки при 99% буфера Б, концентрацию этого буфера линейно снижали до исходных 5% за 1 мин, промывали колонку 5 минуты при концентрации буфера Б 5%. Общая длительность анализа составляла 60 мин. Объем наносимой пробы 3 мкл. Температура колонки: 60 °С.

Для масс-спектрометрического анализа были установлены следующие параметры настроек: напряжение на эмиттере 4,5 кВ, температура капилляра 320 °С. Панорамное сканирование проводили в режиме измерения положительных ионов в диапазоне масс от 100 m/z до 1500 m/z , при разрешении 70,000. При tandemном сканировании разрешение устанавливали 17500 в диапазоне масс от 50 m/z до верхней границы, которая определяется автоматически исходя из массы прекурсора. Изоляцию прекурсорных ионов проводили в окне $\pm 1,2$ m/z . Полученные спектры визуализированы в программе XcaliburQualBrowser (ThermoScientific). Идентификация метаболитов проводилась с помощью программного обеспечения MS-DIAL (CompMS, RIKEN) по базе данных MSMS_Public_ExpBioInsilico_Pos_VS17_1.msp (CompMS, RIKEN) с точностью $m/z = 0,001$ Da (MS) и $m/z = 0,01$ Da (MS2).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате биоинформатической идентификации субстанций в MS-DIAL в спиртовых извлечениях (в сухих экстрактах) из травы солодки голой обнаружено 295 наиболее вероятных метаболитов и их фрагментов по измеренной точной массе (m/z) веществ, среди которых 46 имели флавоноидную природу (табл. 1).

Хроматографический профиль исследуемых образцов экстракта из надземной части солодки голой представлен на рис. 1.

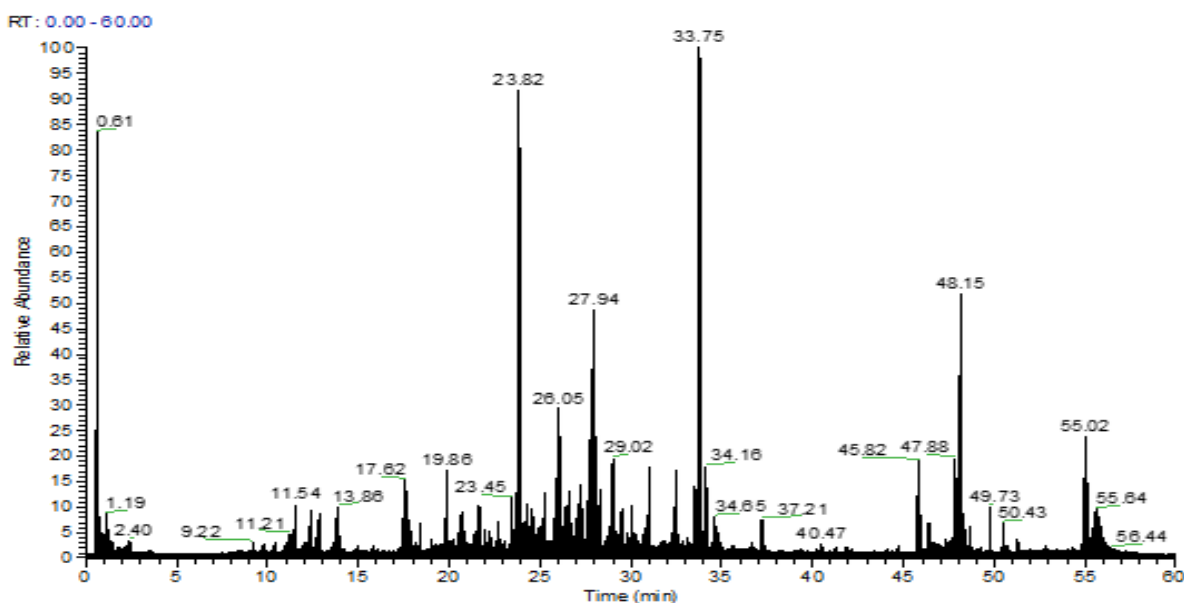


Рис. 1. Хроматографический профиль масс-спектрометрического детектирования полного ионного тока (TIC) для образца этанольного экстракта из надземной части солодки голой

Изучение структурно-группового состава показало присутствие в надземной части солодки голой таких групп флавоноидов, как флавонов, флаванонов, аурунов, флавонолов, халконов, изофлавонов, а также их гликозидов (рис. 2).

Таблица 1. Флавоноидные соединения, идентифицированные в экстрактах из надземной части солодки голой

Время удерживания, мин.	m/z	Соединение	Группа БАС	S пика, %
9,22	595,16	w/o MS2: apigenin 6,8-digalactoside	Flavonoid 8-C-glycosides	0,39
9,79	503,07	w/o MS2: Myricetin, 3-Galactopyranoside	Flavonoid-3-O-glycosides	0,02
10,44	565,15	w/o MS2: Isoshaftoside	Flavonoid 8-C-glycosides	0,54
11,23	303,05	w/o MS2: 5,7-dihydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one	Flavones	0,68
11,38	633,14	w/o MS2: RUTOSIDE (rutin)	Flavonols	1,18
11,50	433,11	w/o MS2: Isovitexin	Flavonoid C-glycosides	0,04
11,55	303,05	quercetin	Flavonols	0,87
11,81	433,11	Sophoricoside	Isoflavonoid O-glycosides	0,01
12,35	573,08	w/o MS2: Quercetin 3-O-malonylglucoside	Flavonols	0,09
12,87	449,10	w/o MS2: luteolin 4'-O-glucoside	Flavones	1,08
12,88	287,05	w/o MS2: Luteolin	Flavones	0,86
12,89	471,08	w/o MS2: Kaempferol-4'-glucoside	Flavonols	0,31
13,35	501,10	w/o MS2: Isorhamnetin-3-O-beta-D-Glucoside	Flavonols	0,01
14,89	287,05	w/o MS2: Kaempferol	Flavonols	0,12
15,48	271,06	Apigenin	Flavones	0,06
15,49	433,11	w/o MS2: Apigenin-7-O-glucoside	Flavones	0,03
15,66	417,11	w/o MS2: Puerarin	Isoflavonoid C-glycosides	0,01
15,84	303,05	w/o MS2: Morin	Flavonols	0,10
17,06	257,08	w/o MS2: Isoliquiritigenin	2'-Hydroxychalcones	0,01
17,62	271,05	Genistein	Isoflavonones	3,05
17,80	273,07	w/o MS2: Naringenin	Flavanones	0,98
17,83	279,06	w/o MS2: Liquiritigenin	Flavanones	0,01
17,88	441,11	w/o MS2: liquiritin	2'-Hydroxychalcones	0,01
18,34	275,09	Phloretin	2'-Hydroxy-dihydrochalcones	0,01
18,42	301,07	w/o MS2: (2Z)-4,6-dihydroxy-2-[(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)methylidene]-1-benzofuran-3-one	Aurone flavonoids	0,22
18,79	321,07	w/o MS2: 2'-Methoxyformonetin	4'-O-methylisoflavones	0,01
19,03	301,07	w/o MS2: 3'-hydroxygenkwanin	7-O-methylated flavonoids	0,25
19,17	317,06	w/o MS2: isorhamnetin	Flavonols	0,17
20,10	257,08	w/o MS2: (2E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(4-hydroxyphenyl)-2-propen-1-one	2'-Hydroxychalcones	0,04
20,81	291,06	w/o MS2: Formononetin	4'-O-methylisoflavones	0,05
23,45	255,06	w/o MS2: Chrysin	Flavones	0,18
23,53	357,13	w/o MS2: (2S,3S)-3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-(3-methylbut-2-enyl)-2,3-dihydrochromen-4-one	8-prenylated flavanones	1,85
23,67	287,09	w/o MS2: Sakuranetin	7-O-methylated flavonoids	0,95
23,78	375,10	w/o MS2: Casticin	7-O-methylated flavonoids	0,01
23,82	257,08	5,7-dihydroxy-2-phenyl-2,3-dihydrochromen-4-one	Flavanones	4,16
24,29	271,05	Galangin	Flavonols	1,88
24,46	315,08	w/o MS2: 3,7-Dihydroxy-3',4'-dimethoxyflavone	Flavonols	0,01
24,52	307,05	w/o MS2: Glycitein	Isoflavones	0,02
25,43	243,10	w/o MS2: Equol	Isoflavanols	0,03
26,00	341,13	w/o MS2: 8-Prenylnaringenin	8-prenylated flavanones	2,47
26,34	425,19	w/o MS2: 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-6-[(2E)-3,7-dimethylocta-2,6-dienyl]-5,7-dihydroxy-2,3-dihydrochromen-4-one	6-prenylated flavanones	0,10
26,93	241,08	w/o MS2: 6-Hydroxyflavanone	Flavanones	0,01
30,03	271,09	Alpinetin	5-O-methylated flavonoids	0,04
35,67	425,19	w/o MS2: 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-6-[(2E)-3,7-dimethylocta-2,6-dienyl]-5,7-dihydroxy-2,3-dihydrochromen-4-one	6-prenylated flavanones	0,05
33,75	325,14	5,7-dihydroxy-8-(3-methylbut-2-enyl)-2-phenyl-2,3-dihydrochromen-4-one	8-prenylated flavanones	5,01

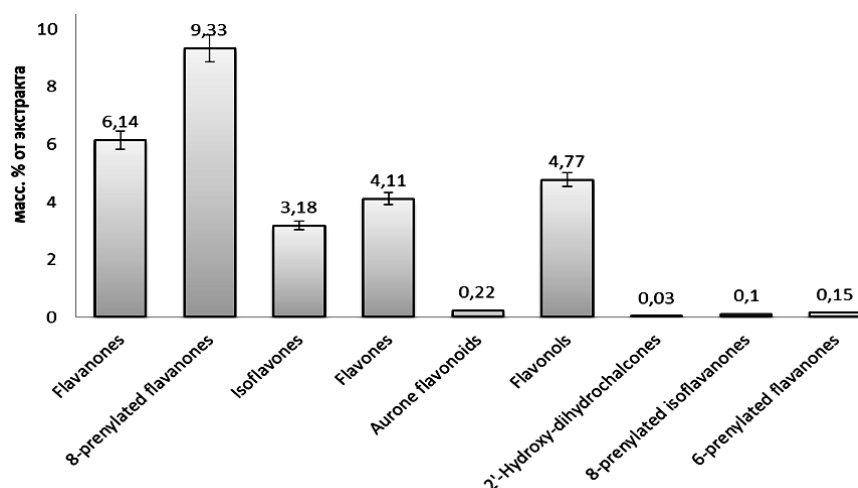


Рис. 2. Структурно-групповой состав флавоноидов, идентифицированных в спиртовых экстрактах из надземной части солодки голой

В ходе анализа установлено, что более 9% от суммы площади всех зарегистрированных пиков, идентифицированных в исследуемых экстрактах соединений, приходится на пренилфлавоноиды. При этом доминирующим среди данных соединений являлся 5,7-дигидрокси-8-(3-метилбутил-2-енил)-2-фенил-2,3-дигидрохромен-4-он (глабринин) (рис. 3), пик которого был зарегистрирован на хроматограмме 33,75 минуте. Точно измеренная молекулярная масса данного соединения составила 325,1432.

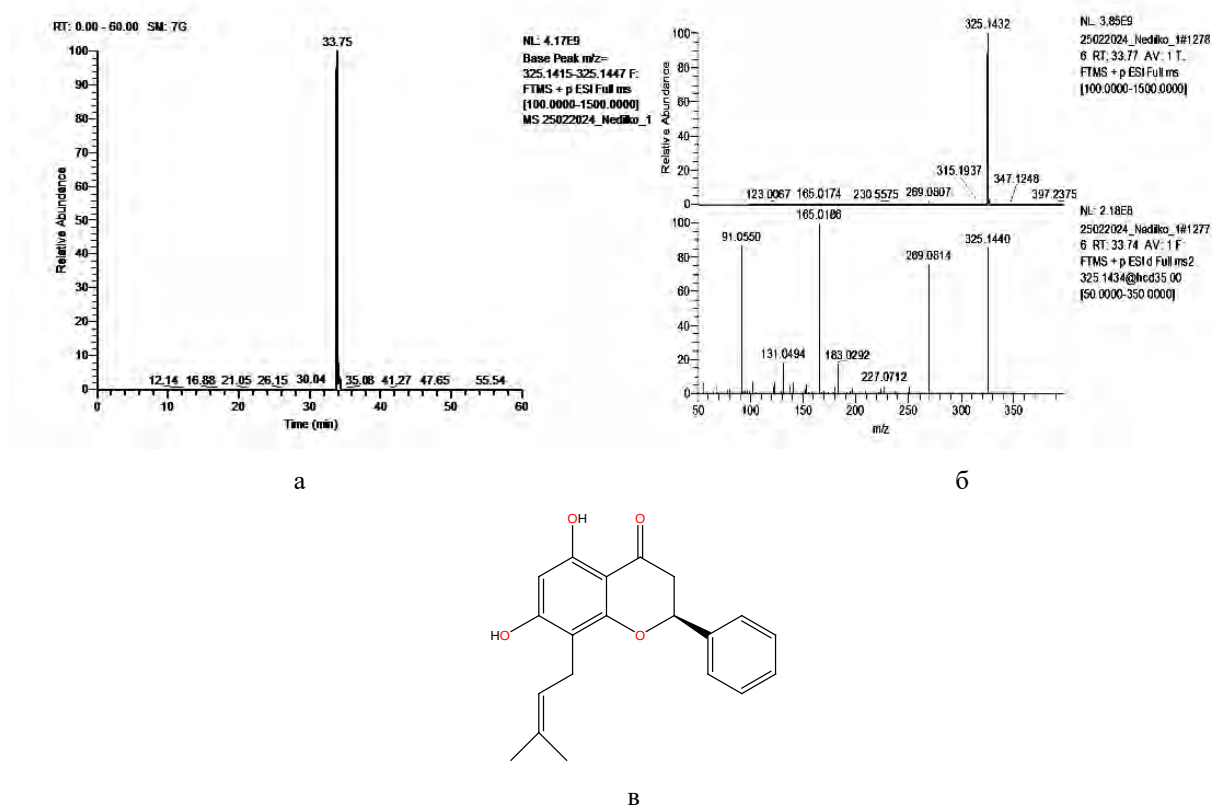


Рис. 3. Хромато-масс-спектроскопический профиль идентифицированного в траве солодки голой глабринина: а – экстрагированная ионная хроматограмма; б – масс-спектр идентифицированного соединения в RT=33,75 его фрагментарных ионов от $m/z = 325.1432$; в – структурная формула

При этом на долю глабринина в исследуемых образцах экстрактов приходится $5,01 \pm 0,02\%$ от общей площади, зарегистрированных на хроматограмме пиков и 18% от пиков, обнаруженных

флавоноидов. Также отмечено высокое содержание таких пренилфлавоноидов, как (2S,3S)-3,5,7-тригидроксис-2-(4-гидроксифенил)-8-(3-метилбут-2-енил)-2,3-дигидрохромен-4-она ($1,85 \pm 0,01\%$) и 8-пренилнарингенина ($2,47 \pm 0,02\%$), идентифицированных на 26 и 23,53 минутах.

Важным в составе выделенных из надземной части солодки голой соединений флавоноидной природы является наличие флаванонов. На 23,82 минуте наблюдался пик, соответствующий 5,7-дигидроксис-2-фенил-2,3-дигидрохромен-4-ону, по своей структуре являющийся пиноцебрином. Процентное содержание данного флавоноида в исследуемых экстрактах составило $4,16 \pm 0,01\%$. С присутствием пиноцебрина связывают способность извлечений из травы солодки голой оказывать противовоспалительное действие [6]. Доказано, что в дозе 25 мг/кг пиноцебрин уменьшает формалиновое воспаление на 40,3%, и превосходит по своей активности индометацин [1]. Среди флаванонов также были обнаружены нарингенин, и типичный для подземных органов лекарственного растения ликвиритигенин.

Наиболее разнообразными в плане компонентного состава надземной части солодки голой оказались флавоны и флавонолы. Среди последних в извлечениях из травы солодки голой идентифицированы кверцетин и его гликозиды – рутин, кверцетин 3-О-магноилглюкозид, содержание которых составило $0,87 \pm 0,01\%$, $1,18 \pm 0,01\%$, $0,09 \pm 0,0\%$ соответственно. В меньшем количестве обнаружены кемпферол ($0,12 \pm 0,01\%$), кемпферол-4-глюкозид ($0,31 \pm 0,01\%$), изорамнетин ($0,17 \pm 0,01\%$) и другие флавонолы. Флавоны представлены лютеолином, апигенином и их гликозидами, а также хризином.

В спиртовом извлечении из надземной части солодки голой обнаружены характерные для подземных органов данного вида халконы ликвиритин и изоликвиритигенин. Однако в количественном плане их значительно меньше (по $0,001\%$ от площади всех пиков на хроматограмме) по сравнению с официальным сырьем.

В исследуемых экстрактах отмечено достаточно высокое содержание изофлавоноидов – $3,18 \pm 0,03\%$. Они представлены такими соединениями, как генистеин, глицитеин, формонетин, метоксиформонетин. Изофлавоноиды во многом представлены в надземных и подземных органах различных видов семейства *Fabaceae*. В последние годы появляется все больше доказательств того, что изофлавоноиды обладают выраженной противораковой активностью, модулируют углеводный обмен, регулируют гипергликемию, вызывают дислипидемию, уменьшают инсулинорезистентность, что, в свою очередь, способствует замедлению прогрессирования долгосрочных осложнений диабета, включая сердечно-сосудистые заболевания, нефропатию, нейропатию и ретинопатию [13, 15, 16, 18]. Таким образом, идентифицированные в траве солодки голой изофлавоноиды также могут вносить свой вклад в формирование фармакологической активности и обуславливать ее широкий спектр.

Заключение

Методом хромато-масс-спектрометрии изучен компонентный состав флавоноидов, входящих в состав спиртовых извлечений из надземной части солодки голой. Идентифицировано 46 соединений флавоноидной природы, а также дана их количественная оценка. Установлено, что основу флавоноидной фракции составляют пренилфлавоноиды, флаваноны, флавонолы, флавоны и изофлавоноиды. В небольших количествах в извлечениях обнаружены аураны, халконы, а также пренилированные формы изофлавоноидов. Из индивидуальных соединений флавоноидной природы отмечено высокое содержание глабранина, доля которого составила $5,01 \pm 0,02\%$ от общей площади, зарегистрированных на хроматограмме пиков, пиноцебрина – $4,16 \pm 0,01\%$, 8 – пренилнарингенина – $2,47\%$, генистеина – $3,05\%$, рутина – $1,18 \pm 0,01\%$ и др.

Таким образом, структурное разнообразие обнаруженных в спиртовых извлечениях из травы солодки голой флавоноидов характеризует высокую биологическую активность данного растительного сырья и обуславливает возможность его использования в качестве перспективного источника при разработке новых лекарственных средств.

Литература (references)

1. Абдурахманов Б.А., Сотимов Г.Б., Халилов Р.М., Маматханов А.У. Технология получения субстанции на основе флавоноидов надземной части *Glycyrrhiza glabra* // Химико-фармацевтический журнал. – 2021. –

- T.55, №10. – С. 18-22. [Abdurakhmanov B.A., Sotimov G.B., Khalilov R.M., Mamatkhanov A.U. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2021. – V.55, N10. – P. 18-22. (in Russian)]
2. Заикин В.Г. Хромато-масс-спектрометрия в России // Журнал аналитической химии. – 2011. – Т.66, №11. – С. 1205-1209. [Zaikin V.G. *Zhurnal analiticheskoi khimii*. Journal of Analytical Chemistry. – 2011. – V.66, N11. – P. 1205-1209. (in Russian)]
 3. Недилько О.В., Яницкая А.В. Изучение аминокислотного состава надземной и подземной частей солодки голой // Химия растительного сырья. – 2020. – №1. – С. 251-256. [Nedil'ko O.V., Yanitskaya A.V. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. – 2020. – N1. – P. 251-256. (in Russian)]
 4. Недилько О.В., Яницкая А.В., Оганесян С.В., Петришина А.В. Идентификация тритерпеновых соединений в водно-спиртовом извлечении из надземной части *Glycyrrhiza glabra* L. Методом хромато-масс-спектрометрии // Лекарственный вестник. – 2024. – Т.25, №2(94). – С. 30-35. [Nedil'ko O.V., Yanitskaya A.V., Oganessian S.V., Petrishchshina A.V. *Lekarstvennyi vestnik*. Drugs Bellutin. – 2024. – V.25, N2(94). – P. 30-35. (in Russian)]
 5. Недилько О.В., Яницкая А.В., Смирнова Л.А. и др. Определение содержания рутина в надземной части *Glycyrrhiza glabra* L. методом ВЭЖХ // Химико-фармацевтический журнал. – 2024. – Т.58, №8. – С. 44-47. [Nedil'ko O.V., Yanitskaya A.V., Smirnova L.A. i dr. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2024. – V.58, N8. – P. 44-47. (in Russian)]
 6. Маматханова М.А., Абдурахманов Б.А., Нигматуллаев Б.А. и др. Изучение надземной части *Glycyrrhiza glabra* в качестве перспективного сырья для производства препаратов на основе флавоноидов // Химия растительного сырья. – 2016. – №1. – С. 171-176. [Mamatkhanova M.A., Abdurakhmanov B.A., Nigmatullaev B.A. i dr. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. – 2016. – N1. – P. 171-176. (in Russian)]
 7. Платонов В.В., Хадарцев А.А., Сухих Г.Т. и др. Хромато-масс-спектрометрия этанольного экстракта корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L., семейство бобовые) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2020. – №3. – С. 137-142. [Platonov V.V., Khadartsev A.A., Sukhikh G.T. i dr. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. Elektronnoe izdanie*. Journal of New Medical Technologies, eEdition. – 2020. – N 3. – P. 137-142. (in Russian)]
 8. Савельева Е.И. Сферы применения биоаналитической хромато-масс-спектрометрии // Журнал аналитической химии. – 2021. – Т.76, №10. – С. 937-951. [Savel'eva E.I. *Zhurnal analiticheskoi khimii*. Journal of Analytical Chemistry. – 2021. – V.76, N10. – P. 937-951. (in Russian)]
 9. Сабырхан А.Б., Ордабаева С.К. Исследование корня солодки: современное состояние и перспективы // Фармация Казахстана. – 2020. – №2. – С. 33-42. [Sabyrkhan A.B., Ordabaeva S.K. *Farmatsiya Kazakhstan*. Pharmacy of Kazakhstan – 2020. – N2. – P. 33-42. (in Russian)]
 10. Толстиков Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П. и др. Солодка: биоразнообразие, химия, применение в медицине. – Новосибирск, 2006. – 312 с. [Tolstikov G.A., Baltina L.A., Grankina V.P. i dr. *Solodka: bioraznoobrazie, khimiya, primenenie v meditsine*. Licorice: biodiversity, chemistry, medical applications. – Novosibirsk, 2006. – 312 p. (in Russian)]
 11. Чеснокова А. Н. Пренилхалконы хмеля обыкновенного (*Humulus lupulus* L.): выделение, строение, перспективы использования // Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология. – 2008. – Т.1, №2. – С. 94-96. [Chesnokova A.N. *Izvestiya Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya. Ekologiya*. The Bulletin of Irkutsk State University». Series «Biology. Ecology. – 2008. – V.1, N2. – P. 94-96. (in Russian)]
 12. Юлдашев М. П., Ботиров Э. Х., Вдовин А. Д. и др. Глабризофлавоны – новый изофлавоны из *Glycyrrhiza glabra* L. // Биоорганическая химия. – 2000 – Т.26, №11 – С. 873-876. [Yuldashev M.P., Botirov E.Kh., Vdovin A.D. i dr. *Bioorganicheskaya khimiya*. Russian Journal of Bioorganic Chemistry. – 2000 – V.26, N11 – P. 873-876. (in Russian)]
 13. Ahmed Q.U., Ali A.H.M., Mukhtar S. et al. Medicinal potential of isoflavonoids: Polyphenols that may cure diabetes // *Molecules*. – 2020. – V.25, N23. – P. 5491.
 14. Rasha H. B., Zeinat K., Ahmed M. et al. Antimicrobial potential of licorice: Leaves versus roots // *African Journal of Microbiology Research*. – 2012. – V.6, N49. – С. 7485-7493.
 15. Benedec D., Vlase L., Oniga I. et al. Isoflavonoids from *Glycyrrhiza* sp. and *Ononis spinosa* // *Farmacologia*. – 2012. – V.60, N5. – P. 615-620.
 16. Kaur R., Kaur H., Dhindsa A.S. *Glycyrrhiza glabra*: a phytopharmacological review // *International journal of pharmaceutical Sciences and Research*. – 2013. – V.4, N7. – P. 2470.
 17. Khalik Z. M.A., Mutar S.S., Hammed S. M. Comparison between rutin and kaempferol contain in root and lea of *Glycyrrhiza glabra* // *European journal of pharmaceutical and medical research*. – 2018. – V.5, N10. P. – 73-82.
 18. Tay K.C., Tan L.T., Chan C.K. et al. Formononetin: a review of its anticancer potentials and mechanisms // *Frontiers in pharmacology*. – 2019. – V.10. – P. 820.

Информация об авторах

Недилько Ольга Викторовна – старший преподаватель кафедры фармацевтической, токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: letneva@list.ru

Яницкая Алефтина Владимировна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармацевтической, токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: a.yanitskaya@yandex.ru

Гришанин Григорий Владиславович – студент фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ggrishanin@mail.ru

Благодарности. Эксперименты выполнены с использованием оборудования ЦКП передовой масс-спектрометрии Сколковского института науки и технологий.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

УДК 615.322:577.1274+543.51

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.30 EDN: YGVZQQ

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КАРОТИНОИДОВ И ХЛОРОФИЛЛОВ В ЛИСТЬЯХ АРОНИИ МИЧУРИНА

© Пугачева О.В., Тринеева О.В.

*Воронежский государственный университет, Россия, 394018, Воронеж, Университетская пл., 1**Резюме*

Цель. разработка и валидация методики определения пигментов (каротиноидов и хлорофиллов) в листьях аронии Мичурина.

Методика. Объектом исследования служили высушенные аронии Мичурина листья сорта «Мулатка», заготовленные от культивируемого растения в Тамбовской области в 2023 году; сушка воздушно-тенивая (влажность не более 10%). Сырье собирали на четырех стадиях развития растения: фаза цветения, фаза начала плодоношения, фаза зрелости плодов, фаза начала покраснения листьев. Разработку и валидацию методики определения пигментов (каротиноидов и хлорофиллов) в листьях аронии Мичурина осуществляли методом прямой спектрофотометрии в видимой области спектра на спектрофотометре СФ-2000.

Результаты. При подборе оптимальной степени измельчения использовали сырьё 5-ти фракций, причём с уменьшением размера частиц выход каротиноидов и хлорофиллов возрастал. При выборе экстрагента сравнивали выход веществ при экстракции спиртом этиловым в концентрациях 70 и 96%об., а также гексаном, но наилучший выход наблюдался при использовании этанола 70%об., так как, согласно литературным данным, каротиноиды и хлорофиллы лучше экстрагируются водно-спиртовыми смесями. При подборе времени наблюдалось возрастание выхода веществ в извлечение с увеличением продолжительности экстракции с максимумом при 45 минутах. При увеличении кратности экстракции до 2-х выход каротиноидов и хлорофиллов увеличивался, снижаясь при использовании 3-х кратной экстракции. Валидация методики проведена по таким критериям, как прецизионность на уровне сходимости, предел обнаружения, предел количественного определения, линейность, аналитическая область методики, специфичность.

Заключение. Оптимальной степенью измельчения, при которой наблюдается максимальный выход каротиноидов и хлорофиллов из сырья, является 0,5-1,0 мм, экстракцию рекомендовано проводить спиртом этиловым 70%об. при соотношении сырьё:экстрагент 1 : 200 в течение 45 минут двукратно. Разработанная методика валидна и пригодна для спектрофотометрического определения каротиноидов и хлорофиллов в листьях аронии Мичурина.

Ключевые слова: арония Мичурина, рябина черноплодная, хлорофиллы, каротиноиды, спектрофотометрия, валидация

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF METHODS FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF CAROTENOIDS AND CHLOROPHYLLS IN ARONIA MICHURINA LEAVES

Pugacheva O.V., Trineeva O.V.

*Voronezh State University, 1, Universitetskaya pl., 394018, Voronezh, Russia**Abstract*

Objective. Development and validation of a method for the determination of pigments (carotenoids and chlorophylls) in leaves of aronia Michurinia.

Methods. The object of the study was dried Michurin's chokeberry leaves of the variety 'Mulatka', harvested from a cultivated plant in the Tambov region in 2023; air-shade drying (moisture content not more than 10%). Raw materials were collected at four stages of plant development: flowering phase, phase of the beginning of fruiting, phase of fruit maturity, phase of the beginning of leaf reddening. Development and validation of the methodology for determination of pigments (carotenoids and

chlorophylls) in leaves of aronia Michurinia was carried out by direct spectrophotometry in the visible spectrum on a spectrophotometer SF-2000.

Results. When selecting the optimal degree of grinding, the raw materials of 5 fractions were used, and the yield of carotenoids and chlorophylls increased with decreasing particle size. When selecting the extractant, the yield of substances was compared during extraction with ethanol at concentrations of 70 and 96% vol. as well as with hexane, but the best yield was observed when using ethanol 70% vol. as, according to literature data, carotenoids and chlorophylls are better extracted by water-alcohol mixtures. At selection of time, an increase in the yield of substances in extraction was observed with increasing duration of extraction with a maximum at 45 minutes. The yield of carotenoids and chlorophylls increased when the extraction multiplicity was increased to 2, decreasing when 3-fold extraction was used. The validation of the method was carried out according to such criteria as precision at convergence level, limit of detection, limit of quantification, linearity, analytical range of the method, and specificity.

Conclusions. The optimum degree of grinding, at which the maximum yield of carotenoids and chlorophylls from raw materials is observed, is 0.5-1.0 mm, extraction is recommended to be carried out with ethyl alcohol 70% vol. at the ratio of raw materials:extractant 1 : 200 for 45 minutes twice. The developed method is valid and suitable for spectrophotometric determination of carotenoids and chlorophylls in leaves of aronia Michurinia.

Keywords: Aronia mitschurinii, black chokeberry, carotenoids, chlorophylls, spectrophotometry, validation

Введение

Биологически активные вещества (БАВ) фенольной природы – флавоноиды, дубильные вещества и лейкоантоцианы, как известно, являются основными целевыми группами, определяющими фармакологические свойства листьев аронии Мичурина [1, 5-9, 12-13, 17]. Изучению химического состава данного нефармакопейного вида растительного сырья известного фармакопейного растения посвящено в последнее время достаточно много научных работ [4, 11]. Данный интерес обусловлен развитием ресурсосберегающих подходов и технологий к использованию ограниченных природных ресурсов. Листья у растения являются побочным продуктом при заготовке плодов в промышленных масштабах. Кроме полифенольной фракции листьев, участвуя в процессе фотосинтеза, как известно, в составе липофильной фракции БАВ содержатся пигменты (каротиноиды и хлорофиллы), однако в литературе эти данные практически не представлены. При этом, следует учитывать, что активно изучаемые на предмет выявления различных видов фармакологической активности спирто-водные извлечения из листьев характеризуются многокомпонентным составом БАВ (в т.ч. присутствуют каротиноиды и хлорофиллы), а следовательно, и комплексным характером действия. Поэтому всестороннее изучение химического состава БАВ листьев аронии Мичурина является актуальной задачей.

Целью исследования являлась разработка и валидация методики определения пигментов (каротиноидов и хлорофиллов) в листьях аронии Мичурина.

Методика

Объектом исследования служили высушенные аронии Мичурина листья сорта «Мулатка», заготовленные от культивируемого растения в Тамбовской области в 2023 году. Сушку проводили воздушно-теневым методом до остаточной влажности, не превышающей 10%. Определение содержания пигментов в листьях проводили на разных стадиях развития растения: образец 1 – на стадии цветения, май; образец 2 – на стадии начала плодоношения, июнь; образец 3 – на стадии зрелости плодов, август; образец 4 – на стадии начала покраснения листьев, сентябрь. Разработку методики определения пигментов (каротиноидов и хлорофиллов) в листьях аронии Мичурина осуществляли методом прямой спектрофотометрии в видимой области спектра на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ «Спектр», Россия).

Валидацию разработанной методики проводили в соответствии с ОФС.1.1.0012 «Валидация аналитических методик» по показателям специфичности, правильности, линейности, сходимости, межлабораторной прецизионности [3]. Статистическая обработка результатов проведена в Microsoft Excel 2016.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении спектральных характеристик спирто-водных извлечений из листьев в диапазоне волн 400-800 нм (рис. 1) наблюдали основные максимумы поглощения в диапазоне волн 414 ± 3 нм, 439 ± 2 нм и 467 ± 2 нм, характерные, согласно литературным данным [14], для неоксантина, а также при 667 ± 2 нм, свойственный хлорофиллам.

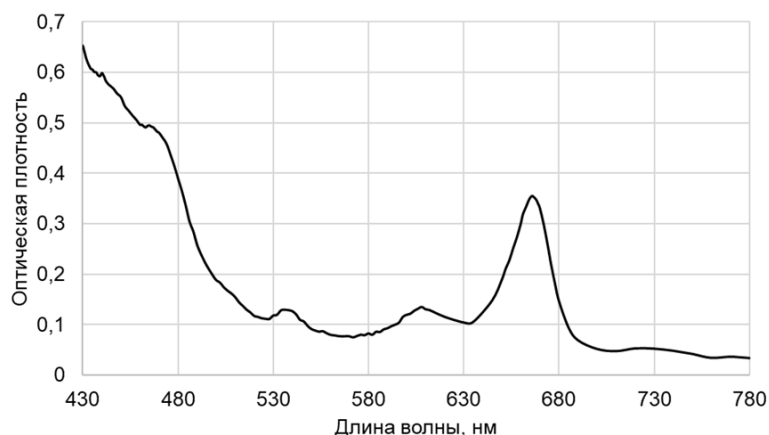


Рис. 1. Спектр поглощения спиртового извлечения листьев аронии Мичурина

На этапе выбора экстрагента проведен анализ содержания каротиноидов и хлорофиллов при извлечении спиртом этиловым 70% и 96%, а также гексаном, согласно рекомендациям литературы [1, 10, 15-16]. Максимальный выход каротиноидов и хлорофиллов наблюдался при экстрагировании спиртом этиловым 70% (табл. 1) при использовании сырья со степенью измельчения от 0,5 до 1 мм (табл. 2).

Таблица 1. Влияние экстрагента на выход каротиноидов и хлорофиллов из листьев аронии Мичурина

Экстрагент	Длина волны максимума, нм	Выход каротиноидов, %	Выход хлорофиллов, %
Спирт этиловый 70%	439 ± 2	$0,056\pm 0,005$	$0,073\pm 0,003$
	667 ± 3		
Спирт этиловый 96%	439 ± 2	$0,026\pm 0,005$	$0,046\pm 0,004$
	667 ± 3		
Гексан	439 ± 2	$0,014\pm 0,007$	$0,019\pm 0,010$
	670 ± 3		

При увеличении количества частей экстрагента на 1 часть сырья при получении извлечения выход каротиноидов и хлорофиллов из листьев аронии Мичурина увеличивался. Оптимальным выбрано соотношение сырье-экстрагент 1:200, так как в сравнении с соотношением 1:150 выход пигментов в извлечение увеличивался незначительно, выходя на плато. Дальнейшее увеличение степени разведения экономически нецелесообразно, так как потребовало значительного расхода экстрагента (табл. 3).

Таблица 2. Влияние степени измельчения на выход каротиноидов и хлорофиллов из листьев аронии Мичурина

Степень измельчения, мм	Выход каротиноидов, %	Выход хлорофиллов, %
2,0-3,0	$0,046\pm 0,005$	$0,060\pm 0,011$
1,0-2,0	$0,056\pm 0,005$	$0,073\pm 0,003$
0,5-1,0	$0,062\pm 0,003$	$0,087\pm 0,004$
0,2-0,5	$0,056\pm 0,014$	$0,069\pm 0,022$

Таблица 3. Влияние соотношения сырье-экстрагент на выход каротиноидов и хлорофиллов из листьев аронии Мичурина

Соотношение сырье-экстрагент	Выход каротиноидов, %	Выход хлорофиллов, %
1:25	0,051±0,003	0,097±0,013
1:50	0,062±0,003	0,087±0,004
1:100	0,065±0,009	0,096±0,021
1:150	0,074±0,003	0,111±0,004
1:200	0,078±0,001	0,115±0,004

Оптимальным временем получения извлечения выбраны 45 минут. При увеличении времени экстракции до 60 мин выход исследуемых БАВ снижался. Дальнейшее увеличение времени экстракции приводило к постепенному снижению выхода каротиноидов, а выход хлорофиллов выходил на плато (рис. 2).

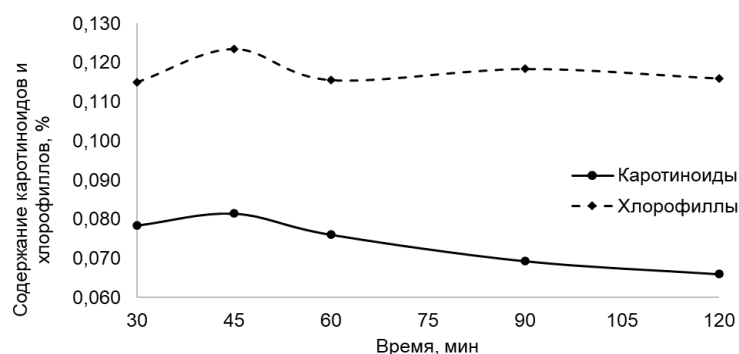


Рис. 2. График зависимости содержания каротиноидов и хлорофиллов в зависимости от времени извлечения

Выход каротиноидов и хлорофиллов максимален при использовании кратности экстракции равной 2 (табл. 4). На основании результатов исследования разработана методика количественного определения каротиноидов и хлорофиллов в листьях аронии Мичурина. Около 1,0 г (точная навеска) высушенных измельченных листьев аронии Мичурина, измельченных до размеров частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм, помещают в коническую колбу, вместимостью 250 мл, заливают 100 мл спирта этилового 70%, взвешивают и нагревают на кипящей водяной бане с обратным холодильником 45 минут. По истечении времени колбу с извлечением быстро охлаждают, доводят по массе до первоначального значения и фильтруют через 10 слоев марли в колбу на 200 мл. Экстракцию повторяют второй порцией растворителя. Фильтраты объединяют в колбе на 200 мл и доводят объем до метки (раствор А). 15 мл раствора А помещают в колбу на 25 мл, доводят объем до метки 70% этиловым спиртом (раствор Б). Измеряют оптическую плотность раствора Б на спектрофотометре при 439 ± 2 нм для каротиноидов и 667 ± 3 нм для хлорофиллов. Раствор сравнения – спирт этиловый 70%.

Таблица 4. Влияние кратности экстракции на выход каротиноидов и хлорофиллов из листьев аронии Мичурина

Кратность	Выход каротиноидов, %	Выход хлорофиллов, %
1	0,075±0,012	0,115±0,016
2	0,095±0,005	0,146±0,016
3	0,073±0,004	0,115±0,010

Расчет содержания каротиноидов (в пересчете на неоксантин) и хлорофиллов (в пересчете на хлорофилл а) в % в абсолютно сухом сырье проводили по формулам:

$$X (\text{каротиноидов}) = \frac{A \cdot V_{\text{к1}} \cdot V_{\text{к2}} \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot E_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot 100 \cdot V_a \cdot (100 - w)} = \frac{A \cdot 200 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 2243 \cdot 100 \cdot 15 \cdot (100 - w)}$$

$$X \text{ (хлорофиллов)} = \frac{A \cdot V_{K1} \cdot V_{K2} \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot 100 \cdot V_a \cdot (100 - w)} = \frac{A \cdot 200 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 944,5 \cdot 100 \cdot 15 \cdot (100 - w)}$$

, где A – оптическая плотность раствора Б при 439 ± 2 нм для каротиноидов и при 667 ± 3 нм для хлорофиллов; V_{K1} и V_{K2} – объемы мерных колб, использованных для разведения, мл; m – масса сырья, г; $E_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения (2243 для каротиноидов в пересчете на неоксантин и 944,5 для хлорофиллов в пересчете на хлорофилл а); V_a – объем аликвоты, взятой на анализ, мл; w – потеря в массе при высушивании, %.

Проведена метрологическая оценка разработанной методики. Относительная ошибка определения составила 3,03% для каротиноидов и 1,81% для хлорофиллов, что свидетельствует о нахождении в пределах средней ошибки 5% (табл. 5).

Таблица 5. Метрологическая характеристика методики количественного определения каротиноидов (1) и хлорофиллов (2) в листьях аронии Мичурина ($P=95\%$, $n=6$)

БАВ	$x_{\text{ср}}$	S^2	S	$Sx_{\text{ср}}$	$Sx_{\text{ср}}, \%$	Δx	$\Delta x_{\text{ср}}$	$\varepsilon, \%$
1	0,075	0,00000474	0,00217	0,00089	2,89	0,0056	0,0023	3,032
2	0,119	0,00000426	0,00206	0,00084	1,73	0,0053	0,0021	1,813

Специфичность методики оценивали по совпадению положений максимумов на спектрах индивидуальных извлечений каротиноидов и хлорофиллов согласно литературным данным и исследуемого извлечения [13]. Линейность методики определяли на 9 уровнях концентрации. Методика линейна, так как R^2 больше 0,99. Предел обнаружения 0,125 г/мл для каротиноидов и 0,072 г/мл для хлорофиллов (рис. 3).

Прецизионность на этапе сходимости методики оценивали путем проведения шести измерений в одной лаборатории, одним исследователем, по одной методике на одном и том же оборудовании в течение короткого промежутка времени (табл. 6).

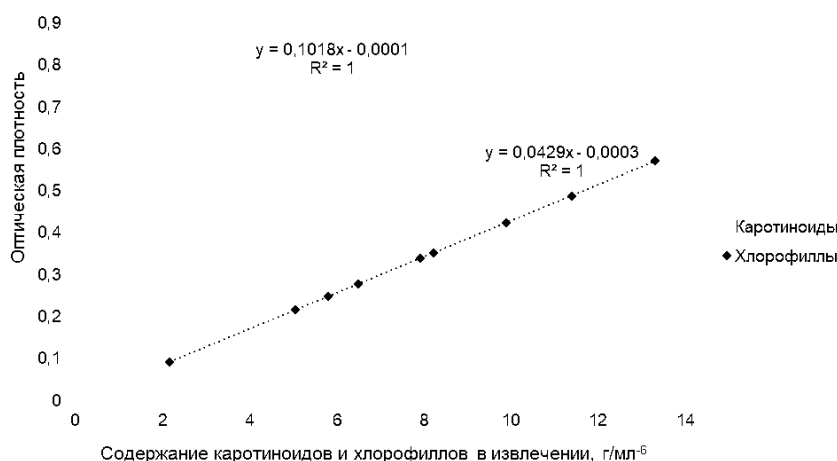


Рис. 3. График линейной зависимости оптической плотности от содержания каротиноидов и хлорофиллов в извлечении из листьев аронии Мичурина

С использованием разработанной и валидированной методики проводили оценку содержания каротиноидов и хлорофиллов в сырье разных фаз заготовки. Наибольшее содержание характерно для сырья, заготовленного на стадии начала плодоношения. К стадии начала покраснения листьев их содержание значительно снижается, что обусловлено разрушением хлоропластов и снижением процессов фотосинтеза (табл. 7).

Таблица 6. Валидационные характеристики методики определения суммы каротиноидов и хлорофиллов в аронии Мичурина листьях

Характеристика	Статистическая характеристика	Результат	
Сходимость	Проба	Содержание суммы каротиноидов, %	Содержание суммы хлорофиллов, %
	1	0,075	0,119
	2	0,075	0,120
	3	0,073	0,119
	4	0,077	0,122
	5	0,073	0,116
	6	0,078	0,120
	Доверительный интервал (P=95%), %	0,075±0,0023	0,119±0,0022
	Относительное стандартное отклонение (RSD), %	2,89	1,73
	Стандартное отклонение (SD), %	0,217	0,206
Линейность	Уравнение прямой	$y=0,1018x-0,0001$	$y=0,0429x-0,0003$
	Угловой коэффициент (a)	0,1018	0,0429
	Свободный член b	-0,0001	-0,0003
	Коэффициент корреляции	1	1
	Область линейности (по содержанию каротиноидов и хлорофиллов в извлечении), г/мл	$1,25-8,03 \cdot 10^{-6}$	$2,17-13,30 \cdot 10^{-6}$
Предел обнаружения, г/мл		0,125	0,072

Таблица 7. Содержание каротиноидов и хлорофиллов в листьях аронии Мичурина на различных этапах заготовки

Фаза заготовки	Выход каротиноидов, %	Выход хлорофиллов, %
Начало цветения (май)	0,072±0,002	0,131±0,003
Начало плодоношения (июнь)	0,093±0,002	0,162±0,005
Массовая зрелость плодов (август)	0,075±0,002	0,119±0,002
Начало покраснения листьев (сентябрь)	0,063±0,002	0,098±0,003

Заключение

Разработана и валидирована методика количественного определения суммы каротиноидов (в пересчёте на неоксантин) и хлорофиллов методом спектрофотометрии в листьях аронии Мичурина. Разработанная методика валидна и пригодна для спектрофотометрического определения каротиноидов и хлорофиллов в листьях аронии Мичурина. Наибольшее содержание определяемых соединений наблюдается в листьях на стадии начала плодоношения (период заготовки – июнь). Однако, даже на рекомендуемом сроке заготовки листьев – в период массовой зрелости плодов (август) и начала покраснения листьев (сентябрь) изучаемое сырьё следует считать также перспективным источником каротиноидов (до 75 мг%), которые в сумме с полифенольным комплексом БАВ, также вносят свой вклад в антиоксидантное действие комплексных экстракционных препаратов.

Литература (references)

1. Бабина Д.Д., Подобед М.Ю., Празян А.А. и др. Определение количественного содержания хлорофиллов в листьях растений *Arabidopsis thaliana* дикого типа и линии НРСА1 // Современные проблемы радиобиологии, радиоэкологии и агроэкологии. Сборник докладов IV Международной научно-практической конференции. – Обнинск, 2021. – С. 13-16. [Babina D.D., Podobed M.Yu., Prazyan A.A. i dr. *Sovremennye problemy radiobiologii, radioekologii i agroekologii. Sbornik докладов IV Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. Modern problems of radiobiology, radioecology and agroecology. Proceedings of the IV International Scientific and Practical Conference. – Obninsk, 2021. – P. 13-16. (in Russian)]

2. Брежнева Т.А., Недолужко Е.И., Логвинова Е.Е. и др. Изучение биологически активных веществ листьев рябины черноплодной // Вестник ВГУ. Серия Химия. Биология. Фармация. – 2018. – №2. – С. 306-311. [Brezhneva T.A., Nedoluzhko E.I., Logvinova E.E. i dr. *Vestnik VGU. Seriya Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. – 2018. – N2. – P. 306-311. (in Russian)]
3. Государственная Фармакопея Российской Федерации XV издания. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> [Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiiskoi Federatsii XIV izdaniya. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition. – URL: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (in Russian)]
4. Пугачева О.В., Брежнева Т.А., Сливкин А.И. Разработка и валидация методики количественного определения флавоноидов в листьях аронии Мичурина // Вестник Воронежского государственного университета: серия Химия. Биология. Фармация. – 2023. – №3. – С. 92-99. [Pugacheva O.V., Brezhneva T.A., Slivkin A.I. *Vestnik VGU. Seriya Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. – 2023. – N3. – P. 92-99. (in Russian)]
5. Пугачева О.В., Брежнева Т.А., Сливкин А.И. Исследование элементного состава листьев аронии Мичурина (*Aronia Mitchurinii Skvortsov & Maitulina*) // Химия растительного сырья. – 2023. – №6. – С. 307-316. [Pugacheva O.V., Brezhneva T.A., Slivkin A.I. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*. Chemistry of plant raw materials. – 2023. – N6. – P. 307-316. (in Russian)]
6. Пугачева О.В., Свиридова О.Л., Брежнева Т.А., Сливкин А.И. Валидация методики количественного определения дубильных веществ в листьях рябины черноплодной // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2022. – №1. – С. 98-104. [Pugacheva O.V., Sviridova O.L., Brezhneva T.A., Slivkin A.I. *Vestnik VGU. Seriya Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. – 2022. – N1. – P. 98-104. (in Russian)]
7. Пугачева О.В., Тринеева О.В., Панова К.Е. Валидация методики количественного определения антоцианов в листьях аронии Мичурина // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т.22. – №4. – С. 214-222. [Pugacheva O.V., Trineeva O.V., Panova K.E. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii* Bulletin of Smolensk State Medical Academy. – 2023. – T.22. – N4. – P. 214-222. (in Russian)]
8. Пугачева О.В., Тринеева О.В., Сливкин А.И. Исследование состава листьев аронии Мичурина методом газовой хромато-масс-спектрометрии // Вестник Воронежского государственного университета: серия Химия. Биология. Фармация. – 2024. – №1. – С. 114-124. [Pugacheva O.V., Trineeva O.V., Slivkin A.I. *Vestnik VGU. Seriya Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy. – 2024. – №1. – P. 114-124. (in Russian)]
9. Самойлова В.А., Ковальов В.М. Амінокислоти листя *Aronia melanocarpa* // Фармакогнозія та хімія природних сполук. – №3. - 2013. – 92-94 с. [Samojlova V.A., Koval'ov V.M. *Farmakognozija ta himija pryrodnyh spoluk*. Pharmacognosy and chemistry of natural compounds. – №3. - 2013. – P. 92-94. (in Ukraine)]
10. Тринеева О.В., Воропаева С.С., Сливкин А.И. Определение каротиноидов и хлорофиллов в листьях крапивы двудомной. // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств: Сборник трудов 5-ой Международной научно-методической конференции «Фармобразование-2013». – Воронеж, 2013. – С. 549-552. [Trineeva O.V., Voropaeva S.S., Slivkin A.I. *Puti i formy sovershenstvovaniya farmatsevticheskogo obrazovaniya. Aktual'nye voprosy razrabotki i issledovaniya novykh lekarstvennykh sredstv: Sbornik trudov 5-oi Mezhdunarodnoi nauchno-metodicheskoi konferentsii «Farmobrazovanie-2013»*. Ways and forms of improving pharmaceutical education. Actual issues of development and research of new drugs: Proceedings of the 5 International Scientific and Methodological Conference "Pharmobrazovanie-2013". – Voronezh, 2013. – P. 549-552. (in Russian)]
11. Тринеева О.В., Пугачева О.В. Профиль биологически активных веществ листьев аронии Мичурина, произрастающей в условиях Центрального Черноземья // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – Т.13, №2. – С. 33-43. [Trineeva O.V., Pugacheva O.V. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. Drug development and registration. – 2024. – T.13, N2. – P. 33-43 (in Russian)]
12. Cvetanović A., Zengin G., Zeković Z. et al. Comparative in vitro studies of the biological potential and chemical composition of stems, leaves and berries *Aronia melanocarpa*'s extracts obtained by subcritical water extraction // Food and Chemical Toxicology. – 2018. – N121. – P. 458-466.
13. Pirvu L., Panteli M., Rasit I. et al. The leaves of *Aronia melanocarpa* L. and *Hippophae rhamnoides* L. as source of active ingredients for biopharmaceutical engineering // Agriculture and agricultural science procedia. – 2015. – N6. – P. 593-600.
14. Rodriguez-Amaya D.B. A guide to carotenoid analysis in foods. – Washington, 2001. – 71 p.

15. Staruhina A.O., Popova A.S., Zaitsev V.G. The quantification of chlorophylls and carotenoids in the same sample of an individual condition assessment of agricultural plant's seedlings // Научно-агрономический журнал. – 2021. – N2(113). – С. 18-22.
16. Szopa A., Kokotkiewicz A., Kubica P. et al. Comparative analysis of different groups of phenolic compounds in fruit and leaf extracts of Aronia sp.: A. melanocarpa, A. arbutifolia, and A. ×prunifolia and their antioxidant activities // European Food Research and Technology. – 2017. – V.243. – P. 1645-1657.
17. Thi N.D., Hwang E.-S. Bioactive compound contents and antioxidant activity an Aronia (Aronia melanocarpa) leaves collected at different growth stages // Preventive Nutrition and Food Science. – 2014. – N19.– P. 204-212.

Информация об авторах

Пугачева Ольга Валериевна – преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России. E-mail: pugachevaov1@yandex.ru

Тринеева Ольга Валерьевна – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России. E-mail: trineevaov@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 12.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

УДК 615.1

3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.31 EDN: ZGWTNY

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ И ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ ЛАПЧАТКИ СЕРЕБРИСТОЙ, ЛАПЧАТКИ АСТРАХАНСКОЙ И ЛАПЧАТКИ ВИЛЬЧАТОЙ, ПРОИЗРАСТАЮЩЕЙ В ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ© Минаева А.Ю.¹, Агеева В.А.², Землянская И.В.¹, Яницкая А.В.¹¹Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1²Территориальный орган Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по г. Москве и Московской области, Россия, 109316, Москва, просп. Волгоградский, 27*Резюме*

Цель. Определение количественного содержания дубильных веществ и флавоноидов в сырье «Лапчатки серебристой трава», «Лапчатки астраханской трава» и «Лапчатки вильчатой трава», произрастающем в Волгоградской области, для оценки возможности расширения сырьевой базы лекарственного растительного сырья.

Методика. Объектами исследования послужили образцы травы Лапчатки серебристой двух популяций №1 и №2, Лапчатки астраханской и Лапчатки вильчатой, собранные в мае 2023 года в Городищенском районе Волгоградской области. Определение влажности и количественного содержания дубильных веществ проводили руководствуясь ОФС.1.5.3.0007 и ОФС.1.5.3.0008 Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания. Определение содержания флавоноидов проводили методом УФ-спектрофотометрии.

Результаты. Содержание дубильных веществ в сырье «Лапчатки серебристой трава» популяции №2 методом перманганатометрического титрования составило 6,7%; «Лапчатки астраханской трава» – 14,8%; «Лапчатки вильчатой трава» – 6,39%. Наибольшее содержание дубильных веществ обнаружено в сырье «Лапчатки серебристой трава» популяции №1 которое составило 21,8%. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин методом УФ-спектрофотометрии в сырье «Лапчатки вильчатой трава» составило 1,3%; содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-глюкозид (цинарозид) методом УФ-спектрофотометрии в сырье «Лапчатки серебристой трава» составило 1,76% и в сырье «Лапчатки астраханской трава» 1,71%.

Заключение. Анализируя результаты, можно сделать вывод, что исследуемые виды сырья содержат достаточное количество дубильных веществ и флавоноидов, чтобы рассматривать данные популяции в качестве перспективных источников лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, *Potentilla*, дубильные вещества, флавоноиды

DETERMINATION OF QUANTITATIVE CONTENT OF TANNINS AND FLAVONOIDS IN THE HERBS OF *POTENTILLA ARGENTEA*, *POTENTILLA ASTRACANICA* AND *POTENTILLA BIFURCA*, GROWING IN THE VOLGOGRAD REGIONMinaeva A.Y.¹, Ageeva V.A.², Zemlyanskaya I.V.¹, Yanitskaya A.V.¹¹Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov squar, 400131, Volgograd, Russia²Territorial body of the Federal Service for Supervision of Health Care in Moscow and Moscow Region, 27, Volgogradskij Prospekt, 109316, Moscow, Russia*Abstract*

Objective. Determination of the quantitative content of tannins and flavonoids in the raw materials *Potentilla argentea* herb», «*Potentilla astracanica* herb» and «*Potentilla bifurca* herb», growing in the Volgograd region, to assess the possibility of expanding the raw material base of medicinal plant raw materials.

Methods. The objects of the study were herb samples of herbs *Potentilla argentea* of two populations No.1 and No.2, *Potentilla astracanica* and *Potentilla bifurca*, collected in May 2023 in Gorodishchenskij

district of Volgograd region. The determination of moisture and quantitative content of tannins was carried out in accordance with the General Pharmacopoeial Article 1.5.3.0007 and General Pharmacopoeial Article 1.5.3.0008 of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XV edition. Flavonoid content was determined by UV spectrophotometry.

Results. The content of tannins in the raw material of «*Potentilla argentea* herb» of population No.2 by permanganatometric titration was 6.7%; «*Potentilla astracanica* herb» - 14.8%; «*Potentilla bifurca* herb» - 6.39%. The highest content of tannins was found in the raw material «*Potentilla argentea* herb» of population No.1, which amounted to 21.8%. The content of the sum of flavonoids in terms of rutin by UV-spectrophotometry in the raw material of «*Potentilla bifurca* herb» was 1.3%; the content of the sum of flavonoids in terms of luteolin-7-glucoside (cynaroside) by UV spectrophotometry in the raw material of «*Potentilla argentea* herb» was 1.76% and in the raw material of «*Potentilla astracanica* herb» 1.71%.

Conclusion. Analyzing the results, we can conclude that the studied raw material species contain sufficient amounts of tannins and flavonoids to consider these populations as promising sources of medicinal plant raw materials.

Keywords: medicinal plant raw material, *Potentilla*, tannins, flavonoids

Введение

Среди множества источников растительного сырья особое внимание привлекают представители рода Лапчатка (*Potentilla* L.), который является одним из крупнейших по числу видов растений из семейства Розоцветные (*Rosaceae* J.). На территории России встречается более 200 видов этого рода [7, 8]. В медицинской практике применяются Лапчатка прямостоячая (*Potentilla erecta* L.), Лапчатка гусиная (*Potentilla anserina* L.), Лапчатка белая (*Potentilla alba* L.), Лапчатка серебристая (*Potentilla argentea* L.) [12]. Растения рода Лапчатка богаты флавоноидами и дубильными веществами, которые обладают широким спектром биологической активности [13]. Экстракты надземной и подземной частей растений рода Лапчатка проявляют антиоксидантные, гипогликемические, противовоспалительные, противоопухолевые свойства [18]. Лапчатка гусиная входит в состав противосудорожного сбора для детей, является ранозаживляющим, спазмолитическим и антисептическим средством при лечении заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Корневища Лапчатки прямостоячей оказывают вяжущее, бактерицидное, противовоспалительное действие. Лапчатка серебристая входит в состав противоракового сбора М.Н. Здренко, а лекарственные средства Лапчатки прямостоячей и Лапчатки серебристой назначаются внутрь при энтеритах, гастритах, желтухе, циррозе печени, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Лапчатка белая применяется для лечения заболеваний печени, сердечно-сосудистой системы, а также как ранозаживляющее [12].

На территории Волгоградской области произрастает 6 видов растений рода Лапчатка, среди которых: Лапчатка серебристая (*Potentilla argentea* L.), Лапчатка гусиная (*Potentilla anserina* L.), Лапчатка песчаная (*Potentilla arenaria* L.), Лапчатка вильчатая (*Potentilla bifurca* L.), Лапчатка астраханская (*Potentilla astracanica* L.), Лапчатка ползучая (*Potentilla reptans* L.), Лапчатка лежащая (*Potentilla supina* L.) [6, 14-17]. Популяции, произрастающие на территории Волгоградской области, могут рассматриваться как перспективные источники лекарственного растительного сырья «Лапчатки серебристой трава», «Лапчатки астраханской трава» и «Лапчатки вильчатой трава». Фармакогностическое изучение представителей рода Лапчатка проводится на кафедре фармакогнозии и ботаники с 2010 года, и данная работа является продолжением серии статей о растениях этого рода [1-3, 6, 11].

Цель работы – определение количественного содержания дубильных веществ и флавоноидов в сырье «Лапчатки серебристой трава», «Лапчатки астраханской трава» и «Лапчатки вильчатой трава», собранном в популяциях в Волгоградской области, для оценки возможности расширения сырьевой базы лекарственного растительного сырья.

Методика

Материалом для выполнения работы послужило сырьё Лапчатки серебристой трава двух популяций №1 и №2, Лапчатки астраханской трава и Лапчатки вильчатой трава, собранное в мае 2023 года в Городищенском районе Волгоградской области.

Для определения влажности в сырье была использована методика ОФС.1.5.3.0007 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения» [9]. Количественное определение дубильных веществ в надземной части сырья проводили титриметрическим методом в соответствии с ОФС.1.5.3.0008 «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах растительного происхождения» Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания, используя метод №1 [10].

Количественное определение содержания флавоноидов проводили методом УФ-спектрофотометрии [5]. При исследовании были установлены максимумы светопоглощения комплексов суммы флавоноидов с раствором хлорида алюминия из спиртового (70%) извлечения травы исследуемых видов рода Лапчатка. Спектрофотометрическое исследование проводили на спектрофотометре Shimadzu UV-1800.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе проведенного исследования был установлен показатель влажности, который составил 9,44% для сырья Лапчатки серебристой трава популяции №1, 9,24% для сырья Лапчатки серебристой трава популяции №2, 8,64% для сырья Лапчатки астраханской трава и 9,00% для сырья Лапчатки вильчатой трава. Данные значения были использованы для расчёта количественного содержания дубильных веществ и суммы флавоноидов в сырье.

Определение содержания дубильных веществ проводили методом перманганатометрического титрования в водных извлечениях, полученных настаиванием на водяной бане в течение 30 мин. и после охлаждения до комнатной температуры фильтрованием через вату.

Для приготовления титруемого раствора к 25,0 мл полученного водного извлечения прибавляли 500 мл дистиллированной воды и 25 мл индигокармина раствора 0,1%. В качестве титранта использовали калия перманганат раствор 0,02 М. Титрование проводили до появления золотисто-желтого окрашивания. Параллельно проводили контрольный опыт. В результате перманганатометрического титрования водных извлечений из исследуемого сырья было установлено процентное содержание дубильных веществ в пересчете на танин в абсолютно сухом сырье. Расчет содержания дубильных веществ производили по следующей формуле:

$$X = \frac{(V - V_1) \cdot 0,004157 \cdot 250 \cdot 100 \cdot 100}{a \cdot 25 \cdot (100 - W)}$$

, где V – объем калия перманганата раствора 0,02 М, израсходованного на титрование водного извлечения, мл; V₁ – объем калия перманганата раствора 0,02 М, израсходованного на титрование в контрольном опыте, мл; 0,004157 – количество дубильных веществ, соответствующее 1 мл калия перманганата раствора 0,02 М (в пересчете на танин), г; a – навеска испытуемого образца, г; W – влажность испытуемого образца, %; 250 – общий объем водного извлечения, мл; 25 – объем водного извлечения, взятого для титрования, мл.

В результате проведенного исследования, количественное содержание дубильных веществ в сырье «Лапчатки серебристой трава» популяции №1 составило 21,8%; «Лапчатки серебристой трава» популяции №2 – 6,7%, «Лапчатки астраханской трава» – 14,8%, «Лапчатки вильчатой трава» – 6,39%.

Наибольшее содержание дубильных веществ обнаружено в сырье Лапчатки серебристой трава популяции №1, которое составило 21,8%. Полученное значение значительно превосходит данные, приведенные в литературных источниках для сырья Лапчатки серебристой (до 10%) [4]. Определение содержания дубильных веществ в данном сырье проводилось дважды в трех повторностях параллельно с контрольным опытом во избежание ошибки с ложно завышенными результатами. Повторный опыт подтвердил высокое содержание дубильных веществ в анализируемом сырье Лапчатки серебристой трава. Полученные данные позволяют говорить о значительном накоплении дубильных веществ в растениях Лапчатки серебристой популяции №1, произрастающей в Городищенском районе. Эта популяция нуждается в дальнейшем изучении и является перспективной для интродукции с целью получения лекарственного растительного сырья с высоким содержанием действующих веществ.

В сырье Лапчатки серебристой трава популяции №2 содержание дубильных веществ составляет 6,7%, что сопоставимо с данными литературных источников [4]. Количество дубильных веществ в

сырье Лапчатки астраханской трава и Лапчатки вильчатой трава составило 14,8% и 6,39% соответственно.

При исследовании спектральных характеристик комплексов спиртового (70%) извлечения суммы флавоноидов из травы исследуемых видов рода Лапчатка с раствором хлорида алюминия установлены максимумы светопоглощения. УФ-спектр комплекса спиртового извлечения из сырья Лапчатки вильчатой трава с алюминия хлоридом имеет максимум поглощения при длине волны 406 нм., что соответствует характерному максимуму поглощения для УФ-спектра комплекса рутина с ионами алюминия. Оптическая плотность анализируемого образца составила 0,2358. По результатам спектрофотометрического определения для сырья Лапчатки вильчатой трава рассчитано содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, составившее 1,3%.

УФ-спектры комплексов спиртовых извлечений из сырья Лапчатки серебристой трава и Лапчатки астраханской трава с алюминия хлоридом имеют максимумы поглощения при длине волны 399 нм и 401 нм соответственно и находятся в области максимального поглощения для УФ-спектра комплекса лютеолин-О-7-глюкозида (циннарозида) с ионами алюминия (400 ± 2 нм). Оптическая плотность анализируемого образца для сырья Лапчатки серебристой трава составила 0,5510, а для сырья Лапчатки астраханской трава – 0,5348. По результатам спектрофотометрического определения рассчитано количественное содержание флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-глюкозид (цинарозид) для 70% водно-спиртового извлечения из сырья Лапчатки серебристой трава и Лапчатки астраханской трава, которое составило 1,76% и 1,71% соответственно.

В результате проведенного исследования было установлено количественное содержание дубильных веществ и флавоноидов в сырье «Лапчатки серебристой трава», «Лапчатки астраханской трава» и «Лапчатки вильчатой трава», произрастающем в Волгоградской области. В траве Лапчатки серебристой, Лапчатки астраханской и Лапчатки вильчатой установлено высокое содержание дубильных веществ. Особый интерес представляет популяция №1 Лапчатки серебристой из Городищенского района, которая отличается повышенным содержанием дубильных веществ (21,8%) и может рассматриваться как перспективная для интродукционных и микрклональных исследований.

Растения Лапчатки серебристой, Лапчатки астраханской и Лапчатки вильчатой из популяций, произрастающих в Волгоградской области, накапливают значительное количество флавоноидов. В сырье «Лапчатки вильчатой трава» количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин составило 1,3%; в сырье «Лапчатки серебристой трава» и «Лапчатки астраханской трава» количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-глюкозид (цинарозид) составило 1,76% и 1,71% соответственно. Полученные данные указывают на то, что исследуемые виды сырья могут рассматриваться как перспективные источники для получения лекарственного растительного сырья с высоким содержанием биологически активных веществ.

Заключение

Сырье «Лапчатки серебристой трава», «Лапчатки астраханской трава» и «Лапчатки вильчатой трава», произрастающее в Волгоградской области, накапливает достаточное количество действующих веществ, что не уступает по показателям данные литературных источников, а в сырье «Лапчатки серебристой трава» популяции №1 Городищенского района содержание дубильных веществ значительно превосходит имеющиеся данные, что позволяет рассматривать исследуемые популяции как перспективные источники расширения сырьевой базы данных видов лекарственного растительного сырья.

Литература (references)

1. Агеева В.А., Плужникова А.Р. Количественное определение дубильных веществ в сырье Лапчатки астраханской трава (*Potentilla astracana* L.) // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Сборник статей. 80-я международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов / Под ред. М.Е. Стаценко. – Волгоград: Издательство ВолГМУ, 2023. – С. 357-358. [Ageeva V.A., Pluzhnikova A.R. Aktual'nye problemy eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny: Sbornik statei. 80-ya mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya molodykh uchenykh i studentov / Pod red. M.E. Statsenko. Actual problems of experimental and clinical medicine: Collection of articles. 80th International

- Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Students / Ed. M.E. Statsenko. Volgograd: VolSMU Publishing House, 2023. – P. 357-358. (in Russian)]
2. Агеева В.А., Макарова А.Р., Корнеев М.М. Макроскопический и микроскопический анализ сырья лапчатки лежачей трава (*Potentilla supina* L.) // Молодёжные экологические чтения: материалы XVII областной научно-практической конференции среди учащихся школ и студентов. – Волгоград, 01-30 ноября 2022 г. – Волгоград, 2023. – С. 51-55. [Ageeva V.A., Makarova A.R., Korneev M.M. *Molodezhnye ekologicheskie chteniya: materialy XVII oblastnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii sredi uchashchikhsya shkol i studentov*. Youth ecological readings: materials of the XVII regional scientific-practical conference among schoolchildren and students. – Volgograd, 2022. – P. 51-55. (in Russian)]
 3. Карданов А.Р., Плужникова А.Р., Землянская И.В. Морфолого - анатомический анализ сырья Лапчатки двувильчатой корневища // Актуальные вопросы теории и практики развития научных исследований: сборник статей Международной научно-практической конференции. Часть 4. – Уфа, 24 декабря 2019 г. – Уфа, 2019. – С. 194-198. [Kardanov A.R., Pluzhnikova A.R., Zemlyanskaya I.V. *Aktual'nye voprosy teorii i praktiki razvitiya nauchnykh issledovaniy: sbornik statei Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Chast' 4*. Actual questions of theory and practice of the development of scientific research: Collection of Articles of the International Scientific and Practical Conference. Part 4. – Ufa, 2019. – P. 194-198. (in Russian)]
 4. Хисямова Д.М. Сравнительное фармакогностическое исследование некоторых представителей рода Лапчатка (*Potentilla* L.): Дис. ... канд. фарм. наук. – СамГМУ, 2017. – 32 с. [Hisjamova D.M. *Sravnitel'noe farmakognosticheskoe issledovanie nekotorykh predstavitelej roda Lapchatka (Potentilla L.) (kand. dis.)*. Comparative pharmacognostic study of some representatives of the genus Lapchatka (*Potentilla* L.) (Candidate Thesis). – SamSMU, 2017. – 32 p. (in Russian)]
 5. Куркина А.В. Актуальные аспекты стандартизации лекарственного растительного сырья, содержащего флавоноиды // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т.10, №5. – С. 150-154. [Kurkina A.V. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. Bulletin of Siberian Medicine. – 2011. – V.10, N5. – P. 150-154. (in Russian)]
 6. Лысыкова А.А. Виды рода Лапчатка, произрастающие в Волгоградской области - возможные заменители лапчатки прямостоячей // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Материалы 75-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолГМУ с международным участием. Волгоград, 19-22 апреля 2017 г. – Волгоград, 2017. – С. 499. [Lysikova A.A. *Aktual'nye problemy eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny: Materialy 75-i otkrytoi nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchenykh i studentov VolgGMU s mezhdunarodnym uchastiem*. Actual problems of experimental and clinical medicine: Proceedings of the 75th open scientific-practical conference of young scientists and students of VolgSMU with international participation. – Volgograd, 2017. – P. 499. (in Russian)]
 7. Мешков И.И., Торилов В.Е., Мешков А.И. Лапчатка белая (*Potentilla alba* L.) - ценное лекарственное сырье // Нива Поволжья. – 2021. – №2(59). – С. 83-90. [Meshkov I.I., Torikov V.E., Meshkov A.I. *Niva Povolzh'ya*. Niva Povolzhye. – 2021. – N2(59). – P. 83-90. (in Russian)]
 8. Мурзалиева Г.Т., Эседова А.М., Ишмуратова М.Ю. Сравнительные морфологические показатели надземных органов лапчатки вильчатой и лапчатки прямой // Фармация Казахстана. – 2023. – №1(246). – С. 229-234. [Murzalieva, G.T., Esedova A.M., Ishmuratova M.Yu. *Farmatsiya Kazakhstana*. Pharmacy of Kazakhstan. – 2023. – N1(246). – P. 229-234.] doi:10.53511/pharmkaz.2023.69.95.034
 9. ОФС.1.5.3.0007 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения» // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. – 20.03.24. URL:<https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-1/opredelenie-vlazhnosti-lekarstvennogo-rastitelnogo-syrya-i-lekarstvennykh-sredstv-rastitelnogo-prois/> [Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii. XV izdanie. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XV edition. 20.03.24. URL:<https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-1/opredelenie-vlazhnosti-lekarstvennogo-rastitelnogo-syrya-i-lekarstvennykh-sredstv-rastitelnogo-prois/> (in Russian)]
 10. ОФС.1.5.3.0008 «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах растительного происхождения» // Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. – 20.03.24. URL:<https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/1/1-5/1-5-1/opredelenie-soderzhaniya-dubilnykh-veshchestv-v-lekarstvennom-rastitelnom-syre-i-lekarstvennykh-sredstv-rastitelnogo-prois/> [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/opredelenie-soderzhaniya-dubilnykh-veshchestv-v-lekarstvennom-rastitelnom-syre-i-lekarstvennykh-sredstv-rastitelnogo-prois/> (in Russian)]
 11. Плужникова А.Р. Определение основных групп биологически активных веществ в сырье Лапчатки ползучей (*Potentilla reptans* L.) // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: сборник 79-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов / Под ред. М.Е. Стаценко. – Волгоград: Издательство ВолГМУ, 2021. – С. 337. [Pluzhnikova A.R. *Aktual'nye problemy eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny: sbornik 79-i mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchenykh i studentov / Pod red. M.E. Statsenko*. Actual problems of experimental and

- clinical medicine: collection of the 79th international scientific-practical conference of young scientists and students / Ed. M.E. Statsenko. – Volgograd: VolSMU Publishing House, 2021. – P. 337. (in Russian)]
12. Шишло М.С. Описание некоторых видов рода *Potentilla* sp. // World science. – 2016. – Т.2, №8(12). – С. 5-8. [Shishlo M.S. World science. – 2016. – V.2, N8(12). – P. 5-8. (in Russian)]
13. Augustynowicz D., Latte K.P., Tomczyk M. Recent phytochemical and pharmacological advances in the genus *Potentilla* L. sensu lato—An update covering the period from 2009 to 2020 // Journal of Ethnopharmacology. – 2021. – V.266. – P. 113412.
14. *Potentilla argentea* L. // Плантиум. Растения и лишайники России и сопредельных стран: открытый онлайн атлас и определитель растений. – 12.04.24. URL:<https://www.plantarium.ru/page/view/item/29896.html> [*Plantarium. Rasteniya i lishainiki Rossii i sopredel'nykh stran: otkrytyi onlain atlas i opredelitel' rastenii*. Plantarium. Plants and lichens of Russia and neighboring countries: an open online atlas and plant identifier. 12.04.24. URL:<https://www.plantarium.ru/page/view/item/29896.html> (in Russian)]
15. *Potentilla astracanic* Jacq. // Плантиум. Растения и лишайники России и сопредельных стран: открытый онлайн атлас и определитель растений. – 12.04.24. URL:<https://www.plantarium.ru/page/view/item/29901.html> [*Plantarium. Rasteniya i lishainiki Rossii i sopredel'nykh stran: otkrytyi onlain atlas i opredelitel' rastenii*. Plantarium. Plants and lichens of Russia and neighboring countries: an open online atlas and plant identifier. 12.04.24. URL:<https://www.plantarium.ru/page/view/item/29901.html> (in Russian)]
16. *Potentilla bifurca* L. // Плантиум. Растения и лишайники России и сопредельных стран: открытый онлайн атлас и определитель растений. – 13.04.24. URL:<https://www.plantarium.ru/page/view/item/29908.html> [*Plantarium. Rasteniya i lishainiki Rossii i sopredel'nykh stran: otkrytyi onlain atlas i opredelitel' rastenii*. Plantarium. Plants and lichens of Russia and neighboring countries: an open online atlas and plant identifier. 13.04.24. URL:<https://www.plantarium.ru/page/view/item/29908.html> (in Russian)]
17. *Potentilla supina* L. // Плантиум. Растения и лишайники России и сопредельных стран: открытый онлайн атлас и определитель растений. – 12.04.24. URL:<https://www.plantarium.ru/page/view/item/30163.html> [*Plantarium. Rasteniya i lishainiki Rossii i sopredel'nykh stran: otkrytyi onlain atlas i opredelitel' rastenii*. Plantarium. Plants and lichens of Russia and neighboring countries: an open online atlas and plant identifier. 12.04.24. URL:<https://www.plantarium.ru/page/view/item/30163.html> (in Russian)]
18. Wang SS., Wang D.M., Pu W.J. Phytochemical profiles, antioxidant and antimicrobial activities of three *Potentilla* species // BMC Complement Altern Med. – 2013. – V.13. – P. 1-11.

Информация об авторах

Минаева Алина Юрьевна – студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет». E-mail: minaeva14.02@mail.ru

Агеева Валерия Александровна – главный специалист-эксперт отдела контроля реализации государственных программ в сфере здравоохранения и льготного лекарственного обеспечения. E-mail: valeria-ageeva@bk.ru

Землянская Инна Владимировна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармацевтической, токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет». E-mail: ignis@list.ru

Яницкая Алла Владимировна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармацевтической, токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет». E-mail: a.yanitskaya@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 17.12.2025

Принята к печати 20.03.2025

УДК 614.27

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.32 EDN: RCUOXM

ИЗУЧЕНИЕ РИСКОВ ДИСТРИБЬЮЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ФЕДЕРАЛЬНОМ И ЛОКАЛЬНОМ РЫНКАХ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПОК

© Ганичева Л.М., Шаталова О.В., Ветютнева Н.А., Борискина М.А.

*Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1,**Резюме*

Цель. Обоснование модели бизнес-процессов поставщика противоопухолевых ЛП в системе государственных закупок ЛС, изучение и оценка возможных рисков.

Материалы и методы. В качестве материалов и методов нами использованы методы сравнительного анализа, систематизации, статистические методы анализа информации, контент-анализа научных публикаций, протоколов открытых аукционов и запросов котировок государственных учреждений и органов управления здравоохранения РФ за 2021-2023 гг., методы экспертных оценок.

Результаты. В результате исследования были определены основные бизнес – процессы и группы рисков для фармацевтической дистрибуции при участии в государственных тендерах на поставку ЛС. В категорию наиболее высокого риска были отнесены: риск отклонения ЛП заказчиком при приемочном контроле, риск списания ЛП, риск досрочного расторжения контракта, затягивание сроков поставки ЛС по заявке, риск утери и/или порчи товара во время получения ЛП от поставщика-партнера, отключения холодильного оборудования вследствие аварийных перерывов электроснабжения, несоответствие температурных режимов хранения ЛС, квалификация персонала и уполномоченного лица, наиболее низкого – риск высоких возвратных расходов.

Заключение. Результаты исследований могут быть основой для усовершенствования и оптимизации методики применения риск-ориентированного подхода при реализации государственного контроля и внутренней аудиторской деятельности дистрибьютерских организаций оптовой торговли ЛС.

Ключевые слова: риски, фармацевтическая дистрибуция, противоопухолевые лекарственные средства, государственные закупки

STUDY OF RISKS OF DISTRIBUTION OF ANTINEOPLASTIC DRUGS IN THE FEDERAL AND LOCAL MARKETS OF GOVERNMENT PROCUREMENTS

Ganicheva L.M., Shatalova O.V., Vetutneva N.A., Boriskina M.A.

*Volgograd State Medical University, 1, St. The area of the Fallen fighters, 400131, Volgograd, Russia**Abstract*

Objective. Rationale of pharmaceutical distribution anticancer drugs business model in the government procurement drugs system, study and assessment possibility risks.

Materials and methods. As materials and methods, we are used methods of the comparative analysis, systematization, statistical methods of information analysis, content analysis of scientific publications, protocols of open auctions and requests for quotations from state institutions and health authorities of Russia for 2021-2023 years, methods of expert assessments.

Results. In the result of the study the main business processes and risk groups for pharmaceutical distribution were identified during participating in government tenders for the supply of medicines. The highest risk category included next ones are the risk of the drug rejection by the customer during the acceptance control; the risk of the drug destruction, the risk of early termination of the contract, delay time in the delivery medicines process by the client bid, the risk of loss and/or damage to goods during receipt of the drug from a partner supplier, shutdown of refrigeration equipment due to emergency power outages, discrepancy of temperature modes of the drug storage, the low qualifications of the staff and the authorized person, the lowest one is the risk of expensive return costs.

Conclusion. The results of the research can be the basis for improving and optimizing the methods are used at the realization of the state monitoring.

Keywords: risks, pharmaceutical distribution, drugs, state procurements

Введение

Слаженные цепочки поставок ЛП для медицинского применения, в том числе противоопухолевых, критически важны для обеспечения своевременной и безопасной терапии пациентов [3]. В настоящее время в Российской Федерации (РФ) управление цепями поставки ЛП является одной из ступеней многоэтапного процесса государственных закупок (ГЗ). Концептуальная модель данного процесса предусматривает следующую последовательность этапов: первый этап – апланирование закупки и подготовка аукционной документации, осуществляемый государственным заказчиком; второй этап – проведение конкурсного отбора, основными участниками которого являются производитель и дистрибьютер ЛП для медицинского применения; третий этап – заключение и исполнение контрактов, реализуемых с участием государственного заказчика и дистрибьютера ЛП. Применение актуальных подходов в стратегиях управления качеством фармацевтической помощи пациентам на каждом из этапов ГЗ является одним из наиболее важных элементов национальной системы обращения лекарственных средств (ЛС) [1, 6, 7].

Дистрибуция противоопухолевых ЛП имеет ряд своих особенностей: значительное число наименований ЛП данной группы термолabileльны и требуют особых условий при транспортировке; наиболее доступные ЛП терапии «первой линии» – таксаны, препараты платины, антиметаболиты – представлены на российском фармацевтическом рынке большим количеством производителей, что является причиной «излишней конкуренции» – предложение превышает спрос и уровень экономической выгоды поставщика от участия в закупке снижается. В то же время более дорогостоящие ЛП – моноклональные антитела зачастую не имеют российских биоаналогов и представлены единственным зарубежным производителем: ниволумаб, пертузумаб, атезолизумаб, авелумаб, рамуцирумаб, цетуксимаб, что создает монополистическую ситуацию на рынке. Фармацевтических дистрибьютеров классифицируют на: федеральных (национальных) дистрибьютеров (ФД) или «дистрибьютеров первого звена», осуществляющих прямые продажи от производителей по всей территории страны, мультирегиональных дистрибьютеров (МРД), поставляющих ЛС от национальных поставщиков в несколько близлежащих регионов, и региональных, закупающих ЛП у МРД [8]. Следует отметить, что в контексте ГЗ наиболее важным признаком такой классификации является путь движения ЛС, так ряд поставщиков имеют возможность заключения прямых контрактов с производителями ЛП, становясь дистрибьютерами «первого звена», при этом финансовые показатели компании, такие как годовой объем продаж, чистая прибыль, не превышают показателей МРД.

Цель работы – определение основных этапов бизнес-процессов поставщиков противоопухолевых ЛП в системе ГЗ, изучение и оценка возможных рисков на каждом из этапов, разработка матриц рисков фармацевтической дистрибуции на федеральном и мультирегиональном уровнях.

Методика

В качестве материалов и методов нами использованы методы сравнительного анализа, систематизации, метод экспертных оценок рисков, статистические методы анализа информации, контент-анализа научных публикаций, протоколов открытых аукционов и запросов котировок государственных учреждений и органов управления здравоохранения РФ за 2021-2023 годы.

Результаты исследования и их обсуждение

Для выявления рисков и их оценки нами были проанализированы две бизнес-модели дистрибуции противоопухолевых ЛП на рынке ГЗ: федеральная (Y) и мультирегиональная (X). В федеральной и в мультирегиональной моделях дистрибуции, основным потребительским сегментом являются

государственные и частные учреждения здравоохранения, МРД и региональные фармацевтические дистрибьютеры. Ценностное предложение первой модели (Y) заключается в реализации одного ЛС из группы дезинтоксикационных средств для противоопухолевой терапии по сниженным ценам фармацевтического предприятия – производителя по всей стране, второй модели (X) – в продажах ЛП большинства групп средств противоопухолевой терапии путем их закупки у национальных поставщиков на территории нескольких регионов.

Каналами сбыта ФД и МРД является концептуальная схема e-Government – участие в государственных тендерах посредством электронных площадок: Единой электронной торговой площадки «Росэлторг», «Сбербанк-АСТ», «РТС-тендер», Национальной электронной площадки «Фабрикант», акселераторов закупок малого объема («SBER B2B», ОТС-маркет, Березка), заключение прямых договоров посредством рассылки коммерческих предложений заказчикам. Во взаимоотношениях с клиентами ФД предпочитает дистанционный формат, для поставок ЛП заказчикам – использование курьерских служб доставки. МРД также применяет инструменты прямого взаимодействия с заказчиками. Основными потоками поступления денежных доходов двух моделей являются: спред с реализации ЛС заказчикам, получение премий («кредит-нот») от производителей и других дистрибьютеров. Среди ключевых ресурсов ФД и МРД необходимо выделить: внеоборотные активы – основные средства (лицензия на осуществление фармацевтической деятельности, складское помещение для хранения товарных запасов, офисное помещение, оборудование, транспортные средства), а также команда сотрудников. Ключевым партнером ФД является компания-производитель ЛП, мультирегионального – национальные дистрибьютеры ЛС.

В исследовании были определены наиболее значимые элементы модели (этапы) бизнес-процессов для обоих типов фармацевтической дистрибуции при участии в государственных тендерах на поставку ЛП: участие в конкурсном отборе, заключение и исполнение контрактов (рис. 1, 2).

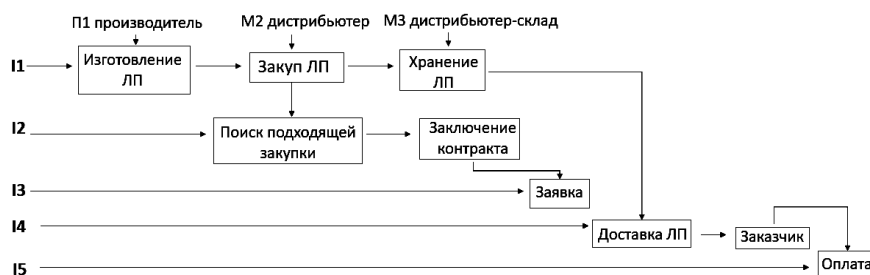


Рис. 1. Модель бизнес-процессов федерального дистрибьютера при осуществлении фармацевтической деятельности при участии в государственных закупках ЛП

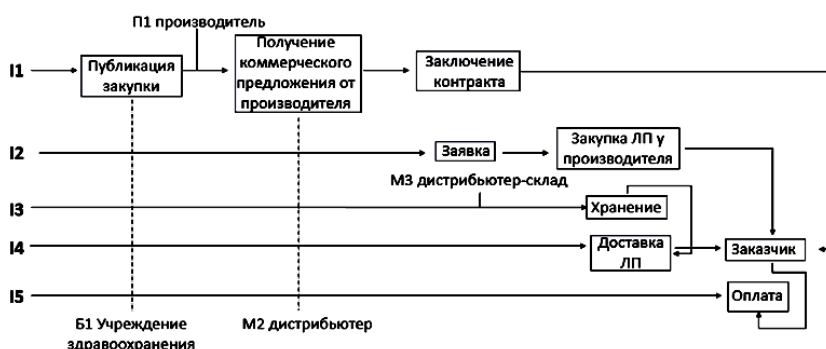


Рис. 2. Модель бизнес-процессов мультирегионального дистрибьютера при осуществлении фармацевтической деятельности при участии в государственных закупках ЛП

На этапе участия в конкурсном отборе цепочка действий МРД следующая: поиск интересующего тендера по целевым регионам и международным непатентованным наименованиям (МНН) ЛП через ЕИС и акселераторы закупок малого объема, запрос коммерческого предложения (КП) у поставщика-партнера, при наличии потребности – направление запроса заказчику на разъяснение тендерной документации, подготовка необходимых документов и заявки на участие в закупке, оплата ее обеспечения при наличии данного условия в аукционной документации, непосредственное участие в торгах через электронно-торговую площадку (ЭТП), ознакомление с

результатами тендера посредством опубликованного протокола ЭТП на сайте ЕИС и при необходимости обжалование данных результатов через федеральную антимонопольную службу (ФАС), получение контракта от заказчика и его подписание, оплата обеспечения контракта. Цепочка действий ФД на данном этапе следующая: закупка ЛП у предприятия-производителя, поиск по всем регионам РФ тендера по МНН, подготовка необходимых документов и заявки на участие в закупке, оплата ее обеспечения при наличии данного условия в аукционной документации, непосредственное участие в торгах через ЭТП, ознакомление с результатами тендера посредством опубликованного протокола ЭТП на сайте ЕИС и при необходимости обжалование данных результатов через ФАС, получение контракта от заказчика и его подписание, оплата обеспечения контракта.

На этапе заключения и исполнения контрактов система процессов двух моделей фармацевтической дистрибуции сходна: подписание государственного контракта (ГК) заказчиком и размещение ГК на сайте ЕИС; исполнение ГК согласно его условиям. Различают следующие условия: *разовая заявка* на доставку ЛП – отгрузка всего количества ЛС по ГК, срок исполнения заявки от 7-15 дней; *ежемесячная* – отгрузка ЛП согласно ежемесячной потребности в ЛС заказчика, срок ее исполнения – 5 дней; *СИТО* и/или *STATIM* заявка – срочная потребность заказчика в ЛП, срок исполнения данных заявок – 2-3 дня. После получения заявки или наступления этапа отгрузки согласно плана-графика МРД закупает необходимое количество ЛП у поставщика-партнера, в федеральной модели данный процесс отсутствует.

На этапе перевозки ЛП заказчику дистрибьютеры двух моделей обязаны сохранять качество ЛС на протяжении всего времени пути, осуществляя выбор транспортной тары с учетом физико-химических свойств ЛП, при необходимости – применение «холодовой цепи» на всех этапах транспортировки; после получения и приемки ЛП заказчиком оплата осуществляется с отсрочкой платежа от 7 до 60 рабочих дней. ГК считается исполненным по выполнению сторонами всех предписанных обязательств или при досрочном его расторжении.

Нами изучена деятельность организаций двух исследуемых моделей за 2023 г. и определены основные группы рисков, их характеристики и последствия на каждом из этапов: на этапе участия в конкурсном отборе основной пул рисков (риски группы №1) – неполучение предложения партнера и/или получение невыгодных условий сотрудничества, недополучения предполагаемой выгоды в ходе проведения закупки (характеристики риска: количество отказов на предоставление коммерческого предложения для участия в закупке – 10, что составило 4,3% от общего числа контрактов (230) у регионального дистрибьютера, в федеральной модели дистрибуции (Y) данная характеристика риска отсутствовала; доля сделок рентабельность которых была ниже 5% у МРД модели дистрибуции (X) – 52 (22,6%), у ФД модели дистрибуции (Y) – 45 (47%) от общего числа контрактов (105). К группе рисков №2 был отнесен риск высоких возвратных расходов – затрат на обеспечение заявок и контрактов, показатели риска: доля затрат данной категории от общего годового объема продаж (547,8 и 470,3 млн. руб. соответственно) у МРД составила 5,4% (29,6 миллиона рублей), у ФД – 8,9% (41,8 млн. руб.). В группе рисков №3 – получение отказа при рассмотрении заявления в ФАС, характеристика риска: доля отказов от общего числа (28) подач заявлений в ФАС у МРД модели дистрибуции (Y) – 14,3% (4), у ФД модели дистрибуции (X) – 7,14% (9) из 120 обращений [4].

На этапе заключения и исполнения контрактов нами были определены следующие риски (группа №4): ускорение сроков исполнения заявок заказчика, временное отсутствие ЛП в наличии у производителя, отсутствие средств для закупки ЛП, отягощение исполнения контракта дополнительными условиями; показатели риска – доля заявок по «cito» и «statim», требующих исполнения в течение двух-трех дней, от общего числа заявок (317) составила 8,2% (26) у МРД модели дистрибуции (X); число контрактов, исполнение которых было затруднено «дефектурой» ЛС у МРД – 10,8% (25), в бизнес-процессах модели федеральной дистрибуции данные характеристики рисков отсутствовали; кредиторская задолженность перед партнерами МРД модели дистрибуции (X) составляет 7,06% (38,6 млн. руб.) от годовой выручки, у ФД модели дистрибуции (Y) – 21,5% (101,1 млн. руб.), доля контрактов, исполнение которых было отягощено дополнительными соглашениями у МРД – 7,9% (17) от общего числа контрактов, у ФД – 9,6% (10). К группе рисков № 5 были отнесены: затягивание сроков поставки ЛП по заявке, риск утери и/или порчи товара во время приемочного контроля ЛП от поставщика-партнера, отключения холодильного оборудования вследствие аварийных перерывов электроснабжения, несоответствие температурных режимов хранения ЛП, квалификация персонала и уполномоченного лица; характеристики данных рисков – доля претензионных требований заказчиков об оплате неустоек: у МРД – 50% (3) от общего числа претензионных требований (6), у ФД – 2 (20%) от 10 требований всего; отношение числа актов об установленном расхождении по количеству и качеству при приемочном контроле товарно-материальных ценностей к общему числу товарных накладных (ТН) – закупки у поставщиков-партнеров: у МРД модели дистрибуции (X) – 2 (0,6%) от

общего числа ТН закупки – 308, у ФД – 6 (4%) от 150 ТН, полученных от предприятия-партнера; доля дней, в течение которых наблюдались аварийные перерывы электроснабжения – у МРД – 7 (3%) от общего числа рабочих дней (240), у ФД данная характеристика риска отсутствовала; случаев зафиксированных отклонений температурных режимов хранения не наблюдалось ни у одной изучаемой модели дистрибуции. Доля сотрудников склада, не имеющих фармацевтического образования, у МРД – 33,4% (1) от общего числа сотрудников данной категории (3); при этом у уполномоченного лица – заведующего складом в наличии присутствуют документы о высшем фармацевтическом образовании и действующий сертификат аккредитации специалиста, у ФД доля сотрудников, не имеющих профильного образования – 75% (3), общее число работников склада – 4, фармацевтическое образование и действующий сертификат аккредитации присутствует только у уполномоченного лица – заведующего складом [2,10,9]. В группу рисков №6 были отнесены следующие риски: риск отклонения ЛП заказчиком при приёмочном контроле, риск списания ЛП, риск досрочного расторжения контракта; показатели рисков – доля претензионных требований заказчиков, связанных с расхождением по качеству при приёмке товара у МРД – 3 (50%), у ФД – 8 (80%); процентная стоимостная доля ЛП, подлежащих утилизации к суммарной стоимости ЛС на остатках – у МРД модели дистрибуции (Х) 40% (4,7 млн. руб.) от общего объема (11,9 млн. руб.), у ФД – 3,76% (96,05 тыс. руб.), общий объем товарных запасов – 2,5 млн. руб.; процентная доля расторгнутых контрактов МРД – 10% (23), у ФД – 4,76% (5).

Все изученные риски нами были классифицированы по степени вероятности возникновения от почти возможных до слабо вероятных. Вероятность возникновения (Р) измерялась суммарно по всем показателям рисков в долях единицы: почти возможные – $0,9 < P < 1,0$; весьма вероятные – $0,6 < P \leq 0,9$; вероятные – $0,4 < P \leq 0,6$; маловероятные – $0,1 < P \leq 0,4$; слабо вероятные – $0,00 < P \leq 0,1$; каждой классификационной группе присваивалась своя сумма баллов, ранжированная по значениям от 1 до 5 (табл. 1). В классифицируемую группу почти возможных рисков в модели дистрибуции (Х) были определены: риски групп №5 и №6; как маловероятные – риски групп №1 и №4; как слабо вероятные – риски групп №2 и №3. В национальной модели дистрибуции (У) в группу почти возможных рисков отнесены риски группы №5; весьма вероятных – риски группы №6; вероятных – риски группы №1; маловероятных – риски группы №4 и №3; слабо вероятных – риски группы №2.

Таблица 1. Классификация рисков по вероятности возникновения

Модель мультирегиональной фармацевтической дистрибуции				
Классификация рисков по вероятности возникновения	Вид рисков по группам	Вероятность возникновения в баллах	Вероятность возникновения в долях единицы	Качественный подход
Почти возможные	Риски группы №5	5	0,91	Данные события, как ожидается, произойдут
	Риски группы №6	5	0,99	
Маловероятные	Риски группы №4	2	0,34	Редкие события, которые, как известно, уже происходили
	Риски группы №1	2	0,27	
Слабо вероятные	Риски группы №2	1	0,05	Событие может произойти в исключительных случаях
	Риски группы №3	1	0,07	
Модель федеральной фармацевтической дистрибуции				
Почти возможные	Риски группы №5	5	0,99	Данные события, как ожидается, произойдут
Весьма вероятные	Риски группы №6	4	0,89	Данные события происходят в большинстве случаев
Вероятные	Риски группы №1	3	0,47	Данные события могут происходить время от времени
Маловероятные	Риски группы №4	2	0,31	Редкие события, которые, как известно, уже происходили
	Риски группы №3	2	0,14	
Слабо вероятные	Риски группы №2	1	0,09	Событие может произойти в исключительных случаях

Последствиями рисков группы №1 являются – финансовые издержки, связанные с невозможностью участия в выбранном тендере, невыгодными условиями сотрудничества партнера, чрезмерном «падении» при непосредственном проведении закупки на ЭТП; группы №2 – невозможность участия в закупках вида электронного аукциона (ЭА) при наличии в аукционной документации обязательств по обеспечению заявки и/или контракта; группы №3 – отклонение

заказчиком заявки поставщика на участие в закупке и неприема заявления участника в ФАС; группы №4 – получение претензионных требований вследствие непоставки и/или несвоевременной поставки ЛП, экономические издержки, связанные с необходимостью уплаты неустоек заказчику, занесение дистрибьютера в реестр недобросовестных поставщиков; группы №5 – финансовые потери, связанные с необходимостью замены ЛС, вследствие нарушения температурного режима хранения и несоответствия ЛП необходимым параметрам качества, несение административной или иных форм ответственности, предусмотренных законодательством за нарушение лицензионных требований при осуществлении фармацевтической деятельности; группы №6 – экономические издержки, связанные с невыполнением условий для получения премии поставщика-партнера, недополучение предполагаемой экономической выгоды от приобретения ЛП, финансовые затраты уничтожения невостребованных ЛС.

Для анализа последствий данных рисков по степени тяжести нами была сформирована и опрошена группа экспертов из 10 человек, имеющих высшее фармацевтическое образование, стаж работы не менее 5 лет в крупных дистрибьютерских компаниях, тендерных отделах продаж компаний-производителей ЛП, региональной службе по надзору в сфере здравоохранения. Тяжесть возможных последствий оценивалась членами экспертной группы на основании составленного нами чек-листа (табл. 2), на предмет принадлежности к одной из шести категорий тяжести рисков: 0 – «нулевой риск» – данный риск не несет никаких последствий; 1 – «незначительный риск» – последствия данного риска минимальны, не влияющие на бизнес-процессы дистрибьютерской компании в целом; 2 – «значительный риск» – последствия данного риска снижают уровень потенциальной доходности компании, но не влияют на текущие экономические показатели деятельности; 3 – «существенный риск» – уровень потерь как последствия данного риска влияют на экономические показатели деятельности компании, но не превышают уровень ее доходности; 4 – «критический риск» – уровень потерь как последствия данного риска влияют на экономические показатели деятельности компании и превышают уровень ее доходности; 5 – «катастрофический риск» – последствия данного риска катастрофичны, несущие угрозу существования компании в целом.

Таблица 2. Чек-лист опроса экспертной группы для определения тяжести последствий исследуемых групп

Этап закупки	№ индикационной группы риска	Последствия риска	Оценка последствий в баллах						Средний балл
			0	1	2	3	4	5	
Участие в конкурсном отборе	№1	Невозможность участия в тендере из-за неполучения коммерческого предложения партнера							
		Экономические издержки, связанные с недополучением предполагаемой выгоды в результате проведенной закупки							
	№2	Невозможность участия в ЭА ввиду чрезмерного размера обязательств по обеспечению заявок на участие и контрактов							
Заклучение и исполнение контрактов	№3	Отклонение заявки участника закупки							
	№4	Оплата штрафов/неустоек за ненадлежащее исполнение условий контракта							
		Занесение организации в реестр недобросовестных поставщиков							
	№5	Потеря потребительских свойств ЛП вследствие нарушений температурного режима хранения							
		Нарушение организацией лицензионных требований при осуществлении фармацевтической деятельности							
	№6	Неполучение премии от поставщика-партнера							
		Экономические издержки, связанные с невостребованностью закупаемых ЛП и расходами на их дальнейшее уничтожение							

Для получения обобщенной оценки экспертов нами был использован метод вычисления среднего значения (формула 1) [5]:

(1)

$$T = \sum_{i=1}^m t_i / m,$$

где t_i – среднее значение баллов оценки тяжести последствий рисков, выставленное по одной индикационной группе риска i -м экспертом; m – число экспертов, участвующих в экспертизе.

На основании полученных данных в категорию по тяжести последствий «незначительный риск» была отнесена индикационная группа №2, «значительный риск» – индикационная группа №3, «существенный риск» – группа риска №1; «критический риск» – индикационная группа №6; «катастрофический риск» индикационные группы №4 и №5. Нами была составлена матрица рисков для каждой из рассматриваемых моделей фармацевтической дистрибуции (табл. 3).

Таблица 3. Матрица рисков федеральной и мультирегиональной моделей фармацевтической дистрибуции

Матрица рисков федеральной модели фармацевтической дистрибуции					
Тяжесть последствий	Незначительная (1 балл)	Значительная (2 балла)	Существенная (3 балла)	Критическая (4 балла)	Катастрофическая (5 баллов)
Вероятность возникновения					
Слабовероятные (1 балл)	Очень низкий (риск группы №2) – 2 балла				
Маловероятные (2 балла)		Низкий (риск группы №3) – 4 балла			Высокий (риски группы №4) – 7 баллов
Вероятные (3 балла)			Средний (риск группы №1) – 6 баллов		
Весьма вероятные (4 балла)				Очень высокий (риск группы №6) – 8 баллов	
Почти возможные (5 баллов)					Очень высокий (риски группы №5) – 10 баллов
Матрица рисков мультирегиональной модели фармацевтической дистрибуции					
Тяжесть последствий	Незначительная (1 балл)	Значительная (2 балла)	Существенная (3 балла)	Критическая (4 балла)	Катастрофическая (5 баллов)
Вероятность возникновения					
Слабовероятные (1 балл)	Очень низкий (риски группы №2) – 2 балла	Низкий (риски группы №3) – 3 балла			
Маловероятные (2 балла)			Средний (риск группы №1) – 5 баллов		Высокий (риски группы №4) – 7 баллов
Вероятные (3 балла)					
Весьма вероятные (4 балла)					
Почти возможные (5 баллов)				Очень высокий (риск группы №6) – 9 баллов	Очень высокий (риски группы №5) – 10 баллов

На основании проведенного анализа для обеих рассматриваемых моделей фармацевтической дистрибуции в категорию наиболее высокого риска были отнесены: индикационная группа риска №6: риск отклонения ЛП заказчиком при приемочном контроле, риск списания ЛП, риск досрочного расторжения контракта; индикационная группа рисков №5: затягивание сроков поставки ЛС по заявке, риск утери и/или порчи товара во время получения ЛП от поставщика-партнера, отключения холодильного оборудования вследствие аварийных перерывов электроснабжения, несоответствие температурных режимов хранения ЛС, квалификация персонала и уполномоченного лица. В категорию высокого риска были отнесены риски группы №4: ускорение сроков исполнения заявок заказчика, временное отсутствие ЛП в наличии у

производителя, отсутствие средств для закупки ЛС, отягощение исполнения контракта дополнительными условиями; средней – группа рисков №1: неполучение предложения партнера и/или получение невыгодных условий сотрудничества, недополучения предполагаемой выгоды в ходе проведения закупки; низкой – группа рисков №3: риск получения отказа при рассмотрении заявления в ФАС; очень низкой – группа рисков №2: риск высоких возвратных расходов.

Заключение

В результате исследования были определены основные бизнес-процессы и группы рисков для фармацевтической дистрибуции при участии в государственных тендерах на поставку ЛС, установлены основные группы рисков на каждом из этапов: на этапе участия в конкурсном отборе (риски группы №1) – непредоставление предложения партнера и/или получение невыгодных условий сотрудничества, недополучения предполагаемой выгоды в ходе проведения закупки; к группе рисков №2 – риск высоких возвратных расходов-затрат на обеспечение заявок и контрактов; в группе рисков №3 – получение отказа при рассмотрении заявления в ФАС. На этапе заключения и исполнения контрактов определены следующие риски группы №4: ускорение сроков исполнения заявок заказчика, временное отсутствие ЛП в наличии у производителя, отсутствие средств для закупки ЛС, отягощение исполнения контракта дополнительными условиями; группа рисков №5: затягивание сроков поставки ЛС по заявке, риск утери и/или порчи товара во время получения ЛП от поставщика-партнера, отключения холодильного оборудования вследствие аварийных перерывов электроснабжения, несоответствие температурных режимов хранения ЛС, квалификация персонала и уполномоченного лица; к группе рисков группы №6 были отнесены следующие риски: риск отклонения ЛП заказчиком при приемочном контроле, риск списания ЛП, риск досрочного расторжения контракта.

Как наиболее вероятные риски были определены риски групп №5 и №6; наименее вероятные – риски групп №2 и №3; наиболее тяжелые по последствиям – индикационные группы рисков №4 и №5, наименее – индикационная группа №2. В категорию наиболее высокого риска была отнесена индикационная группа рисков №6; очень низкого – группа рисков №2.

Литература (references)

1. ГОСТ Р 57189–2016/ISO/TS 9002:2016. Системы менеджмента качества по применению ИСО9001:2015. – М. : Стандартиформ, 2016. – 39 с. [GOST R 57189–2016/ISO/TS 9002:2016. *Sistemy menedzhmenta kachestva po primeneniju ISO9001:2015*. – М.: Standartinform, 2016. – 39 p. (in Russian)]
2. Информационно-аналитическая система Rusprofile. URL: <https://www.rusprofile.ru> [Informacionno-analiticheskaja sistema Rusprofile URL: <https://www.rusprofile.ru> (in Russian)]
3. Компания «Джон Сноу, Инкорпорейтед» Пособие для менеджеров по управлению цепями поставок. Практическое руководство по управлению изделиями медицинского назначения // Компания «Джон Сноу, Инкорпорейтед». 1-е изд. – Арлингтон, Вирджиния: Компания «Джон Сноу, Инкорпорейтед», 2020. — 217 с. [Kompanija «Dzhon Snou, Inkorporejted». 1-e izd. – Arlington, Virdzhinija: Kompanija «Dzhon Snou, Inkorporejted», 2020. — 217 p. (in Russian)]
4. Официальный сайт Единой информационной системы в сфере закупок. — URL: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> [Oficial'nyj sajт Edinoj informacionnoj sistemy v sfere zakupok – URL: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> (in Russian)]
5. Пазюк К.Т. Теория риска и моделирование рискованных решений // Издательство Тихоокеанского университета. 1-е изд. – Хабаровск: 2017. – 116 с. [Pazjuk K.T. *Teorija riska i modelirovanie riskovyh reshenij. Izdatel'stvo Tihookeanskogo universiteta*. 1-e izd. – Habarovsk: 2017. — 116 p. (in Russian)]
6. Постановление Правительства РФ от 31 июля 2017 г. № 907 «О внесении изменений в Положение о федеральном государственном надзоре в сфере обращения лекарственных средств» // Информационно-правовой портал Гарант. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71635822/> [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 31 ijulja 2017 g. № 907 “O vnesenii izmenenij v Polozhenie o federal'nom gosudarstvennom nadzore v sfere obrashhenija lekarstvennyh sredstv”. Informacionno-pravovoj portal Garant. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71635822/> (in Russian)]
7. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 9 ноября 2017 г. №9438 «Об утверждении форм проверочных листов (списков контрольных вопросов), используемых Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и ее территориальными органами при проведении плановых проверок при осуществлении федерального государственного надзора в сфере обращения

- лекарственных средств» // Информационно-правовой портал Гарант. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71715338/> [Prikaz Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zdravooohranenija ot 9 nojabrja 2017 g. № 9438 "Ob utverzhdenii form proverochnyh listov (spiskov kontrol'nyh voprosov), ispol'zuemyh Federal'noj sluzhboj po nadzoru v sfere zdravooohranenija i ee territorial'nyh organami pri provedenii planovyh proverok pri osushhestvlenii federal'nogo gosudarstvennogo nadzora v sfere obrashhenija lekarstvennyh sredstv". Informacionno-pravovoj portal Garant. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71715338/> (in Russian)]
8. Родионова А.Ю. Особенности дистрибуции фармацевтической продукции в России // Экономика и бизнес: теория и практика. – 2021. – №4(74). – С. 100-114. [Rodionova A.Ju. *Jekonomika i biznes: teorija i praktika*. Economics and Business: theory and practice. – 2021. – N4(74) . – P. 100-114. (in Russian)]
9. Федеральный регистр медицинских организаций// *Официальный сайт Министерства здравоохранения РФ*. URL: <https://frmo.minzdrav.gov.ru/> [Federal'nyj registr medicinskih organizacij// *Oficial'nyj sajt Ministerstva zdravooohranenija RF*. URL: <https://frmo.minzdrav.gov.ru/> (in Russian)]
10. Федеральный регистр медицинских работников// *Официальный сайт Министерства здравоохранения РФ*. URL: <https://lkmr.egisz.rosminzdrav.ru/main-page/unauthorised> [Federal'nyj registr medicinskih rabotnikov. *Oficial'nyj sajt Ministerstva zdravooohranenija RF*. URL: <https://lkmr.egisz.rosminzdrav.ru/main-page/unauthorised> (in Russian)]

Информация об авторах

Ганичева Людмила Михайловна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lmganicheva55@mail.ru

Шаталова Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: shov_med@mail.ru

Ветютнева Наталия Александровна – доктор фармацевтических наук., профессор, профессор кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vetnal@rambler.ru

Борискина Мария Александровна – соискатель кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: maria_boriskina@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

УДК 371.31

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.33 EDN: SYWMJD

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ОБУЧЕНИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ОТДЕЛА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА В СОВРЕМЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ© **Лихачева М.А.***Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 14**Резюме*

Цель. Рассмотреть основные аспекты обучения специалистов отдела обеспечения качества в современных фармацевтических организациях.

Методика. Сбор и анализ результатов научных исследований отечественных авторов по соответствующей проблеме, анализ практического опыта современных фармацевтических компаний.

Результаты. Рассмотрены основные принципы обучения специалистов Отдела обеспечения качества такие как: повышение квалификации, вебинары, самообучение. Выделены основные преимущества и недостатки данных методов.

Заключение. Детальный анализ исследуемой темы показал, что в современных реалиях наиболее популярными методами обучения сотрудников Отдела обеспечения качества в фармацевтических компаниях являются: повышения квалификации, вебинары, тренинги и самообучение, так как они позволяют в достаточно короткие сроки обучить сотрудников необходимым знаниям и навыкам без длительного отрыва от рабочего процесса.

Ключевые слова: обучение, повышение квалификации, внешнее обучение, внутреннее обучение, вебинар

THE BASIC PRINCIPLES OF TRAINING SPECIALISTS OF THE QUALITY ASSURANCE DEPARTMENT IN MODERN PHARMACEUTICAL ORGANIZATIONS

Likhacheva M.A.

*Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14, Prof. Popova St. 197376, Petersburg, Russia**Abstract*

Objective. To consider the main aspects of training specialists of the quality assurance department in modern pharmaceutical organizations.

Methods. Collection and analysis of the results of scientific research by domestic authors on the relevant issue, analysis of the practical experience of modern pharmaceutical companies.

Results. The basic principles of training specialists of the Quality Assurance Department are considered, such as: professional development, webinars, self-study. The main advantages and disadvantages of these methods are highlighted.

Conclusion. A detailed analysis of the topic under study showed that in modern realities, the most popular methods of training employees of the Quality Assurance Department in pharmaceutical companies are: advanced training, webinars, trainings and self-study, as they allow employees to train the necessary knowledge and skills in a fairly short time without long separation from the workflow.

Keywords: training, advanced training, external training, internal training, webinar

Введение

Обеспечение качества лекарственных средств (ЛС) относится к мировым проблемам. Этим вопросом активно занимаются регуляторные органы различных государств и профессиональные общественные организации, поскольку для полноценного функционирования лекарственного обеспечения необходима доступность ЛС гарантированного качества. Обеспечение качества ЛС –

главная задача руководства фармацевтического предприятия, и она требует участия и ответственности персонала различных подразделений производителя ЛС на всех ее уровнях, а также поставщиков исходного сырья, упаковочных материалов и дистрибьюторов [12, 15].

Важную роль в обеспечении качества ЛС играет отдел обеспечения качества, состоящий, как правило, из: директора по качеству, одного или нескольких уполномоченных лиц, сотрудников отдела обеспечения качества и отдела контроля качества.

Перед сотрудниками отдела обеспечения качества стоит ряд важных задач, для реализации которых необходимо не только обладать глубокими знаниями и практическими навыками в профессиональной сфере, но и уметь быстро актуализировать и внедрять в практику новые требования регуляторных органов [19]. Среди основных требований, предъявляемых работодателями к данным специалистам, можно выделить следующие: образование высшее (фармацевтическое, медицинское, химическое, химико-технологическое, биологическое); знание правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 №77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»); знание требований GMP; опыт участия в управлении процессами: контроль качества, контроль изменений, анализ и управление рисками для качества, обзоры качества продукции, выпуск продукции в обращение, управление отклонениями (CAPA), контроль трендов; свободное владение Microsoft Office и т.д. [9].

Актуальность изучения основных принципов обучения специалистов отдела обеспечения качества в современных фармацевтических организациях обусловлена стремительным развитием фармацевтической отрасли и ужесточением требований к качеству фармацевтической продукции. В условиях глобализации и интеграции технологий, знание актуальных методов и стандартов контроля качества становится не только необходимостью, но и залогом конкурентоспособности фармацевтических компаний.

Цель работы – рассмотреть основные аспекты обучения специалистов отдела обеспечения качества в современных фармацевтических организациях.

Методы обучения специалистов Отдела обеспечения качества

В современном мире ключевым ресурсом любой организации является ее персонал, обеспечивающий предприятию динамичное развитие, эффективность и конкурентоспособность. Но в современных условиях, быстро развивающихся как технически, так и технологически, потенциал человеческого капитала имеет свою степень изнашиваемости – квалификация обесценивается примерно на 50% за 5-8 лет рабочего стажа. В целях предотвращения экономического упадка, деградации, а в худшем случае и прекращения существования, предприятия обязаны постоянно поддерживать и развивать квалификацию своих сотрудников. Для осуществления данной задачи необходимо внедрение постоянной системы обучения персонала как внутренней, так и внешней [1, 11, 21].

При разработке стратегии перевода организации на обучающуюся форму управления необходимо принять во внимание внешнюю конкурентную среду. М.Ю. Портер считал, что в основе разработки стратегии лежит адаптация компании к конкурентной среде. Подобное утверждение одинаково справедливо для предприятий с разными формами управления [24].

Разработка стратегии организации должна включать следующий план действий: позиционирование компании таким образом, чтобы её возможности обеспечивали надёжную защиту от влияния конкуренции; влияние на расстановку сил посредством стратегических манёвров, способных улучшить позиционирование компании на рынке; прогноз изменения факторов, определяющих силы конкуренции, и своевременное реагирование на них с целью извлечения преимуществ за счет выбора стратегии, наиболее соответствующей новому конкурентному бизнесу, опередив при этом противников, еще не распознавших наметившихся изменений» [2, 5, 7].

Для достижения указанных задач в настоящее время происходит череда изменений, нацеленных на оптимизацию работы фармацевтического персонала, проведение штатных мероприятий, а также преобразование правовой системы, регулирующей кадровую деятельность фармацевтических организаций. Формируется и множество подходов к применению тех или иных методов управления. При этом если одни свойственны к использованию в управлении организациями любой сферы, то другие могут быть применены только в управлении фармацевтических организаций.

Для управления сотрудниками фармацевтических организаций применяются, новые формы, которые характеризуются наличием эффективного лидера, поскольку именно от контроля и метода руководства зависит большинство других факторов [3, 6].

В «Решении ЕАЭС № 77» прописано, что надлежащее производство лекарственных средств зависит от персонала. Поэтому на предприятии должно быть достаточное количество квалифицированного персонала для решения всех задач, относящихся к сфере ответственности производителя [18].

Каждый сотрудник должен понимать индивидуальную ответственность, которая должна быть документально оформлена. Весь персонал должен знать принципы надлежащей производственной практики, касающиеся его деятельности, а также пройти первичное и последующее обучение в соответствии с его обязанностями, включая инструктаж по выполнению гигиенических требований [4].

Обучение специалистов Отдела обеспечения качества базируется на множестве методов. Условно всё обучение данных специалистов можно разделить на две большие группы (внутреннее и внешнее обучение) [13]. Как правило, внешнее обучение подразумевает привлечение сторонних специалистов для обучения сотрудников компании. Среди наиболее популярных методов внешнего обучения следует выделить:

Повышение квалификации – это актуализация профессиональных компетенций (знаний и навыков) сотрудника в определенной профессиональной отрасли. В настоящее время многие профильные учебные заведения помимо реализации основных образовательных программ имеют в своём распоряжении собственные центры повышения квалификации и кафедры дополнительного профессионального образования с обширным набором программ для специалистов фармацевтической отрасли (Например ЦПКС на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)). Подобные программы как правило включают в себя изучение: нормативной документации и международных стандартов качества, подходов к построению системы обеспечения качества продукции, управление качеством (корректирующие, регулирующие, предупреждающие действия и т.д.

Программы для специалистов отдела обеспечения качества составлены таким образом, чтобы удовлетворить потребности и работодателей, и отрасли в целом.

Преимущества повышения квалификации: 1) Мотивация персонала. Перспектива обучения и повышения квалификации привлекает хороших специалистов. Текучесть кадров снижается, поскольку должным образом подготовленные сотрудники получают больше удовлетворения от работы, так как могут полно себя реализовать, а их усилия получают признание руководства [22]. 2) Качество продукции и услуг. Повышение квалификации персонала, особенно неформальных лидеров команд позволяет более полно удовлетворять потребности потребителей за счёт повышения качества производимой продукции. 3) Выявление потенциальных руководителей и управленческого персонала. В процессе повышения квалификации появляется возможность проявить себя сотрудникам с потенциальными способностями к руководству и менеджменту, в связи с чем можно строить долгосрочные планы на будущее в масштабах всей организации. 4) Способность организации эффективно реагировать на меняющиеся условия внешней среды.

Прошедший повышение квалификации персонал расширяет возможности реагирования на меняющиеся требования потребителей.

Недостатки повышения квалификации: 1) Более высокая стоимость услуг. Увеличенные транспортные и временные издержки на выезд специалистов учебно-методического центра к заказчику повышает цену на обучение. 2) Незначительное снижение эффективности сотрудников. Выход – увеличение рабочего дня или перераспределение отдельных полномочий между "свободными" работниками компании. 3) Сложность формирования группы (актуально для небольших фармацевтических компаний) [8, 14, 20].

Вебинары, онлайн курсы и тренинги одни из наиболее популярных методов внешнего обучения специалистов фармацевтических компаний. Их популярность обусловлена тем, что позволяет сотрудникам, проходящим обучение, не выпадать из рабочего процесса на долгое время и максимально быстро внедрять полученные знания в рабочую практику. Многие фармацевтические компании активно используют вебинары для актуализации знаний и обучения специалистов Отдела обеспечения качества (Например, вебинары учебных центров «ВИАЛЕК», GxP, Фармстратегия и др.).

Преимущества вебинаров, онлайн курсов и тренингов: 1) Не происходит длительного отрыва персонала от работы так как при данном виде обучения не требуется посещать учебные центры, а обучение может происходить прямо на рабочем месте; 2) В учебных центрах работают профессионалы. Они способны в кратчайшие сроки обучить сотрудников, как выполнять ту или иную операцию; 3) Онлайн образовательные услуги предоставляют самые разные компании. Можно легко выбрать подходящий вариант обучения; 4) Специалисты учебных центров знают методики преподавания и способны более эффективно преподносить учебный материал; 5) Учебные лекции и практические материалы составлены специалистами, что с большей вероятностью гарантирует положительный результат обучения; 6) Нередко организаторы онлайн обучения предоставляют заказчикам материалы по обучению, которые можно использовать в дальнейшем для составления собственных внутренних программ обучения или актуализации знаний персонала.

Недостатки вебинаров, онлайн курсов и тренингов: 1) Учебные центры, как правило, не ориентируются на потребности каждой конкретной компании; 2) Стоимость онлайн обучения может быть достаточно высокой и не уступать офлайн формату обучения; 3) Сложность выбора подходящего учебного заведения и программы обучения.

Внутренне обучение специалистов Отдела обеспечения качества проводится за счет внутренних ресурсов компании и включает в себя как правило: семинары, инструктажи, тренинги и самообучение.

Примером самообучения может служить самостоятельное изучение сотрудником организации нормативных документов или ознакомление с изменениями в нормативной документации. В качестве примера инструктажа можно привести инструктаж по охране труда на рабочем месте.

Преимущества внутреннего обучения: 1) Организация внутреннего обучения не требует значительных финансовых вложений от руководства компании; 2) При составлении лекций и практических заданий учитывается специфика работы компании, её стратегия на разные периоды времени; 3) Внутренний специалист по обучению может за короткое время подготовить нужное количество сотрудников.

Недостатки внутреннего обучения: 1) У руководителя не всегда есть гарантии, что процесс обучения проводится на должном уровне. Ему нужно самому проверять программы обучения; 2) Если специалист по обучению будет день за днем проводить тренинги на одну тему, он может эмоционально выгореть; 3) Специалисту по проведению внутреннего обучения необходимо самому регулярно посещать специальные курсы, чтобы иметь нужные компетенции; 4) Специалист компании может передать сотрудникам только те знания, которыми располагает сам [16].

Обучение Уполномоченных лиц производителей ЛП

По мере развития правил Надлежащей производственной практики (GMP) возник институт «Qualified person». На русский язык этот термин переводится как «Уполномоченное Лицо». Сегодня наличие на фармацевтическом производстве Уполномоченного лица является неотъемлемой частью лицензирования производства лекарственных средств наряду с наличием помещений, зданий, сооружений и иных объектов, технических средств, оборудования, нормативной документации и т.д. [10, 23].

Уполномоченное лицо относится к ключевому руководящему персоналу. Уполномоченное лицо производителя лекарственных средств на территории РФ является его работником, аттестованный в установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти порядке, а также имеющий соответствующее образование и необходимый стаж работы. Уполномоченное лицо должно гарантировать, что каждая серия произведена и проверена в соответствии с действующими нормативными требованиями к производству лекарственных средств и в соответствии с материалами регистрационного досье. Это подтверждается документально перед выпуском каждой серии лекарственного средства в гражданский оборот. Уполномоченное лицо гарантирует, что все необходимые процедуры при производстве выполнены и каждая серия лекарственного средства соответствует заявленным требованиям к качеству.

Уполномоченное лицо является своего рода аудитором всех аспектов качества производства лекарственных средств и имеет следующие обязанности: 1) выдает разрешение на реализацию и выпуск в обращение каждой серии готовой продукции (то есть, подтверждает, что продукция произведена и испытана с соблюдением всех требований действующего законодательства, нормативной документации и материалов регистрационного досье); 2) подтверждает, что каждая импортируемая серия лекарственного средства подвергнута всем испытаниям и проверкам в соответствии с материалами регистрационного досье; 3) документально подтверждает, что

процесс производства проведен в соответствии с правилами GMP; 4) перед выдачей каждого разрешения на выпуск удостоверяет, что каждая серия продукции произведена и/или испытана (проверена) в соответствии с требованиями, установленными при государственной регистрации.

Требования к Уполномоченным лицам четко прописаны в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №73 «О Порядке аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств».

Аттестуемое уполномоченное лицо должно иметь не менее 3 лет трудового стажа в области производства, или обеспечения качества, или контроля качества лекарственных средств и законченное высшее образование в одной из следующих областей: химическая; химико-технологическая; химико-фармацевтическая; биологическая; биотехнологическая; микробиологическая; фармацевтическая; медицинская; ветеринарная.

Аттестуемое уполномоченное лицо (за исключением уполномоченных лиц для производства медицинских газов и радиофармацевтических препаратов) при получении высшего или дополнительного образования должно пройти обучение по следующим дисциплинам: прикладная (медицинская и биологическая) физика; общая и неорганическая химия; органическая химия; аналитическая химия; фармацевтическая химия (включая анализ лекарственных средств); биологическая химия; физиология; микробиология; фармакология; фармацевтическая технология; токсикология (токсикологическая химия); фармакогнозия. Для исполнения данного решения на базе многих профильных высших учебных заведений разрабатываются дополнительные профессиональные программы по указанным дисциплинам.

Процедура аттестации включает в себя проверку соответствия образования, обучения и стажа работы аттестуемого уполномоченного лица требованиям, установленным в Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №73 «О Порядке аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств» и правилам надлежащей производственной практики Союза. По результатам указанной проверки уполномоченным органом принимается решение об аттестации уполномоченного лица (с указанием видов деятельности по производству лекарственных средств в соответствии с правилами надлежащей производственной практики Союза, на осуществление которых аттестовано уполномоченное лицо). Решение уполномоченного органа об аттестации уполномоченного лица подтверждает, что уполномоченное лицо отвечает требованиям, установленным действующими регламентирующими документами [17].

Заключение

От знаний, умений и навыков персонала отдела обеспечения качества, как и от всего персонала фармацевтических компаний зависит качество выпускаемой фармацевтической продукции, а, следовательно, и успешность всего бизнеса. Важно уделять внимание обучению и развитию персонала, как одним из ключевых систем по достижению поставленных целей организации. Детальный анализ исследуемой темы показал, что в современных реалиях наиболее популярными методами обучения сотрудников отдела обеспечения качества в фармацевтических компаниях являются: повышения квалификации, вебинары, тренинги и самообучение, так как они позволяют в достаточно короткие сроки обучить сотрудников необходимым знаниям и навыкам без длительного отрыва от рабочего процесса.

Литература (references)

1. Авдеев В.В. Управление персоналом: технология формирования команды. - Москва: Финансы и статистика, 2021. - 544 с. [Avdeev V. V. *Upravlenie personalom: tekhnologiya formirovaniya komandy.* - Moskva: Finansy i statistika. Moscow: Finance and Statistics. - 2021. - 544 p. (in Russian)]
2. Анисимова А.С. Построение системы обучения как части общей стратегии управления персоналом // Молодой ученый. - 2020. - №3(293). - С. 315-317. [Anisimova A.S. *Molodoy uchenyi.* Young scientist. - 2020. - N3(293). - P. 315-317. (in Russian)]
3. Бovyкина Н.А., Герасимова А.В., Коноплева Н.А. Совершенствование системы обучения персонала организации // Экономический вектор. - 2023. - №1(32). - С. 50-60. [Bovykina N.A., Gerasimova A.V., Konopleva N.A. *Ekonomicheskij vector.* The economic vector. - 2023. - V.32, N1. - P. 50-60. (in Russian)]

4. Буденкова Е.А., Литвинова Т.М. Анализ зарубежного опыта подготовки кадров для фармацевтической отрасли в Евросоюзе // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2020. – №7. – С. 79-83. [Budenkova E.A., Litvinova T.M. *Remedium. Zhurnal o rossiiskom rynke lekarstv i meditsinskoj tekhnike*. Magazine about the Russian market of medicines and medical equipment. – 2020. – N7. – P. 79-83. (in Russian)]
5. Бычкова Н.А. Обучение персонала как залог успеха организации // Молодой ученый. – 2019. – №43. – С. 203-205. [Bychkova N.A. *Molodoi uchenyi*. Young scientist. – 2019. – N43. – P. 203-205. (in Russian)]
6. Валишин Е.Н., Камнева Е.В. и др. под ред. М.В. Полевой. Управление персоналом организации: Учебник и практикум для бакалавриата и магистратуры. – Москва: Прометей, 2021. – 330с. [Valishin E.N., Kamneva E.V. i dr. pod red. M.V. Polevoi. *Upravlenie personalom organizatsii: Uchebnik i praktikum dlya bakalavriata i magistratury*. – Moscow: Prometei, 2021. – 330 p. (in Russian)]
7. Гарфетдинов Р.А., Ильин С.В. Обучение как эффективное направление профессионального развития персонала современной организации // Вестник науки. – 2019. – №1. – С. 117-120. [Garfetdinov R. A., Il'in S. V. *Vestnik nauki*. Bulletin of Science. – 2019. – N1. – P. 117-120. (in Russian)]
8. Иванченко Л.С. Инновационные методы обучения персонала // Телескоп: журнал социологических и маркетинговых исследований. – 2021. – №1. – С. 160-163. [Ivanchenko L.S. *Teleskop: zhurnal sotsiologicheskikh i marketingovykh issledovaniy*. Telescope: Journal of Sociological and Marketing Research. – 2021. – N1. – P. 160-163. (in Russian)]
9. Кимадзе М.И., Кондратов С.Ю. Особенности управления кадрами в фармацевтических компаниях // Экономика строительства. – 2022. – №11. – С. 23-29. [Kimadze M. I., Kondratov S. Yu. *Ekonomika stroitel'stva*. The economics of construction. – 2022. – N11. – P. 23-29. (in Russian)]
10. Кожанова К.К., Дуйсен Д.О. Сравнительный анализ стандартов GMP и ISO и их внедрения // Universum: медицина и фармакология. – 2021. – №6. [Kozhanova K.K., Duisen D.O. *Universum: meditsina i farmakologiya*. Universum: medicine and pharmacology. – 2021. – N6. (in Russian)]
11. Кузьменко О.Р., Горностаева Ж.В. Система обучения персонала: цели, задачи, принципы // Мировая наука. – 2020. – №1. – С. 125-129. [Kuz'menko O.R., Gornostaeva Zh.V. *Mirovaya nauka*. World of Sciences. – 2020. – N46. – P. 125-129. (in Russian)]
12. Мальцев Е.А., Колесников А.С., Филина И.А. Актуальные вопросы системы менеджмента качества в фармацевтическом производстве // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2023. – №6. – С. 48-53. [Mal'tsev E.A., Kolesnikov A.S., Filina I.A. *Mediko-farmatsevticheskii zhurnal «Pul's»*. Medical and pharmaceutical journal "Pulse". – 2023. – N6. – P. 48-53. (in Russian)]
13. Маслова В.М. Управление персоналом. – Москва: Юрайт, 2020. – 431 с. [Maslova, V. M. *Upravlenie personalom*. – Moscow: Yurait, 2020. – 431 p. (in Russian)]
14. Никитина В.О. Методики обучения персонала в организациях // Наука об образовании. – 2021. – №1. – С. 1-6. [Nikitina V. O. *Nauka ob obrazovanii*. The science of education. – 2021. – N1. – P. 1-6. (in Russian)]
15. Приказ Минпромторга России от 14 июня 2013 года № 916. «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» [Priказ Minpromtorga Rossii ot 14 iynya 2013 № 916. «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchei proizvodstvennoi praktiki» (in Russian)]
16. Приходченко Е.И., Терещенко К.А. Обзор и классификация методов обучения персонала в условиях управления различными типами предприятий // Экономика и социум. – 2023. – №6. – С. 948-954. [Prikhodchenko E.I., Tereshchenko K.A. *Ekonomika i sotsium*. Economy and society. – 2023. – N6. – P. 948-954. (in Russian)]
17. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 73 «О Порядке аттестации уполномоченных лиц производителей лекарственных средств» [Reshenie Soveta Evraziiskoi ekonomicheskoi komissii ot 03.11.2016 № 73 «O Poryadke attestatsii upolnomochennykh lits proizvoditelei lekarstvennykh sredstv». (in Russian)]
18. Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 77 "Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза" [Reshenie Soveta EEK ot 03.11.2016 № 77 "Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchei proizvodstvennoi praktiki Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza" (in Russian)]
19. Смирнов В.А., Горячкин В.В., Шестаков В.Н., Абрамович Р.А. Проблемы управления производственным персоналом при внедрении фармацевтической системы качества // Ремедиум. – 2019. – №4. – С. 51-55. [Smirnov V.A., Goryachkin V.V., Shestakov V.N., Abramovich R.A. *Remedium*. Remedium. – 2019. – N4. – P. 51-55. (in Russian)]
20. Смирнов В.А., Горячкин В.В., Шестаков В.Н., Абрамович Р.А. Развитие систем переподготовки кадров при внедрении фармацевтической системы качества на предприятиях производства лекарственных средств стран ЕАЭС // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т.10, №1. – С. 130-135. [Smirnov V.A., Goryachkin V.V., Shestakov V.N., Abramovich R.A. *Razrabotka i registratsiya*

- lekarstvennykh sredstv*. Development and registration of medicines. – 2021. – V.10, N1. – P.130-135. (in Russian)]
21. Соколовская М.В., Буянкина Р.Г., Замиралова Е.В. Внутренний аудит: подготовка кадров, проведение, анализ эффективности // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – №4. – С. 62-66. [Sokolovskaya M.V., Buyankina R.G., Zamiralova E.V. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. Siberian Medical Review. – 2019. – N4. – P. 62-66. (in Russian)]
22. Столярова Е.А. Мотивация фармацевтического персонала // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2020. – №7. – С. 214. [Stolyarova E.A. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii*. Bulletin of medical Internet conferences. – 2020. – N7. – P. 214. (in Russian)]
23. Токтоналиева Н.У., Токтоналиев И.У. История и предпосылки внедрения стандартов надлежащей производственной практики в фармацевтическую промышленность // Бюллетень науки и практики. – 2020. – №9. – С. 183-192. [Toktonalieva N.U., Toktonaliev I.U. *Byulleten' nauki i praktiki*. Bulletin of Science and Practice. – 2020. – N9. – P. 183-192. (in Russian)]
24. Щелкунова С.А., Метлин С.В., Бокова М.С. Новые подходы к обучению персонала // Московский экономический журнал. – 2021. – №1. – С. 472-480. [Shchelkunova S.A., Metlin S.V., Bokova M.S. *Moskovskii ekonomicheskii zhurnal*. Moscow Economic Journal. – 2021. – N1. – P. 472-480. (in Russian)]

Информация об авторе

Лихачева Мария Александровна – магистрант факультета промышленной технологии лекарств ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: mariya.likhacheva@spcru.ru

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.02.2025

Принята к печати 20.03.2025

УДК 615.47:614.253

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.34 EDN: TTVNTV

РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ДЕЙСТВИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РАБОТНИКА АПТЕКИ ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ ПОСЕЩЕНИЯ ВРАЧА БОЛЬНЫМ© **Передерий Е.А., Кудимова А.С.***Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, Россия, 291045, Луганск, кв.50-летия Обороны Луганска, 1г**Резюме*

Цель. В данной работе будет рассмотрена проблема самолечения в нашей стране, его последствия, причины по которым люди прибегают к такому методу лечения, развенчивание мифов и страхов больных, роль аптек в данном случае и разработка алгоритма, с помощью которого провизоры и фармацевты аптеки смогут направить больного на консультацию к врачу. Проведение анкетирования фармацевтических работников с России и ЛНР. Предоставить пример алгоритма консультации при жалобах посетителей аптеки на высокое артериальное давление или запросе антигипертензивных препаратов.

Методика. Исследование проведено с использованием индивидуально разработанной анкеты для работников аптеки. Был проведён анализ научных публикаций, представленных в российских и зарубежных изданиях, доступных в библиотеке eLIBRARY, а также в открытых источниках Интернета. Использование текстового редактора Microsoft Word, а также программного средства MS Excel'.

Результаты. В результате исследования была получена статистика консультаций пациентов фармацевтическими работниками при симптомах. Требующих диагностики врача, страхи и мифы больных о получении медицинской помощи, алгоритм консультации при жалобах посетителей аптеки на высокое артериальное давление или запросе антигипертензивных препаратов.

Заключение. Была разработана схема действий фармацевтических работников при консультациях больных, требующих обращения в медицинское учреждение.

Ключевые слова: самолечение, артериальная гипертензия, безрецептурный отпуск, аптека, консультация

DEVELOPMENT OF AN ALGORITHM FOR THE ACTIONS OF A PHARMACEUTICAL PHARMACY EMPLOYEE, IF NECESSARY, TO VISIT A DOCTOR WITH A PATIENT

Perederiy E.A., Kudimova A.S.

*Saint Luka Lugansk State Medical University, 1g, Quarter 50-letiya Oborony Luganska, 291045, Lugansk, Russia**Abstract*

Objective. This paper will consider the problem of self-medication in our country, its consequences, the reasons why people resort to this method of treatment, debunking myths and fears of patients, the role of pharmacies in this case, and the development of an algorithm by which pharmacists and pharmacists will be able to refer a patient to a doctor. Conducting a survey of pharmaceutical workers from Russia and the LPR. Provide an example of a consultation algorithm for pharmacy visitors complaining about high blood pressure or requesting antihypertensive medications.

Methods. The research was conducted using an individually developed questionnaire for pharmacy workers. An analysis of scientific publications presented in Russian and foreign publications available in the eLIBRARY library, as well as in open Internet sources, was carried out. The text editor Microsoft Word, as well as the software MS Excel, were used.

Results. The study revealed statistics on consultations by pharmaceutical workers regarding diseases requiring diagnosis by a doctor, as well as the fears and myths of patients about receiving medical care.

Conclusion. A scheme of actions for pharmaceutical workers during consultations with patients requiring referral to a medical institution was developed.

Keywords: self-medication, arterial hypertension, over-the-counter dispensing, pharmacy, consultation

Введение

В данной работе будет рассмотрена проблема самолечения в нашей стране, его последствия, причины по которым люди прибегают к такому методу лечения, развенчивание мифов и страхов больных, роль аптек в данном случае и разработка алгоритма, с помощью которого провизоры и фармацевты аптеки смогут направить больного на консультацию к врачу. Проведение анкетирования фармацевтических работников с России и ЛНР. Предоставлен пример алгоритма консультации при жалобах посетителей аптеки на высокое артериальное давление или запросе антигипертензивных препаратов. Самолечение является самоиницированным действием человека, без предварительной консультации с медицинским специалистом. Многие люди в нашей стране часто используют такую практику. Но далеко не все знают, что это может привести к серьезным последствиям, усугубить ситуацию и усложнить в дальнейшем процесс лечения для врача.

Причины отказа от посещения врача: страх перед медицинскими учреждениями. Это может быть связано со многими факторами, к примеру, негативный опыт в прошлом, боязнь возникновения боли либо неприятных ощущений связанных с медицинскими процедурами. Особенно люди остерегаются молодых специалистов, ссылаясь на отсутствие опыта и дистанционного обучения во время эпидемии COVID-19. Многие люди доверяют провизорам больше, чем врачам и считают их более грамотными и опытными специалистами [10]; нехватка времени тоже довольно частая проблема для отказа посещения специалиста [2]. Если же человек имеет возможность посетить медицинское учреждение, то ему может показаться этот процесс времязатратным, поэтому большинство людей сокращают эту цепочку прямым посещением в аптеку, зная о том, что там ему проведут консультацию и помогут выбрать препарат [8]; многие люди не понимают свою болезнь и полагаются на силы собственного организма. Часто люди не осознают, насколько серьезно их состояние, и считают, что могут обойтись без надобности специалиста; доступность лекарств и доступность статей в интернете стало серьезной проблемой, которая способствовала увеличению самолечения у нас в стране. В любой аптеке можно без проблем купить безрецептурные препараты [6, 9]. Тем самым больные считают процесс лечения легким делом, с которым они могут справиться сами; отзывчивость специалистов в аптеке так же может служить фактором, из-за которого люди не хотят посещать больницу. Прослушав консультацию от фармацевтического работника [4], люди получают первую необходимую помощь при их симптоматике, лечатся дома и не доходят до врача, тем самым они могут убрать видимый симптом, но не решат саму проблему; ложное мнение, что хорошие врачи могут быть только в платных клиниках. К большому сожалению, большой процент населения имеет точку зрения о том, что грамотные специалисты не будут работать в бесплатной поликлинике. Но это мнение ошибочно, как и многие факторы, которые были перечислены ранее.

Последствия самолечения могут очень серьезно сказаться на здоровье пациента: ошибочная диагностика является распространённой причиной осложнений [9]. При самолечении риск неправильной диагностики увеличен во многократном размере. Терапевт при осмотре предоставит больному необходимую первую помощь, а так же профессионально и доступно объяснит пациенту серьезность текущей ситуации; осложнения заболеваний так же является серьезным последствием, который вытекает из предыдущего пункта. Неправильно самостоятельно подобранные лекарственные препараты могут не только замедлить выздоровление, но и усугубить состояния человека, что приведет к более серьезным заболеваниям, увеличит срок лечения в будущем, а также усложнит этот процесс; полное игнорирование консультации врача может привести к нежелательным побочным эффектам от лекарств, особенно если человек принимает не один препарат, а несколько, не зная особенности применения и взаимодействия между лекарствами; увеличение финансовых затрат вытекает из-за вышеперечисленных факторов. Хоть и может показаться, что самолечение может казаться дешевле, осложнение и приобретение соответствующего лечения существенно увеличит общие затраты на здоровье, учитывая ошибочное приобретение ранее лекарственных препаратов, которые им не подходят; многие люди бояться становиться хронически больными и их пугает регулярные обследования и лечения. Из-за этого многие недооценивают важность их проблемы.

Цель исследования – изучение проблемы самолечения в России с представлением примера алгоритма консультации при жалобах посетителей аптеки на высокое артериальное давление или запросе антигипертензивных препаратов.

Методика

Аптека, бесспорно, играет важную роль в процессе самолечения, так именно там человек имеет возможность приобрести безрецептурные препараты, а также получить бесплатную консультацию

[1]. Качественное консультирование, является одним из критериев выбора пациентами аптеки [7]. Фармацевты и провизоры имеют медицинские и фармацевтические знания, но они не могут провести полноценную диагностику, лишь взглянув на человека. Аптека и фармацевты играют весомую роль в этой проблеме. Они являются связующим звеном между больным и врачом, иногда посетители прислушиваются к мнению специалистов, но не всегда. Как же увеличить вероятность похода больного, при необходимости, в лечебное учреждение? В ходе исследования было проведено анкетирование 113 фармацевтических работников, среди которых 41 провизор и 72 фармацевта.

В результате проведенного исследования было выяснено, что каждый второй работник аптеки ежедневно сталкивается с запросами на консультацию пациентов, жалобы которых указывали на то, что для дальнейшего их лечения требуется консультация врача с последующим назначением им лекарственных препаратов, которые отпускаются по рецепту (рис. 1).

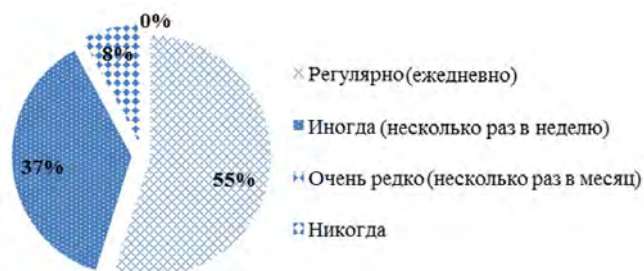


Рис. 1. Частота консультирования клиентов по вопросам связанным с заболеваниями требующих обращения к врачу

Результат нашего исследования указывает на то, что проблема самолечения является острой, так как мало людей понимают его последствия, а так же усложняет работу врача. Но большую проблему имеет группа заболеваний, с которой люди хотят бороться самостоятельно, а именно это сердечно-сосудистые заболевания. Исходя из результатов проведенного опроса (рис.2) был сделан вывод, что треть обращений, по которым люди просят получить консультацию, касается именно жалоб на сердечно-сосудистые заболевания (при анкетировании допускалось несколько вариантов ответов).



Рис. 2. Заболевания, требующие консультации и диагностики врача, которые чаще всего встречаются на практике фармацевтического работника

Согласно статистике населения земли в реальном времени, можно определить какие заболевания чаще всего приводят к смерти. За 2024 г. в пятерку самых частых причин смертности относят: 1) ишемическая болезнь сердца 15,51 %; 2) инсульт 11,06 %; 3) острые инфекции нижних дыхательных путей 5,65 %; 4) хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) 5,62 %; 5) рак лёгких, трахеи и бронхов 3,00 % [5]

Смертность от заболеваний сердца много лет находится на первом месте среди других причин. А особенно лидером среди смертности является ишемическая болезнь сердца [3]. Допускается вероятность, что к ним относится процент последствий от самолечения, либо отказа от лечения. Большинство случаев смерти от сердечного приступа происходят рано утром, это связано с тем, что действие препаратов заканчивается и его организм ослаблен в данный момент времени. Большинство безрецептурных препаратов без пролонгированного действия эффективны около 4 часов. Что можно сказать о человеке который имеет проблемы с сердцем и страдает гипертензивной болезнью? Его организм находится под угрозой, ведь только находясь в сознании, он может изменить артериальное давление и принять препарат – «скорую помощь». Люди, боясь стать зависимыми от приема препаратов, отказываются от лечения. Человеку с

фармацевтическим образованием необходимо донести эти сведения до клиента, но послушает ли он их совет больной и не пойдет ли в другую аптеку за доведением своей цели до конца?

Из результатов анкетирования были получены сведения о том, что фармацевты делают вывод о знаниях клиентах при разговоре с ними. А именно было сделано заключение опроса с результатами в 76% низкого осведомление о препаратах, 22% средний уровень и лишь 2% с высоким уровнем знаний. Фармацевтические работники при консультировании делают вывод, что людям не хватает информации об осложнениях и серьезности их заболевания (рис. 3).



Рис. 3. Информация, которой не хватает клиентам при консультировании, по мнению фармацевтических работников

Результаты исследования и их обсуждение

Главной целью фармацевта, является доведение клиента до посещения врача, когда этого требует ситуация. Аптечный работник не может лично довести человека до необходимого специалиста, но у него есть все возможности сделать это. В идеальном варианте больной после отказа от самостоятельного приобретения рецептурного препарата и настойчивой рекомендации специалиста аптеки обратиться в медицинскую организацию, действительно пойдет к врачу, но всегда ли так бывает? Что же может сделать фармацевт в таком случае? Представим, что действия соответствуют процентам вероятности похода больного к врачу, необходимо быть полностью уверенным в том, что фармацевтический работник поможет человеку решить эту проблему. Алгоритм действий, направлен на увеличение вероятности обращения к врачу, на примере, больного страдающего артериальной гипертензией, он будет состоять из нескольких этапов. При выявлении критических симптомов у пациента требуется вызвать экстренную помощь, не теряя время на его отложенный поход в медицинское учреждение. Приведем алгоритм консультации.

Этап I. Акцент на важности лечения. Необходимо «напугать» больного, сообщить о последствиях отсрочки начала лечения. При этом нельзя слишком «запугать» человека, тем самым можно создать противоположный эффект и человек купит в другой аптеке препараты или возьмет их у знакомого человека, который страдает этим заболеванием. Для нужного результата говорим больному о последствиях отсутствия лечения и о том, что гипертоническая болезнь в современном мире является уже симптомом, с которым живут многие люди. Нам необходимо верить ему мысль о том, что прием препаратов не так страшен и после начала лечения он забудет про его плохое самочувствие. Данные действия не дадут большого прогресса в вероятности похода больного к врачу (около 3-5%), но этот этап необходим, чтобы предостеречь человека о последствиях.

Этап II. Развенчивание мифов. Большинство людей не хотят посещать врача, с учетом из самозанятости и отсутствия возможности уделить достаточное количество времени, на их взгляд. Так же многие сталкиваются со страхом сдачи анализов, это может быть связано с финансовым кризисом или страхом перед медицинским учреждением и болезненности сдачи крови. На данном этапе нам необходимо развеять все мифы о длительности получения необходимого лечения и дороговизне анализов. В современном мире больной может сразу получить необходимую ему помощь, без предварительного обследования, не дожидаясь результатов многочисленных анализов, ведь первопоставленной задачей врача является нормализовать гипертонический криз у больного и наладить его самочувствие. Так же миф о длительности ожидания в «живой» очереди давно развеян, многие больницы и поликлиники работают по записи, человеку необходимо лишь набрать на действующий номер и записаться на подходящее для него время. После того как

давление стабилизируется, специалист будет подбирать более точную дозировку и дополнительные препараты с учетом особенности результатов анализов которые больной сдаст.

Этап III. Рекомендация врача, соответствующей специальности необходимой в конкретной ситуации. Третья стадия включает в себя закрепление второй, рекомендацией хорошего, это не обязательно должен быть кардиолог, в данной ситуации это может быть терапевт, семейный врач. Работники часто сталкиваются с отзывами клиентов о том или ином враче, тем самым он может сделать вывод о его профессиональных навыках, таким образом, он может порекомендовать специалиста из разных медицинских учреждений, как государственных, так и частных. После такой действия можно попасть в область доверия больного, он будет считать, что работнику не безразлична его судьба. Вероятность похода человека к врачу значительно увеличится примерно до 50%. Если же у фармацевта есть возможность в тот же момент позвонить знакомому врачу и ежесекундно записать человека на прием это вероятность резко возрастет до 80%. Но далеко не каждый специалист имеет такие контакты и свободное время во время рабочих часов. Поэтому необходимо иметь рабочий номер хорошего врача, который возможно предоставить больному, для его дальнейшей связи с ним. Большим значением имеет населенный пункт, в котором находится аптека. Так как в небольших деревнях и поселках уровень доверия людей намного выше, чем в больших городах. Так как в данной местности каждый житель полагается и знает друг друга. После данного этапа нельзя допускать ошибку и давать человеку препараты «скорую помощь», если этот случай сингулярный, то прием препаратов резко снижающих давление, то это чрезвычайно не скажется на состоянии кровеносных сосудов и вен. Необходимо доступно объяснить вред чрезмерного употребления препаратов данной группы, а так же об их адаптации и быстрой толерантности. При артериальной гипертензии стенки кровеносных сосудов находятся в суженном состоянии, что ведет к росту давления, при резком снижении они расширяются. При недостатке рутина и других флавоноидов сосуды и капилляры становятся ломкими, вследствие снижения тонуса стенок и резкое изменение может негативно сказаться на их состоянии. Так же необходимо сообщать больному о другом последствии резкого снижения давления – инсульт. Ведь именно резкое или скачкообразное изменение давления повышает шанс развития острого нарушения кровообращения головного мозга. При отпуске препарата, больной может не обратиться к врачу, и все предыдущие действия окажутся бессмысленными. Ведь больной добился цели, ради которой он посещал аптеку, вероятность похода человека в медицинское учреждение резко снизится и может упасть до 0%.

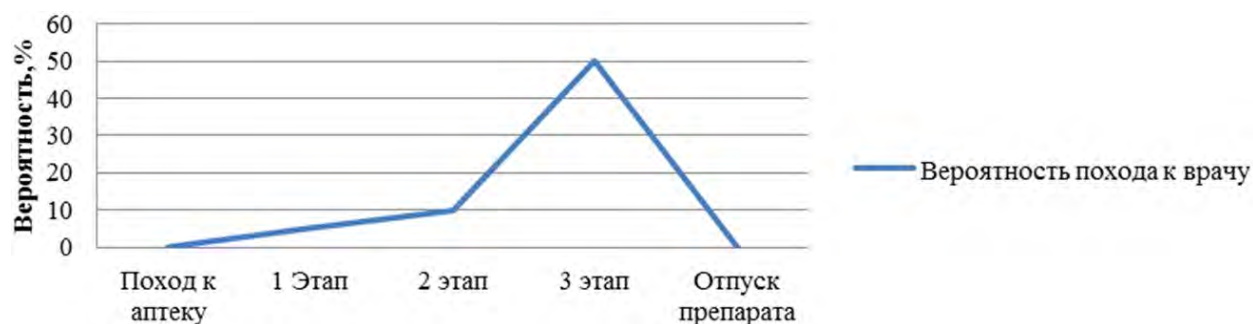


Рис.4. Оценка вероятности посещения больным медицинской организации после отпуска лекарства

Этап IV. Мониторинг артериального давления. Завершающий этап, который убедит человека посетить врача, это закрепление действия на бумаге. На данной ступени следует попросить больного, начиная с сегодняшнего дня записывать артериальное давление. Если он не имеет в наличии тонометра или не умеет им пользоваться, фармацевт обязан предложить медицинское оборудование и провести инструктаж по его использованию. Вышеуказанные записи упростят работу врача в подборе лекарства и времени его приема, если давление имеет циклические скачки в течение дня. После того как человек будет сам измерять давление и своей рукой записывать результаты, то он не сможет обесценить свой труд и доведет дело до конца. Людям легко принижать ценность чужого времени и сил, но не своих, что впоследствии увеличит вероятность похода к врачу до условных 80%.

Этап V. Обратная связь. Для того чтобы полностью попасть в круг доверия больного требуется при следующем посещении клиента выяснить посетил ли он врача и помогли ли рекомендации. Этот незначительный знак внимания полностью докажет ему о равнодушии и проявлении искреннего сочувствия к нему. Такое действие можно совершить на предыдущем этапе для того

чтобы заручиться обратной связью с клиентом. Что обязует его отчитаться перед фармацевтом в проделанной работе, тем самым создавая чувство близости между работником и больным.

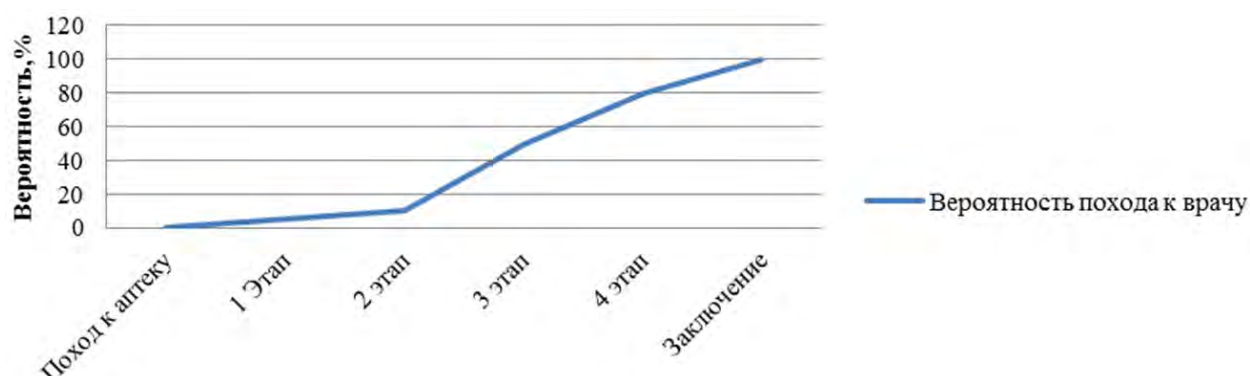


Рис. 5. Итоговая оценка вероятности посещения больным врача

Заключение

Результаты проведенного опроса специалистов аптечных сетей показали о наличии проблемы самолечения и отказа посещения врача в нашей стране. Что послужило толчком для развития специального алгоритма действий направленных на увеличение вероятности посещения больного человека врача в медицинском учреждении. Хотя самолечение может казаться удобным для простого человека, но оно может привести к серьезным последствиям для здоровья. Людям необходимо осознавать риски этого действия и помнить о важности профессиональной медицинской помощи. Аптеки должны играть активную роль в информировании населения и подталкивать людей обращаться к врачам при первых выявлениях симптомов заболеваний. Ведь ответственное отношение к своему здоровью и регулярные профилактические осмотры являются залогом долгой и качественной жизни.

Литература (references)

1. Авдеева Я.И. Проблема самолечения в отечественном здравоохранении // Биоэтика и глобальные вызовы медицины XXI века: материалы Международной научной конференции. Курск, 2023. – С. 6-9. [Avdeeva Ya.I. *Bioetika i global'nye vyzovy mediciny XXI veka: materialy Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii*. Bioethics and global challenges of medicine of the XXI century: proceedings of the International Scientific Conference. Kursk, 2023. – P. 6-9. (in Russian)]
2. Алесинский А.А., Налетова Е. Н., Налетов С.В. и др. Динамическое наблюдение не создаёт условий повышения приверженности лечению и эффективности фармакотерапии у больных гипертонической болезнью пенсионного возраста // Университетская клиника. – 2019. – №2(31). – С. 20-25. [Alesinskij M.M., Naletova E.N., Naletov S.V. *Universitetskaya klinika*. University Clinic – 2019. – N2(31). – P. 20-25. (in Russian)]
3. Мищенко М.А., Иванова О.М., Пономарева А.А., Мищенко Е.С. Оценка роли фармацевтических специалистов в системе охраны здоровья граждан // Евразийское Научное Объединение. – 2019. – №6-3 (52). – С. 208-211. [Mishchenko M.A., Ivanova O.M., Ponomareva A.A., Mishchenko E.S. *Evrazijskoe Nauchnoe Ob"edinenie*. Eurasian Scientific Association. – 2019. – N6-3(52). – P. 208-211. (in Russian)]
4. Петрухина И.К., Блинкова П.Р., Лебедев П.А., Рязанова Т.К., Гладунова Е.П. Сравнительный анализ структуры потребления лекарственных препаратов, применяемых при артериальной гипертензии, в федеральных округах российской федерации // Современная организация лекарственного обеспечения. 2024. – Т.1107. – С. 33. [Petruchina I.K., Blinkova P.R., Lebedev P.A., Ryazanova T.K., Gladunova E.P. *Sovremennaya organizaciya lekarstvennogo obespecheniya*. Modern organization of drug provision. 2024. – T.1107, N2. – P. 33. (in Russian)]
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения» от 31 августа 2016 г. N647н. [*Prikaz Ministerstva zdravooohraneniya Rossijskoj Federacii «Ob utverzhdenii pravil nadležashchej*

- aptechnoj praktiki lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya*». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation "On Approval of the Rules of proper pharmacy practice of medicines for medical use" dated August 31, 2016 N647n. (in Russian)]
6. Счетчик населения земли URL: <https://countrymeters.info/ru/World>[*Schetchik naseleniya zemli* URL. Earth Population Counter URL: <https://countrymeters.info/ru/World>. (in Russian)]
 7. Федеральный закон Российской Федерации «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 №61-ФЗ. [*Federal'nyj zakon Rossijskoj Federacii «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv»*]. The Federal Law of the Russian Federation "On the Circulation of Medicines" dated 12.04.2010. – N61-FZ. (in Russian)]
 8. Чукарина Ю.В., Передерий Е.А. Подбор и адаптация инструментов количественного бенчмаркинга для оценки конкурентоспособности аптечных сетей // Кромеровские чтения 2024 г. (Вестник Пермской государственной фармацевтической академии): Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Пермь, 24 апреля 2024 г. – Пермь: Пермская государственная фармацевтическая академия, 2024. – С. 72-75. [Chukarina Yu.V. 2024. *Kromerovskie chteniya 2024 (Vestnik Permskoj gosudarstvennoj farmacevticheskoy akademii): Sbornik materialov Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem*. Kromerian Readings 2024 (Bulletin of the Perm State Pharmaceutical Academy): Collection of materials of the All-Russian Scientific and Practical conference with international participation. – P. 72-75. (in Russian)]
 9. Ямковая Е.В. Распространённость самолечения в студенческой среде / Е.В. Ямковая // Всероссийская 69-я итоговая научная студенческая конференция, посвященная 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова (Томск, 11-13 мая 2010 г.): сборник статей / под ред. В.В. Новицкого, Л.М. Огородовой. – Томск: Сибирский государственный медицинский университет. – 2010. – С. 456-457. [Yamkovaya E.V. *Vserossiyskaya 69-ya itogovaya nauchnaya studencheskaya konferenciya, posvyashchennaya 200-letiyu so dnya rozhdeniya N.I. Pirogova* : *sbornik statej* / Pod red. V.V. Novickogo, L.M. Ogorodovoj. Tomsk: Sibirskij gosudarstvennyj medicinskij universitet. All-Russian 69th Final Scientific Student Conference dedicated to the 200th anniversary of the birth of N.I. Pirogov. – P. 456-457. (in Russian)]
 10. Жаркова Л.П., Андреева И.В., Пасечник Е.С., Козлов С.Н. Практика самолечения в городах России // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т.25(2). – С. 13-19. [Zharkova L.P., Andreeva I.V., Pasechnik E.S., Kozlov S.N. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. Clinical pharmacology and therapy. – 2016. – V.25(2). – P. 13-19. (in Russian)]

Информация об авторах

Передерий Евгений Алексеевич – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой технологии лекарств, организации и экономики фармации ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России. E-mail: tloef@yandex.ru

Кудимова Алёна Сергеевна – провизор-ординатор по специальности управление и экономика фармации ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» Минздрава России. E-mail: liolik.aliona@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.02.2025

Принята к печати 20.03.2025

УДК 615.12

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.35 EDN: ZXZNQK

**АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ СЕДАТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ**

© Кушнир А.Ю., Афанасьева Т.Г., Новикова М.Д.

*Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронеж,
ул. Студенческая, 10**Резюме*

Цель. Анализ потребления населением лекарственных препаратов, обладающих седативным эффектом и уровня оказания услуг фармацевтического консультирования среди населения Воронежской области.

Методика. Оценка мнения потребителей лекарственных препаратов проведена с помощью метода очного анкетирования в период февраль – июнь 2024 г., анализ анкет проведен с учетом использования пакета программ Microsoft Office Excel. В ходе исследования применялись следующие методы: логические, статистические, структурные, математические.

Результаты. В ходе анкетирования опрошены 376 участников исследования, по результатам которого составлен социально-демографический портрет потребителя седативных лекарственных препаратов. Нами выявлены наиболее частые проявления расстройств организма, вызванных стрессовыми событиями (тревожность – 60,1%, раздражительность – 52,1%, расстройства сна – 39,9%) и востребованные лекарственные препараты (Экстракт валерианы в таблетках – 48,7%, Корвалол – 36,7%, Ново-Пассит – 28,5%), обладающие седативным эффектом. При этом, 28,2% респондентов (26,9% – не удовлетворены, 1,3% – совершенно не удовлетворены) не удовлетворены уровнем оказания информационно-консультационной помощи при рекомендациях и отпуске исследуемой группы лекарственных препаратов.

Заключение. По результатам исследования сделаны выводы о возможности внедрения стандартной операционной процедуры, регламентирующей четкий алгоритм действий специалистов при выборе и отпуске седативных средств, а также разработаны и предложены методические материалы для аптечных работников, содержащие актуальную информацию и практические рекомендации при осуществлении услуг фармацевтического консультирования населения.

Ключевые слова: потребитель, седативные лекарственные препараты, фармацевтическое консультирование, фармацевтическое информирование, аптечные организации

ANALYSIS OF CONSUMPTION OF SEDATIVE DRUGS AT THE REGIONAL LEVEL

Kushnir A.Ju., Afanas'eva T.G., Novikova M.D.

*Voronezh State Medical University, 10, Studencheskaya St., 394036, Voronezh, Russia,**Abstract*

Objective. To analyze the population consumption of drugs with sedative effect and the level of pharmaceutical counseling services among the population of the Voronezh region.

Methods. Assessment of the opinion of consumers of medicines was carried out by means of face-to-face questionnaire survey method in the period of February - June 2024, the analysis of questionnaires was carried out taking into account the use of Microsoft Office Excel software package. In the course of the study the following methods were applied: logical, statistical, structural, mathematical.

Results. During the survey, 376 participants were interviewed, based on the results of which a socio-demographic portrait of the consumer of sedative drugs was compiled. We identified the most frequent manifestations of body disorders caused by stressful events (anxiety – 60.1%, irritability – 52.1%, sleep disorders – 39.9%) and popular drugs (Valerian extract in tablets – 48.7%, Corvalol – 36.7%, Novo-Passit – 28.5%) with a sedative effect. At the same time, 28.2% of respondents (26.9% – dissatisfied, 1.3% – completely dissatisfied) are not satisfied with the level of information and consulting assistance provided when recommending and dispensing the studied group of drugs.

Conclusion. Based on the results of the study, conclusions were made about the possibility of introducing a standard operating procedure regulating a clear algorithm of actions of specialists in the selection and dispensing of sedatives, and methodological materials were developed and proposed for pharmacy workers containing up-to-date information and practical recommendations for the implementation of pharmaceutical consulting services to the population.

Keywords: consumer, sedative medicines, pharmaceutical counseling, pharmaceutical information, pharmacy organizations

Введение

Функционирование высшей нервной деятельности у здорового человека протекает в условиях баланса процессов возбуждения и торможения. При возникновении неблагоприятных или раздражающих факторов тормозные процессы ослабевают, а процессы возбуждения активируются, в следствие чего, при условии длительного воздействия нежелательных факторов на нервную систему, развиваются неврозы и неврозоподобные состояния [5].

На сегодняшний день различают несколько вариантов подходов к лечению подобных состояний, но наиболее традиционным является фармакотерапия психотропными лекарственными средствами (ЛС) различных фармакологических групп. Выбор назначаемой лекарственной терапии в первую очередь зависит от тяжести состояния и диагноза [7, 8]. Для коррекции и профилактики легких неврозоподобных состояний используют седативные лекарственные препараты (ЛП) [9].

В настоящее время фармацевтический рынок седативных ЛС зарегистрированных и разрешенных к применению на территории Российской Федерации (РФ) представлен широким разнообразием ассортиментных позиций, включая комплексные и комбинированные ЛП, что делает необходимым оказание высококвалифицированных информационно-консультационных услуг потребителям ЛП со стороны фармацевтических работников [2]. Требования фармацевтического консультирования в РФ утверждены в соответствии с правилами надлежащей аптечной практики Приказом МЗ РФ от 31.08.2016 г. №647н, полномочия по вопросам оказания информационно-консультационных услуг населению отражены Приказом №91н от 9 марта 2016 г. «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор» и Приказом N 349н от 31 мая 2021 г. «Об утверждении профессионального стандарта «Фармацевт», в соответствии с которыми потребителям предоставляется информация по способам применения и дозирования ЛП, противопоказаниям, взаимодействию ЛП при одновременном приеме между собой и/или с пищей, правилам хранения в домашних условиях и др. [3,4].

Предоставление неквалифицированных или не в полном объеме услуг фармацевтического консультирования может не дать ожидаемого эффекта от лечения, а в некоторых случаях нанести вред организму [6]. По данным Федеральной службы государственной статистики на конец 2023 г. начало 2024 г. на территории Воронежской области численность постоянного населения составила 2273,4 тыс. человек (что занимает 1,6% от общей численности населения России), из них численность городского населения – 1556,6 тыс. человек, сельского – 716,8 тыс. человек. Государственная система здравоохранения Воронежской области представлена медицинскими организациями (77 единиц больничных организаций, 427 – врачебных амбулаторно-поликлинических организаций, 639 фельдшерско-акушерских пунктов) и аптечными организациями (АО), 472 организации и 2464 объектов, осуществляющих работы в сфере хранения ЛП для медицинского применения; розничной торговли ЛП для медицинского применения; отпуска ЛП для медицинского применения; изготовления ЛП для медицинского применения, за исключением изготовления радиофармацевтических ЛП для медицинского применения; изготовления радиофармацевтических ЛП для медицинского применения [11]. Приведенные результаты статистического обзора Воронежской области подтверждают активное развитие медицинской и фармацевтической отрасли в регионе, что дает положительные возможности формированию фармацевтического рынка, который имеет фундаментальные особенности, связанные со спецификой обращения на нем различных групп ЛС.

Целью исследования явилась оценка потребления седативных ЛП и выявление уровня оказания информационно-консультационных услуг фармацевтическими работниками среди населения Воронежской области.

Методика

Логические, статистические, структурные, математические методы; социологические: простой случайный опрос населения в виде пилотного проекта с помощью очного анкетирования за период февраль – июнь 2024 г. Опрос проводился непосредственно в аптечных организациях (АО) среди населения, достигшего 18 лет. В опросе принимали участие жители городского округа (г. Воронеж, г. Нововоронеж) и муниципальных районов (Богучарский, Каширский, Нижнедевицкий, Панинский, Семилукский). Необходимое количество анкет, адекватно отображающее мнение генеральной совокупности рассчитано по формуле 1:

$$n = pqZ^2/\Delta^2 \quad (1),$$

где n – объем выборки; p – доля респондентов с наличием исследуемого признака, $p=0,5$; q – доля респондентов, у которых исследуемый признак отсутствует, $q=1-p$; Z – коэффициент, зависящий от доверительной вероятности. Для проводимого исследования авторами определен уровень доверительной вероятности равный 95%, в таком случае, $Z=1,96$; Δ – ошибка выборки (авторы считают, что для данного исследования допустимая ошибка выборки соответствует интервалу 5%-10%).

Таким образом, для доверительной вероятности 95% с ошибкой выборки 5% $n=384$, для доверительной вероятности 95% с ошибкой выборки 10% $n=96$. Для дальнейшей обработки полученной информации отобрано 376 анкет, что удовлетворяет требованиям представительности случайной выборки. Анализ ответов респондентов проведен с помощью пакета программ Microsoft Office Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Первый блок анкеты, составленный для населения, направлен на выявление типологических характеристик, на основе которых составлен социально-демографический портрет потребителей ЛП (рис. 1).

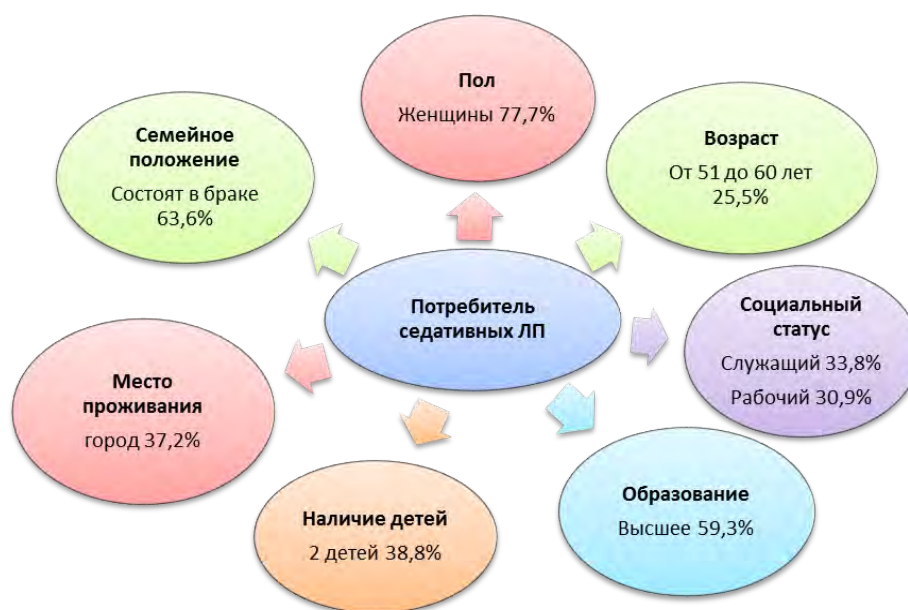


Рис. 1. Социально-демографический портрет потребителя седативных лекарственных препаратов

В опросе принимали участие женщины – 77,7% и мужчины – 22,3%, из них: 7,2% в возрасте до 20 лет; 13,8% в возрасте от 21 до 30 лет; 16,2% – от 31 до 40 лет; 18,9% – от 41 до 50 лет; большая часть опрошенных – 25,5% относится к возрастной категории от 51 до 60 лет и 18,4% в возрасте от 61 года. Среди участников опроса 59,3% опрошенных имеют высшее образование. Более половины респондентов состоят в браке – 63,6%, из них каждый второй опрошенный имеет 2 детей. Для более широкого охвата мнения потребителей седативных ЛП анкетирование проводилось среди городских (37,2%) и сельских поселений, включая поселки городского типа (6,4%), сёла (32,7%), сельские районные центры (23,7%).

Далее респондентам предложено оценить насколько часто они сталкиваются со стрессовыми ситуациями – 50,2% анкетированных отметили, что испытывают стресс часто (44,9%) или очень часто (5,3%).

На следующем этапе участникам исследования предложено выбрать наиболее частые проявления расстройств со стороны организма, вызванные стрессовыми событиями (рис.2). Необходимо отметить, что 61% опрошенных сталкиваются сразу с несколькими проявлениями стресс-связных расстройств: чаще всего это выражается тревожностью (60,1%), раздражительностью (52,1%), расстройствами сна (39,9%).



Рис. 2. Наиболее частые проявления расстройств организма, вызванных стрессовыми событиями

Далее для выявления потребительских предпочтений нами сформирован перечень седативных ЛП, где респондентам предлагалось выбрать те ЛП, которые они принимали или приобретали в аптечных организациях или указать свой вариант ответа, если необходимого наименования не было в списке, а также выбрать наиболее удобные лекарственные формы для приема ЛП.

В результате, наиболее популярные ЛП по числу ответов опрошенных: Экстракт валерианы в таблетках – 48,7%; Корвалол предпочитают 36,7% опрошенных, а его аналог Валокордин набрал всего 13,3% голосов, на третьем месте ЛП Ново-Пассит – 28,5%; Экстракт пустырника в таблетках предпочитают 22,9% участника опроса и Пустырника настойку – 20,7%. При этом 13% респондентов отметили, что приобретают седативные ЛП впервые, 39,4% – приобретают на регулярной основе, 23,9% опрошенных приобретают в домашнюю аптечку.

Среди наиболее предпочтительных лекарственных форм как мужчины (54,7%), так и женщины (63,7%) предпочитают таблетки – 61,7%, настойки – 20,7%, капсулы – 20,2% и для 14,1% опрошенных выбор конкретной лекарственной формы не имеет значение.

Исследование мотивов потребления седативных ЛП позволило установить (рис. 3), что 28,2% анкетированных приобретают ЛП основываясь на собственном опыте, 25,2% – по назначению врача, 19,9% – в соответствии с рекомендацией провизора или фармацевта, 2,1% опрошенных приобретают седативные ЛП под влиянием рекламы. Также результаты исследования позволили определить факторы, которыми руководствуются потребители при покупке ЛП седативного действия, наиболее значимыми являются: безопасность – 59,6%, эффективность ЛП – 51,9% и ценовая доступность – 43,1%, при этом для 61% опрошенных важна совокупность факторов.

Следующий этап анкетирования направлен на оценку уровня доверия потребителей к фармацевтическим специалистам и уровня удовлетворенности оказания информационно-консультационной помощи. Анализ поведения участников исследования при отсутствии необходимого седативного ЛП в аптеке установил, что 34,8% опрошенных скорее всего готовы согласиться на замену ЛП, предложенную фармацевтическим работником, при этом 27,4% согласны, если их устроит стоимость предложенного ЛП; 29,3% опрошенных не согласны на замену ЛП, т.к. 7,7% – предпочтут выбор нового ЛП только после консультации с врачом, 5,1% – выберут замену, основываясь на собственных предпочтениях, 2,1% – приобретут замену, основываясь на рекомендациях родственников или друзей, 14,4% – предпочтут прийти за

необходимым ЛП в следующий раз или же приобрести его в другой аптеке; 8,5% респондентов затруднились ответить на данный вопрос.

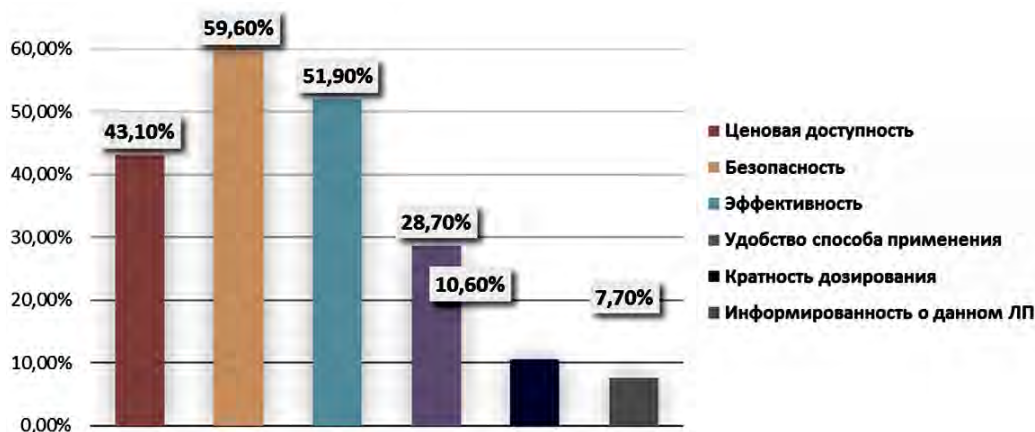


Рис. 3. Наиболее значимые характеристики ЛП седативного действия в зависимости от предпочтения потребителей

Также, полностью удовлетворены оказанием фармацевтического консультирования 24,5% – опрошенных, удовлетворены – 42,0%, 26,9% участников опроса не удовлетворены консультацией провизоров/фармацевтов, 1,3% – совершенно не удовлетворены оказанием информационно-консультационных услуг. Между тем, ряд научных источников считает важным фактором формирование положительной ответной реакции на предложенную замену при оказании высококвалифицированных информационно-консультационных услуг, это способствует приверженности к посещению одной аптечной организации [1, 10].

Далее участники исследования отметили необходимость развернутой консультации при покупке ЛП седативного действия по следующим разделам фармацевтической информации при осуществлении консультирования (рис. 4).

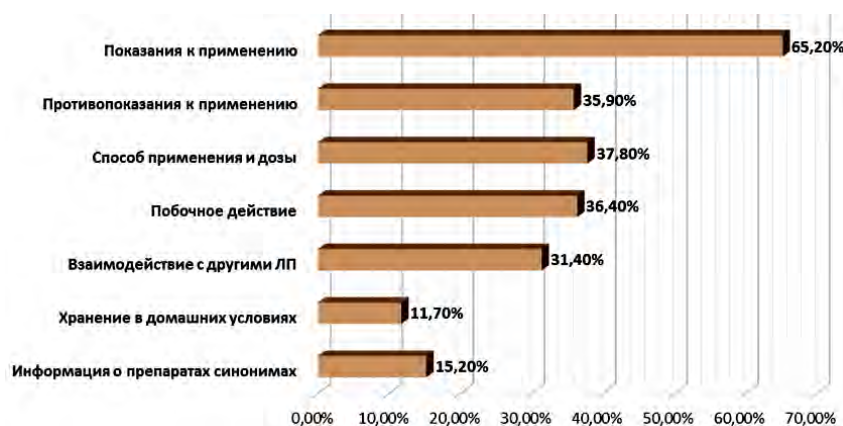


Рис. 4. Наиболее значимые разделы фармацевтической информации при оказании фармацевтического консультирования потребителям седативных ЛП

В заключении анкетирования участники опроса отметили наиболее удобные виды взаимодействия с фармацевтическими специалистами, в том числе и при получении услуг фармацевтического консультирования – 61,7% предпочитают личное общение, 31,6% респондентов предпочитают взаимодействие через интернет-сайт аптечной организации, 8,8% – телефонные консультации, 8,5% – печатные издания, 8,2% – предоставление информации по электронной почте, 5,3% – тематические лекции с участием фармацевтических работников, 11,2% опрошенных – воздержались от ответа.

Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования позволили установить, что на сегодняшний день группа седативных ЛС является востребованной среди населения Воронежской области, но, при этом значительная часть потребителей: 26,9% – не удовлетворены, 1,3% – совершенно не удовлетворены оказанием информационно-консультационных услуг, предоставляемых специалистами АО и хотели бы получать более подробную информацию, касающуюся показаний и противопоказаний к применению, способа применения и дозирования и т.д.

Для совершенствования услуг фармацевтического консультирования и предоставления населению полной, научно-обоснованной информации авторами предлагается: внедрение стандартной операционной процедуры (СОП) «Порядок отпуска и фармацевтического консультирования посетителей аптечной организаций при выборе седативных лекарственных средств». СОП не только предоставляет четкий порядок действий, но и является официальным документом АО, очерчивающим круг лиц, ответственных за надлежащее выполнение действий, в данном случае оказание информационно-консультационных услуг населению; методические материалы для аптечных работников «Основные аспекты фармацевтического консультирования при отпуске седативных лекарственных средств», содержащие актуальную информацию и практические рекомендации при осуществлении услуг фармацевтического консультирования населения.

Литература (references)

1. Антропова Г.А., Иванова М.А. Фармацевтическое консультирование. Мнение потребителей лекарственных средств о роли аптек // Символ науки. – 2016. – №5-3. – С. 202-205. [Antropova G.A., Ivanova M.A. *Simvol nauki*. Science symbol. – 2016. – N5-3. – P. 202-205. (in Russian)]
2. Афанасьева Т.Г., Кушнир А.Ю., Новикова М.Д. Маркетинговые исследования фармацевтического рынка седативных лекарственных средств, разрешённых к применению на территории российской федерации // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2024. – Т. 26, № 3. – С. 5-13. [Afanas'eva T.G., Kushnir A.Ju., Novikova M.D. *Mediko-farmaceuticheskij zhurnal Pul's*. Medical & Pharmaceutical Journal Pulse. – 2024. – V. 26, N3. – P. 5-13. (in Russian)]
3. Гайсаров А.Х. Правовой статус фармацевтического консультирования как фармацевтической услуги, предоставляемой в аптечных организациях // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – №5. – С. 117-120. [Gajсарov A.H. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke*. Health and education in the 21st century. – 2018. – N5. – P. 117-120. (in Russian)]
4. Зацепина Е.Е. Реальность практики фармацевтического консультирования // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – №8(122). – С. 1-6. [Zacepina E.E. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. International Research Journal. – 2022. – N8(122). – P. 1-6. (in Russian)]
5. Пашенко Л.В., Мирзоян С.В., Кабакова Т.И. Изучение номенклатуры седативных лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке // Инновационная наука. – 2019. – №12. – С. 201-202. [Pashhenko L.V., Mirzozan S.V., Kabakova T.I. *Innovacionnaja nauka*. Innovation science. – 2019. – N12. – P. 201-202. (in Russian)]
6. Тарасова Е.Н. Фармацевтическая помощь и консультирование посетителей аптек // Вестник фармации. – 2006. – № 4. – С. 16-23. [Tarasova E.N. *Vestnik farmacii*. Bulletin of Pharmacy. – 2006. – N4. – P. 16-23. (in Russian)]
7. Турсинов Н.И., Григолашвили М.А., Хан С., Ким Е.Д., Сопбекова С.У., Мухамедкалиева А.Д. Современные подходы к лечению неврозов у взрослых и детей // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2016. – №2(43). – С. 52-56. [Tursynov N.I., Grigolashvili M.A., Han S., Kim E.D., Sopbekova S.U., Muhamedkalieva A.D. *Nejrohirurgija i nevrologija Kazakhstana*. Neurosurgery and neurology in Kazakhstan. – 2016. – N2(43). – P. 52-56. (in Russian)]
8. Фролов М.Ю. Клинически значимые последствия стресса: лечение в условиях терапевтического амбулаторно-поликлинического звена // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2008. – №4 (28). – С. 3-6. [Frolov M.Ju. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Bulletin of Volgograd State Medical University. – 2008. – N4(28). – P. 3-6. (in Russian)]
9. Эбзеева Е.Ю., Полякова О.А. Стресс и стресс-индуцированные расстройства // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, №2. – С. 127-133. [Jebzeeva E.Ju., Poljakova O.A. *Medicinskij sovet*. Medical council – 2022. – V.16, N2. – P. 127-133. (in Russian)]
10. Hasan S, Sulieman H, Stewart K, Chapman CB, Hasan MY, Kong DC. Assessing patient satisfaction with community pharmacy in the UAE using a newly-validated tool // Research in social & administrative pharmacy. – 2013. – N9(6). – P. 841-850.

11. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Воронежской области. Коротко о Воронежской области // Статистический сборник. – 2024, 85с. [Электронный ресурс]: Доступ из электронной системы Коротко о Воронежской области_24.pdf - Яндекс Документы Access from the electronic system Briefly about the Voronezh region_24.pdf - Yandex Documents. *Territorial'nyj organ Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki po Voronezhskoj oblasti. Korotko o Voronezhskoj oblasti. Statisticheskij sbornik*. Territorial body of the Federal State Statistics Service for the Voronezh Region. Briefly about the Voronezh region // Statistical collection (in Russian)]

Информация об авторах

Кушнир Алена Юрьевна – аспирант кафедры организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: miss.erenkova@mail.ru

Афанасьева Татьяна Гавриловна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: blueskyatg15@mail.ru

Новикова Марина Дмитриевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. E-mail: mukovninamarina@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.02.2025

Принята к печати 20.03.2025

ОБЗОРЫ

УДК 614.27

3.4.3 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.36 EDN: TXIVTW

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОДУКТОВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СТРАХОВАНИЯ: МОДЕЛИРОВАНИЕ АРХИТЕКТУРНОЙ КОНЦЕПЦИИ© Кондрашов А.А.¹, Курашов М.М.², Лоскутова Е.Е.²¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1²Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6*Резюме*

Цель. Проанализировать функциональные возможности современных медицинских информационных систем (МИС) и исследовать потенциал использования их данных для разработки персонализированных продуктов лекарственного страхования. Предложить архитектурную модель системы определения индивидуальной конфигурации такого продукта, обозначить перспективы и риски в данной области.

Методика. Проведен обзор научной литературы с использованием инструментов расширенного поиска в текстовых базах данных медицинских и биологических публикаций; источники старше 2010 года были отфильтрованы. В ходе обзора был определен ряд ключевых слов для определения исследований, посвященных извлечению информации из записей МИС и ее применению для улучшения и оптимизации медицинской и фармацевтической помощи.

Результаты. Определены ключевые направления использования данных МИС для оптимизации процессов здравоохранения: извлечение информации из неструктурированных данных для формирования фенотипов пациентов; применение данных МИС в медицинских исследованиях; анализ влияния МИС на качество помощи и снижение затрат; использование данных для повышения точности прогнозирования и оптимизации лечения. Предложена архитектурная модель системы определения индивидуальной конфигурации персонализированного продукта лекарственного страхования, учитывающая современные методы обработки больших данных и машинного обучения.

Заключение. Использование данных МИС для разработки персонализированных продуктов лекарственного страхования имеет значительный потенциал. Персонализированное страхование способствует повышению качества медицинской помощи, оптимизации затрат и эффективному распределению ресурсов медицинских организаций. Решение существующих проблем возможно при интеграции данных МИС и разработке архитектурных решений с учетом этических аспектов и обеспечения доступности страховых продуктов. Такой подход позволяет медицинским организациям создавать собственные страховые предложения на основе данных из МИС, что особенно актуально для специализированных клиник с определенной целевой аудиторией.

Ключевые слова: медицинские информационные системы, персонализированное страхование, лекарственное страхование, большие данные, машинное обучение

USE OF MEDICAL INFORMATION SYSTEMS DATA FOR DEVELOPING PERSONALIZED PHARMACEUTICAL INSURANCE PRODUCTS: ARCHITECTURAL MODELINGKondrashov A.A.¹, Kurashov M.M.², Loskutova E.E.²¹Lomonosov Moscow State University, 1, Leninskie Gory, 119991, Moscow, Russia²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 6, Miklukho-Maklaya St., 117198, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To analyze the functional capabilities of modern medical information systems (MIS) and investigate the potential use of their data for developing personalized pharmaceutical insurance products. To propose an architectural model of a system for determining the individual configuration of such a product, and to identify prospects and risks in this area.

Methods. A literature review was conducted using advanced search tools in text databases of medical and biological publications; sources older than 2010 were filtered out. During the review, a number of keywords were identified to locate studies dedicated to extracting information from MIS records and its application for improving and optimizing medical and pharmaceutical care.

Results. Key directions for using MIS data to optimize healthcare processes were identified: extracting information from unstructured data to form patient phenotypes; applying MIS data in medical research; analyzing the impact of MIS on the quality of care and cost reduction; using data to improve forecasting accuracy and optimize treatment. An architectural model of a system for determining the individual configuration of a personalized pharmaceutical insurance product was proposed, taking into account modern methods of big data processing and machine learning.

Conclusions. The use of MIS data for developing personalized pharmaceutical insurance products has significant potential. Personalized insurance contributes to improving the quality of medical care, optimizing costs, and effectively distributing resources of medical organizations. Solving existing problems is possible through the integration of MIS data and the development of architectural solutions, considering ethical aspects and ensuring the availability of insurance products. This approach allows medical organizations to create their own insurance offerings based on MIS data, which is especially relevant for specialized clinics with a specific target audience.

Keywords: medical information systems, personalized insurance, pharmaceutical insurance, big data, machine learning

Введение

Внедрение цифровых технологий является главным трендом и направлением развития современного здравоохранения. Повсеместное использование медицинских информационных систем (МИС), цифровых и мобильных продуктов, а также аналитики больших данных и машинного обучения позволяют улучшить качество медицинской помощи, оптимизировать затраты и персонализировать лечение для каждого пациента. В частности, использование данных из МИС позволяет учитывать индивидуальные потребности и риски здоровья пациентов, а также открывает страховым компаниям и медицинским организациям новые возможности создания персонализированных предложений страхования [20, 30].

Медицинские информационные системы представляют собой комплекс программных решений, разрабатываемый для лечебно-профилактических медицинских организаций (МО), обеспечивающих сбор, хранение, обработку и обмен медицинской информацией; они играют ключевую роль в современной медицине, предоставляя врачам и медицинскому персоналу доступ к полной и актуальной информации о пациентах, что способствует улучшению диагностических и клинических исходов. МИС включают в себя электронные медицинские карты (ЭМК), лабораторные информационные системы (ЛИС), радиологические информационные системы (РИС) и другие модули, которые интегрируют данные о пациентах в единую базу данных. Использование МИС позволяет избежать множество рутинных процессов, связанных с обращением медицинской документации, значительно улучшает качество и оперативность медицинского обслуживания, а также предоставляет уникальные возможности для накопления и анализа больших данных разного рода и характера.

Целью исследования явился обзор современных медицинских информационных систем и их функциональных возможностей, изучение возможности использования данных МИС для разработки и персонализации продуктов лекарственного страхования. По результатам проведенного обзора также была предложена потенциальная модель схемы определения индивидуальной конфигурации персонализированного продукта лекарственного страхования, а также выявление перспектив и рисков исследований и разработок в данной области.

Методика

Поиск англоязычной литературы велся при помощи инструментов расширенного поиска текстовой базы данных медицинских и биологических публикаций PubMed, а также Google Scholar. Применялись фильтры по году публикации (отфильтрованы статьи старше 2010 года), а также по таким ключевым словам, как «EHR», «Electronic health records», «Big Data», «Data-driven», «Machine learning», «ML», «Artificial intelligence», «AI». Помимо прочего велся поиск обзорных статей по функционалу медицинских информационных систем и особенностям содержащихся в них данных среди англоязычных и отечественных публикаций, поиск которых осуществлялся в базе научной электронной библиотеки КиберЛенинка. Включенные в анализ исследования были преимущественно посвящены тематике извлечения информации из записей МИС и медицинских баз данных и ее полезного использования в контексте улучшения и оптимизации медицинской и фармацевтической помощи. Анализ научной литературы показал следующие направления использования данных МИС для разработки и оптимизации процессов здравоохранения: Извлечение информации из неструктурированных данных МИС для создания фенотипов пациентов [27]; Использование данных МИС для проведения медицинских исследований и улучшения клинической практики [13]; Анализ влияния МИС на качество медицинской помощи и снижение ресурсных и материальных затрат [3]; Анализ влияния информационных технологий на качество клинических услуг и удовлетворенность пациентов [4]; Анализ преимуществ интеграции МИС в системы поддержки принятия клинических решений для повышения их эффективности [9]; Применение данных из МИС и прочих источников в виде медицинских баз данных для улучшения точности прогнозирования и оптимизации планов лечения пациентов [30]; Анализ возможности использования больших данных в здравоохранении для персонализации медицинских услуг [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Использование данных из МИС для персонализации медицинских услуг и страхования активно изучается в англоязычной научной литературе. В ходе анализа отечественных баз научных исследований не было найдено работ, соответствующих тематике данной статьи.

В современных МО используются различные типы МИС, которые интегрируют данные из различных источников и предоставляют их пользователям в удобной форме: 1) Электронные медицинские карты (ЭМК). ЭМК являются одним из основных компонентов МИС, обеспечивающих хранение и доступ к полной медицинской истории пациента. ЭМК включает в себя данные о диагнозах, назначениях, результатах анализов и процедур, а также данные о прививках, вакцинациях и аллергиях. ЭМК позволяют улучшить качество и оперативность медицинской помощи за счет быстрого доступа к актуальной информации о пациенте [30]. 2) Лабораторные информационные системы (ЛИС). ЛИС предназначены для записи, назначения, выполнения и интерпретации лабораторных исследований. ЛИС также обеспечивают хранение данных и интеграцию с другими компонентами МИС – эффективные конфигурации ЛИС снижают риск возникновения ошибок в данных и ускоряют получение результатов исследований другими компонентами МИС [13]. 3) Радиологические информационные системы (РИС). РИС концептуально схожи с ЛИС, но используются для управления процессами радиологических исследований, включая рентген, МРТ, КТ и УЗИ, а также полученными благодаря им данными. Улучшение качества диагностических и лечебных мероприятий достигается также за счет оптимизации множества процессов – РИС обеспечивают быстрый доступ к радиологическим данным, а данные исследований легко интегрируются в ЭМК, что также позволяет проводить ретроспективный анализ динамики состояния здоровья пациента [5, 27].

МИС обладают широкими функциональными возможностями, которые позволяют автоматизировать и оптимизировать различные аспекты оказания медицинской и фармацевтической помощи. Перечислим основные функции МИС, так или иначе рассмотренные в научной литературе: Хранение и доступ к медицинским данным. МИС обеспечивают централизованное хранение данных о пациентах, включая истории болезни, результаты анализов, данные о прививках и назначения лекарственных препаратов (ЛП) [7, 20]; Вспомогательные инструменты и сервисы. МИС включают инструменты для анализа данных и поддержки принятия клинических решений, такие как автоматические напоминания о назначениях, рекомендации по лечению и предупреждения о возможных взаимодействиях лекарственных препаратов [4, 15]; Интеграция с лабораторными и диагностическими системами. МИС обеспечивают интеграцию с ЛИС и РИС, что позволяет автоматизировать процессы назначений, описания и получения результатов исследований [13]; Управление расписанием и ресурсами. МИС также имеют

функционал планирования и управления расписанием работы врачей и медицинского персонала, а также для управления ресурсами медицинской организации, в том числе и медицинским оборудованием [9]; Финансовый учет и управление затратами. МИС помогают управлять финансовыми потоками и бухгалтерией медицинской организации, включая учет затрат на лечение, управление расчетами с пациентами, подрядчиками, страховыми компаниями, а также позволяют выставлять счета для оплаты услуг [7].

Таким образом, основной функционал современных МИС направлен на обеспечение удобного доступа ко всей необходимой информации для врачей, медицинского персонала и самих пациентов, для оперативной реакции на изменение состояния здоровья и ускорения процессов принятия решений по медицинской и фармацевтической помощи. Также МИС являются удобным инструментом для оптимизации финансовых процессов внутри МО, использования внутренних ресурсов клиники и организации работы ее сотрудников.

Современные медицинские информационные системы собирают и хранят широкий спектр данных, обеспечивая комплексное ведение медицинской информации о пациентах. Основные типы данных включают: Демографические данные. Данные о пациенте для идентификации пациента и организации медицинского обслуживания: ФИО, дата рождения, пол, адрес проживания, контактная информация, социальный статус и другие [30]; Клинические данные. Данные для диагностики, отслеживания состояния здоровья пациента и принятия клинического решения: история болезни, данные о прививках и вакцинациях, поставленные диагнозы, записи о визитах к врачу, жалобы и симптомы, назначения лекарственных препаратов и планы лечения [7]. Сюда также входят данные о результатах лабораторных и радиологических исследований [13]; Данные о назначении ЛП. Данные о фармацевтической помощи: информация о назначениях, выписанных рецептах, дозировках, сроках и режимах приема, а также истории применения препаратов и сведения о нежелательных реакциях [19]; Жизненные показатели. Данные мониторинга жизненных показателей пациента и возможность отследить их динамику: показатели жизненно важных функций (давление, температура, пульс, сатурация кислорода и др.), в том числе и данные, получаемые с датчиков в организме и интернет вещей [5]; Данные о транзакциях и финансовых взаимодействиях. Данные о финансовой истории взаимодействия пациентов с МО: история платежей, счета за медицинские услуги, информация о страховых выплатах и программах лояльности [15].

Персонализация подразумевает под собой адаптацию продукта под индивидуальные потребности и характеристики каждого клиента. В контексте медицинского и лекарственного страхования персонализация включает в себя учет фактов из истории болезни, демографических данных пациента, текущего состояния здоровья, образа жизни и прочих факторов, влияющих на риск возникновения тех или иных заболеваний и потребности в оказании медицинской и фармацевтической помощи. В отличие от традиционных страховых продуктов, универсальных для всех категорий клиентов, персонализированные страховые продукты предлагают более узкие и подходящие для конкретного пациента условия покрытия, что также отражается на стоимости страхового продукта и способствует избавлению от платы за неактуальные для пациента услуги [28]. Разработка персонализированных страховых продуктов требует использования современных технологий (например, анализ больших данных и использование методов машинного обучения) и сопряжена с многочисленными исследованиями, которые позволяют извлечь бизнесу много важной информации о своих клиентах [16, 24].

Существует ряд общепринятых методов и подходов для работы с большими данными, а конкретно, извлечения информации, обработки, формирования гипотез и проблем, а также поиска способов их решения. Многие из них универсальны для разных источников и типов данных, далее рассмотрим их в контексте МИС и страховых продуктов.

Любое исследование начинается с поиска необходимых источников и интеграции данных. МИС, отчасти, решают проблемы интеграции внутренних данных медицинской организации: базы данных МИС позволяют создать целостную картину состояния здоровья пациента, что может улучшить точность персонализированных страховых продуктов [11, 22]. Факт наличия всех необходимых данных позволяет перейти к исследовательскому анализу данных. Анализ ЭМК и прочих модулей МИС, в комбинации с современными технологиями, позволяет обрабатывать данные в реальном времени и принимать оперативные решения [8]. Возможность организации простого доступа к данным для их последующей обработки – одно из условий построения успешной аналитики и дальнейших этапов исследования. Один из самых новых и инновационных способов разработки страховых продуктов – прогнозная аналитика и имитационное моделирование. Эти подходы используют статистические методы и алгоритмы машинного обучения, например, для предсказания вероятности заболеваний или определения и конкретизации потребностей в медицинской и фармацевтической помощи для конкретного человека, используя

доступные о нем данные из МИС, что позволяет компаниям создавать персонализированные страховые продукты [21]. Алгоритмы машинного и глубокого обучения используются для анализа больших объемов данных: они помогают выявлять скрытые паттерны и закономерности в данных, а также помочь с классификацией данных по неочевидным признакам, тем самым делая процесс аналитики более эффективным и улучшая точность прогнозов [18, 26]. В ситуациях, когда исследовательская задача заключается в анализе текстовых данных, могут помочь методы обработки естественного языка, или NLP (от англ. – Natural language processing). NLP используется для анализа неструктурированных текстовых данных, таких как записи врачей и данные из ЭМК, что позволяет преобразовывать текстовую информацию в структурированные данные для анализа и прогнозирования многих событий и рисков [30].

С точки зрения системной аналитики, существует ряд официальных требований и лучших практик для обеспечения интегрируемости данных из МИС в другие системы и возможности использования данных для аналитических процессов: Данные системы должны соответствовать критериям интероперабельности и функциональной совместимости. Интероперабельность подразумевает под собой стандартизацию форматов данных и использование общих протоколов для обмена информацией.

Существуют зарубежные стандарты HL7 и FHIR, соответствие которым способствует наличию совместимости между различными системами [17]. Подобные требования к интероперабельности описаны в отечественном государственном стандарте «ГОСТ Р 55062-2012 Информационные технологии (ИТ). Системы промышленной автоматизации и их интеграция. Интероперабельность.» [2]; Данные системы должны быть стандартизованы. Использование унифицированных классификаторов, таких как МКБ-10, МКБ-11 (Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем) и SNOMED CT (Систематизированная медицинская номенклатура – Клинические термины), помогает стандартизировать медицинскую терминологию и улучшает качество данных [10]; Данные системы должны быть доступны, существующие технологические решения должны соответствовать критериям гибкости и масштабируемости.

Использование облачных технологий и распределенных систем для хранения и обработки медицинских данных позволяет централизовать информацию и обеспечивать доступ к ней в реальном времени [25]. Такие инструменты, как Hadoop и Spark, позволяют эффективно обрабатывать и анализировать большие объемы медицинской информации, улучшая точность и скорость анализа [12]. Вышеперечисленные инструменты также имеют доступные интерфейсы, которые поддерживают интеграцию с распространенными языками программирования для их оптимизации под МИС и прочие нужды медицинского бизнеса, что обеспечивает гибкость и масштабируемость разработок процессов обращения данных и прочей информации внутри компании.

Одна из главных проблем данных МИС – проблема качества данных. Значительная доля данных, поступающая в системы – рукописный и печатный текст, вводимый врачами во время приема и описания результатов лабораторных и радиологических исследований, где велика доля орфографических ошибок, сокращений, а также профессиональной терминологии. Неполные или ошибочные данные могут привести к неверным выводам и ошибочным решениям, что требует механизмов проверки и валидации данных [14]. Один из способов реализовать подобные механизмы – использование новейших разработок в области отдельного направления машинного обучения, под названием Data Quality (от англ. Качество данных). Разрабатываемые модели улучшения качества данных способствуют исправлению ошибок, однако отсюда вытекает следующая проблема использования данных из МИС – технические сложности, а также требования к наличию значительных ресурсов и квалифицированных специалистов для реализации сложных информационно-технологических решений. Решение этой проблемы требует от компаний инвестиций в серверную и технологическую инфраструктуру и дополнительное обучение сотрудников [8].

Лекарственное страхование представляет собой вид добровольного медицинского страхования, который покрывает расходы на приобретение ЛП, назначаемых врачом. Это страхование может включать частичную или полную компенсацию затрат в первую очередь на рецептурные препараты. Персонализация в контексте лекарственного страхования подразумевает под собой формирование конфигурации и стоимости продуктового предложения, исходя из индивидуальных особенностей и характеристик пациента. На рисунке представлена модель-схема архитектуры системы определения индивидуальной конфигурации персонализированного продукта лекарственного страхования.

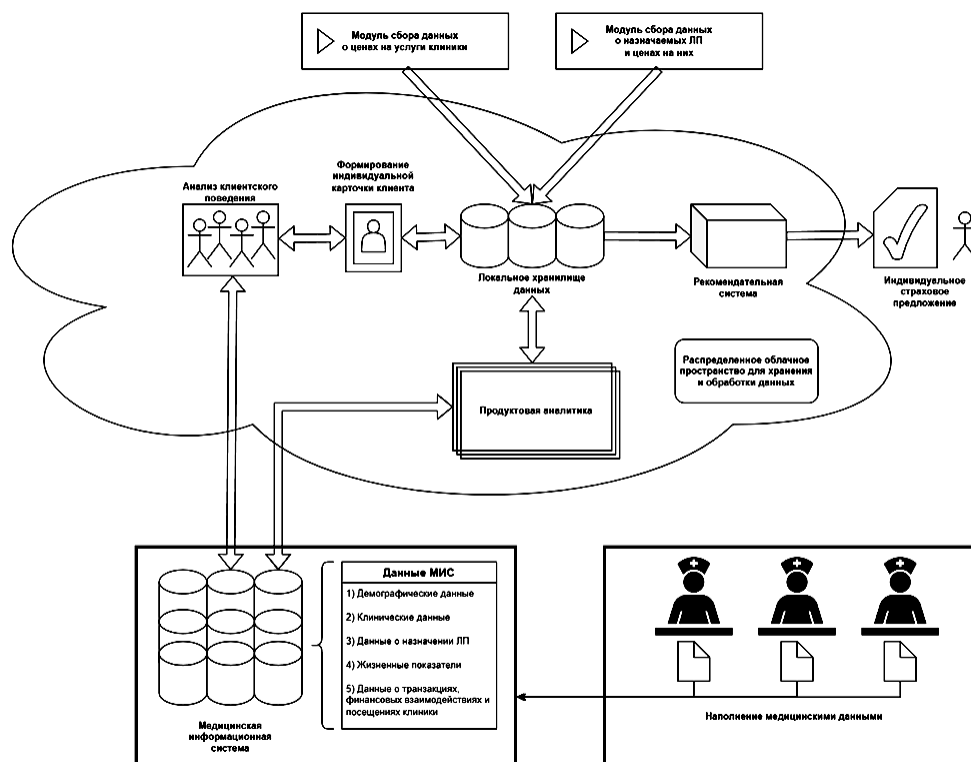


Рис. Модель-схема архитектуры системы определения индивидуальной конфигурации персонализированного продукта лекарственного страхования

Схема учитывает все вышеописанные требования, критерии и возможности для оптимизации. Пошаговое описание процесса определения индивидуального страхового предложения (ИСП) можно сформулировать следующим образом: 1) Извлечение и анализ данных. Современные методы обработки и анализа данных, включающие в себя методы машинного, глубокого обучения, а также NLP, позволяют сформировать четкую картину и определить закономерности клиентского поведения. Облачные вычислительные мощности и распределенное хранилище – удобное и высокопроизводительное место для хранения и исполнения разрабатываемых моделей, соответствующее критериям гибкости и масштабируемости. 2) Дополнение существующей базы данными из сторонних источников. Автоматизированные процессы сбора данных о ценах на услуги врачей специалистов, а также о ценах на назначаемые ЛП с сайтов агрегаторов позволяют получать актуальные данные о ценообразовании, для их последующего использования в анализе и определении конфигурации страхового предложения. 3) Определение конфигурации и стоимости ИСП. Конфигурация продукта лекарственного страхования в первую очередь зависит от демографических данных пациентов, данных о назначениях и ценообразовании ЛП. Этап продуктовой аналитики включает в себя анализ услуги приема и консультации конкретного врача-специалиста как отдельную экономическую единицу. Обобщение данных о поведении пациента, характеристиках и результатах приема врача, а также данных о ценообразовании на услуги и ЛП позволяет создать сводную матрицу характеристик и их значений для анализа рекомендательной системой. 4) Работа рекомендательной системы и создание ИСП. Создание ИСП предполагает под собой анализ и симуляцию поведения пациента (сценарный анализ). Сценарный анализ представляет собой моделирование различных сценариев развития событий для оценки возможных затрат. Рекомендательная система изучает поведение пациента и симулирует процесс назначения лекарственных препаратов. Результаты работы рекомендательной системы объединяются с данным о ценообразовании и, после финальной обработки полученных данных, формируют итоговую стоимость и конфигурацию ИСП.

Доктор Соьер К. и его коллеги в своей статье обсуждают использование данных из МИС в исследованиях Data Science (от англ. «Наука о данных»), выявляя ключевые проблемы таких задач, как изучение здоровья населения, разработку моделей классификации и прогнозирования, а также симуляцию рандомизированных клинических испытаний. Авторы выделяют несколько методологических проблем, связанных с анализом данных МИС и применимых к нашему

исследовании [23]. В таблице представлено описание данных проблем, а также подходов к их решению.

Таблица. Проблемы использования данных из МИС в задачах, связанных с анализом данных и их возможные решения

№	Проблема	Описание проблемы	Возможное решение
1	Отсутствует возможность обеспечить точность выборки	Различия в определении случаев при статистическом анализе данных для определения клиентского поведения могут приводить к непредсказуемому и необоснованному включению или исключению пациентов из тех или иных подгрупп, что может исказить результаты.	Разработка и использование методов валидации данных, а также проведение анализов на чувствительность.
2	Проблема неоднородности данных	Неоднородность в определении показателей и переменных может исказить результаты анализа.	Включение в команду экспертов из различных областей для разработки методов более точного определения переменных и валидации результатов их работы.
3	Ограниченные возможности внедрения и интеграции	Проблемы с переносом данных из МИС в клиническую практику из-за различий в структуре данных.	Обеспечение универсализации данных при разработке архитектурных решений.
4	Субъективное распределение имеющихся подходов к лечению того или иного заболевания	Различия в принятии решений врачами могут влиять на результаты исследования.	Применение причинно-следственных диаграмм и корректировка переменных, влияющих на принятие решений, а также обоснованных методов обобщения полученной из данных информации.
5	Переобучение разрабатываемых моделей	Результаты могут быть ограничены конкретным набором данных и не обобщаться на другие контексты, показатели точности разрабатываемых моделей машинного обучения могут снижаться.	Проверка моделей на внешних наборах данных, использование валидационных выборок и методов кросс-валидации, а также создание и использование независимых метрик для оценки показателей моделей.

Заключение

Использование данных медицинских информационных систем для разработки персонализированных продуктов лекарственного страхования демонстрирует значительный потенциал. Персонализированное страхование способствует улучшению качества медицинской помощи и оптимизации финансовых затрат на продукты ДМС и лекарственного страхования.

Существующие проблемы и вызовы, в большинстве своем, могут быть решены на этапе интеграции данных МИС и разработки собственных архитектурных решений. Предложенная нами модель использует современные методы и подходы к обработки данных МИС, соответствует лучшим практикам интеграции и обработки данных, а также использует методы машинного и глубокого обучения для извлечения данных из МИС, что решает проблему качества медицинских данных. Решение проблем, которые возникают в процессе разработки программного решения и не могут быть превентивно устранены – одна из дальнейшей целей данной работы.

Одна из проблем, которую стоит учитывать при разработке собственных решений, основанных на использовании анализа больших данных, методов машинного и глубокого обучения – этическая составляющая вопроса обеспечения доступности лекарственного страхования. Франсуа Шолле (2024) в своей книге «Глубокое обучение на Python» обсуждает этические вопросы разработки методов машинного, глубокого обучения и искусственного интеллекта (ИИ). Он подчеркивает важность ответственности разработчиков за влияние ИИ на общество. Шолле отмечает необходимость прозрачности и объяснимости алгоритмов, чтобы пользователи могли понимать решения ИИ. Он также акцентирует внимание на проблемах предвзятости в данных и алгоритмах, которые могут приводить к несправедливым результатам, а также на необходимости разработки ИИ в соответствии с принципами справедливости и уважения к правам человека [6]. При использовании данных МИС особенно важно учитывать такие вопросы, как справедливость доступности медицинских услуг и недопущение дискриминации на основе демографических и прочих данных – здесь требуется разработка этических рамок и стандартов, или же минимальной

доступной конфигурации страхового продукта, для обеспечения справедливого использования данных и равномерного распределения возможностей среди всех категорий пациентов [29].

Таким образом, при условии преодоления технических и организационных вызовов, а также учета этических аспектов разработки продуктов на базе методов глубокого и машинного обучения, существует возможность моделирования конфигурации и стоимости ИСП. Исследование показало, что анализ и обработка данных из МИС является необходимым условием для разработки и создания персонализированных продуктов ДМС и лекарственного страхования. Персонализированные страховые продукты имеют преимущества над традиционными как с точки зрения повышения качества медицинской помощи и оптимизации затрат на ее обеспечение, так и для более равномерного распределения ресурсов МО. Одним из главных преимуществ данного подхода – возможность МО создавать собственные страховые предложения на базе больших данных своих МИС, при условии инвестиций в серверную и вычислительную инфраструктуру, а также обучения кадрового состава. Это особенно применимо в ситуациях, когда целевая аудитория пациентов клиники ограничена группой лиц определенного возраста, что актуально для детских медицинских центров. Разработка персонализированных страховых продуктов в таких клиниках повышает лояльность пациентов или их родителей, а проанализированная информационная база МИС позволяет вычлнить факты, полезные для разработки новых выгодных предложений и повышения качества оказываемой медицинской и фармацевтической помощи.

Литература (references)

1. Кошечкин К.А., Свистунов А.А., Лебедев Г.С. и др. Практика применения систем на основе искусственного интеллекта в сфере обращения лекарственных средств // Вестник Росздравнадзора. – 2022. – Т.3. – С. 27-33. [Koshechkin K.A., Svistunov A.A., Lebedev G.S. et al. *Vestnik Roszdravnadzora*. Bulletin of Roszdravnadzor. – 2022. – V.3. – P. 27-33. (in Russian)]
2. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ Р 55062–2012 «Системы промышленной автоматизации и их интеграция. Интероперабельность. Основные положения». – Москва: Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии, 2012. [Natsional'nyi standart Rossiiskoj Federatsii. *GOST R 55062–2012 "Sistemy promyshlennoi avtomatizatsii i ikh integratsiya. Interoperabel'nost'". Osnovnye polozheniya*]. – Moscow: *Federal'noe agentstvo po tekhnicheskomu regulirovaniyu i metrologii*. Federal agency of technical regulation and metrology, – 2012. (in Russian)]
3. Серёгина И.Ф., Князев Е.Г., Малаев М.Г. и др. Экспертиза качества медицинской помощи в современных условиях: проблемы и решения // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – Т.1. – С. 9-15. [Serjogina I.F., Knjazev E.G., Malaev M.G. et al. *Vestnik Roszdravnadzora*. Bulletin of Roszdravnadzor. – 2016. – V.1. – P. 9-15. (in Russian)]
4. Alotaibi Y.K., Federico F. The impact of health information technology on patient safety // *Saudi Medical Journal*. – 2017. – V.38, N12. – P. 1173-1180.
5. Brown D., McGinnis T. Considerations for integrating behavioral health services within Medicaid accountable care organizations. – Hamilton, NJ: Center for Health Care Strategies, 2014. – 10 p.
6. Chollet F. Deep Learning with Python. 4th ed. – New York, NY: Manning Publications, 2024.
7. Collins F.S., Varmus H. A New Initiative on Precision Medicine // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – V.372, N9. – P. 793-795.
8. Dash S., Shakyawar S.K., Sharma M., Kaushik S. Big data in healthcare: management, analysis and future prospects // *Journal of Big Data*. – 2019. – V.6, N1. – P. 54.
9. Emanuel E.J., Wachter R.M. Artificial Intelligence in Health Care // *JAMA*. – 2019. – V.321, N23. – P. 2281.
10. Fung K.W., Xu J., Bodenreider O. The new International Classification of Diseases 11th edition: a comparative analysis with ICD-10 and ICD-10-CM // *Journal of the American Medical Informatics Association*. – 2020. – V.27, N5. – P. 738-746.
11. Jaleel A., Mahmood T., Hassan M.A., Khawaja K.F. Towards Medical Data Interoperability Through Collaboration of Healthcare Devices // *IEEE Access*. – 2020. – V.8. – P. 132302-132319.
12. Jee K., Kim G.-H. Potentiality of Big Data in the Medical Sector: Focus on How to Reshape the Healthcare System // *Healthcare Informatics Research*. – 2013. – V.19, N2. – P. 79.
13. Jensen P.B., Jensen L.J., Brunak S. Mining electronic health records: towards better research applications and clinical care // *Nature Reviews Genetics*. – 2012. – V.13, N6. – P. 395-405.
14. Kahn M.G., Callahan T.J., Barnard J., et al. A Harmonized Data Quality Assessment Terminology and Framework for the Secondary Use of Electronic Health Record Data // *eGEMs (Generating Evidence & Methods to improve patient outcomes)*. – 2016. – V.4, N1. – P. 18.
15. Houry M.J., Ioannidis J.P.A. Big data meets public health // *Science*. – 2014. – V.346, N6213. – P. 1054-1055.

16. Al Kuwaiti A., Nazer K., Al-Reedy A., et al. A Review of the Role of Artificial Intelligence in Healthcare // Journal of Personalized Medicine. – 2023. – V.13, N6. – P. 951.
17. Mandel J.C., Kreda D.A., Mandl K.D., et al. SMART on FHIR: a standards-based, interoperable apps platform for electronic health records // Journal of the American Medical Informatics Association. – 2016. – V.23, N5. – P. 899-908.
18. Miotto R., Wang F., Wang S., Jiang X., Dudley J.T. Deep learning for healthcare: review, opportunities and challenges // Briefings in Bioinformatics. – 2018. – V.19, N6. – P. 1236-1246.
19. Murray M.D. Use of Data from Electronic Health Records for Pharmacoepidemiology // Current Epidemiology Reports. – 2014. – V.1, N4. – P. 186-193.
20. Obermeyer Z., Emanuel E.J. Predicting the Future — Big Data, Machine Learning, and Clinical Medicine // New England Journal of Medicine. – 2016. – V.375, N13. – P. 1216-1219.
21. Rajkomar A., Dean J., Kohane I. Machine Learning in Medicine // New England Journal of Medicine. – 2019. – V.380, N14. – P. 1347-1358.
22. Reddy S., Chen D., Manning C.D. CoQA: A Conversational Question Answering Challenge // Transactions of the Association for Computational Linguistics. – 2019. – V.7. – P. 249-266.
23. Sauer C.M., Chen L.-C., Hyland S.L., et al. Leveraging electronic health records for data science: common pitfalls and how to avoid them // The Lancet Digital Health. – 2022. – V.4, N12. – P. e893-e898
24. Schüssler-Fiorenza Rose S.M., Contrepois K., Moneghetti K.J., et al. A longitudinal big data approach for precision health // Nature Medicine. – 2019. – V.25, N5. – P. 792-804.
25. Shen N., Sequeira L., Silver M.P., et al. Patient Privacy Perspectives on Health Information Exchange in a Mental Health Context: Qualitative Study // JMIR Mental Health. – 2019. – V.6, N11. – P. e13306.
26. Shickel B., Tighe P.J., Bihorac A., Rashidi P. Deep EHR: A Survey of Recent Advances in Deep Learning Techniques for Electronic Health Record (EHR) Analysis // IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics. – 2018. – V.22, N5. – P. 1589-1604.
27. Shivade C., Raghavan P., Fosler-Lussier E., et al. A review of approaches to identifying patient phenotype cohorts using electronic health records // Journal of the American Medical Informatics Association. – 2014. – V.21, N2. – P. 221-230.
28. Topol E.J. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence // Nature Medicine. – 2019. – V.25, N1. – P. 44-56.
29. Vayena E., Blasimme A., Cohen I.G. Machine learning in medicine: Addressing ethical challenges // PLOS Medicine. – 2018. – V.15, N11. – P. e1002689.
11. Wang Y., Wang L., Rastegar-Mojarad M., et al. Clinical information extraction applications: A literature review // Journal of Biomedical Informatics. – 2018. – V.77. – P. 34-49.

Информация об авторах

Кондрашов Александр Андреевич – аспирант, кафедра фармацевтической химии и организации фармацевтического дела, факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Минобрнауки России. E-mail: kondrasasha@mail.ru

Курашов Максим Михайлович – кандидат фармацевтических наук, доцент, заместитель директора Медицинского института по специальности «Фармация» ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Минобрнауки России. E-mail: kurashov-mm@rudn.ru

Лоскутова Екатерина Ефимовна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой управления и экономики фармации Медицинского института ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Минобрнауки России. E-mail: loskutova-ee@rudn.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.11.2024

Принята к печати 20.03.2025

ЮБИЛЕИ*DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.37 EDN: ZXLECH***ВЕКОВОЙ ПУТЬ КАФЕДРЫ ГОСПИТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ (К 100-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ ГОСПИТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ СГМУ)****© Ломаченко Ю.И., Безалтынних А.А.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

В статье изложена история создания и основные этапы развития кафедры госпитальной хирургии Смоленского государственного медицинского института (ныне – университета) с 1924 по 2025 годы. В основу статьи положена информация из доступных источников медицинской информации, архивных источников, воспоминаний сотрудников кафедры.

Ключевые слова: хирургия, кафедра госпитальной хирургии, исторический очерк

CENTURY PATH OF THE DEPARTMENT OF CLINICAL SURGERY (ON OCCASION OF THE 100TH JUBILEE OF THE DEPARTMENT OF CLINICAL SURGERY, SMOLENSK STATE MEDICAL UNIVERSITY)**Lomachenko Yu.I., Bezaltynnykh A.A.***Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia**Abstract*

The article describes the history and milestones of the main stages of development of the Department of Hospital Surgery of the Smolensk State Medical Institute (now the University) from 1924 up to 2025. The article is based on information from available sources of medical information, archival sources, and memoirs of the department staff.

Keywords: surgery, Department of Hospital Surgery, historical sketch.

«Клиника госпитальной хирургии – большая школа, работать в ней – немалая честь».

Н.А. Шаров, 1970 [25]

Исторический очерк о становлении, развитии и достижениях кафедры – это своего рода дань уважения и благодарности всем сотрудникам, работавшим в коллективе, создавшим его имидж и славу, укреплявшим своим кропотливым трудом из года в год авторитет клиники и учебного медицинского заведения, которое из медицинского факультета превратилось за 105-летний период в элитный почитаемый медицинский университет. История кафедры неотделима от истории Смоленского государственного медицинского университета.

Создание кафедры госпитальной хирургии являлось неотвратимой необходимостью в далёком 1924 году для завершения обучения по хирургии первого выпуска врачей медицинского факультета Смоленского университета (первый выпуск состоялся в 1925 году). По историческим сведениям, 1924 г. признан «исключительно тяжёлым в жизни медицинского факультета ... в течение года его трижды закрывали и вновь открывали» [23].

Российская хирургия в те годы была уже самостоятельной с формированием собственных хирургических школ, независимых от влияния западной европейской хирургии. На XVI Российском съезде хирургов (3-8 мая 1924 года) было заявлено рекордное количество докладов – 200, в прениях по обсуждению которых заслушено 438 выступлений [22]. К работе на медицинском факультете Смоленского университета и хирургических клиниках были привлечены

ученики известных российских хирургов, приехавшие в Смоленск на постоянную работу, которые были готовы передавать свой опыт и знания молодому поколению будущих врачей [23].

Госпитальная хирургическая клиника была организована 1 ноября 1924 года на базе 1-ой Смоленской советской больницы (ныне 1 ГКБ г. Смоленска). Помещение клиники на 35 коек располагалось в главном корпусе двухэтажного каменного здания, состояло из 4-х палат (2 мужских, 2 женских), операционной и перевязочной [5]. Информации об учебных помещениях нет – вероятно, их не было, обучение проводилось у постели больных, в перевязочных и операционных, что соответствовало наставлениям великого Николая Ивановича Пирогова. В его проекте о необходимости учреждения в Медико-хирургической академии Санкт-Петербурга новой кафедры – госпитальной хирургии – было указано о том, что основной задачей, стоящей перед клиническими преподавателями, является обучение будущих врачей искусству «... наблюдать природу не глазами и ушами своего учителя, но своими собственными» [18-20].

Согласно историческим сведениям, с 1924/25 учебного года на медфаке был организован студенческий хирургический кружок имени Н.И. Пирогова, объединивший работу студентов 3-5 курсов. Среди руководителей кружка был первый заведующий клиникой госпитальной хирургии – профессор Сергей Леонидович Коллюбакин, а также будущий заведующий – в то время сотрудник кафедры общей хирургии Алексей Алексеевич Оглоблин. На заседаниях кружка, проходивших раз в две недели, с докладами выступали студенты и преподаватели хирургических клиник, которые «делали сообщения по частным вопросам хирургии» [23].

Профессор С.Л. Коллюбакин одновременно заведовал кафедрой оперативной хирургии, был выпускником Саратовского университета (1911 г.), ученик известного хирурга – профессора В.И. Разумовского. Ассистентами кафедры госпитальной хирургии работали: М.Б. Бирштейн (ученик профессора С.И. Спасокукоцкого); В.В. Крапивин (г. Саратов); сверхштатный ординатор М.И. Цыпина; с 1926 г. – И.А. Полиевктов (ассистент профессора Ф.А. Рейна, много лет возглавлявшего Общество русских хирургов в Москве; с 1933 г. – И.А. Полиевктов избран заведующим кафедрой общей хирургии нашего тогда института) [5; 23]. О научных интересах коллектива клиники свидетельствуют публикации, посвященные лечению грыж, опухолей, непроходимости кишечника и другой неотложной хирургической патологии [6]. Лечение данных хирургических заболеваний в те годы было проблемным, а приобретаемый опыт актуальным, о чем свидетельствуют обсуждения на XVIII, XIX, XX Российских съездах хирургов, состоявшихся соответственно в 1926, 1927, 1928 гг. [22].



проф. КОЛЮБАКИН
Сергей Леонидович
руководил кафедрой
1924-1929 гг.



проф. ПРОКИН
Александр Дмитриевич
руководил кафедрой
1929-1930 гг.



проф. ЧИЖОВ
Иван Иванович
руководил кафедрой
1930-1932 гг.

Первые руководители кафедры госпитальной хирургии

После того, как в 1929 году профессор С.Л. Коллюбакин перешёл на работу в Бакинский медицинский институт, непродолжительное время руководили кафедрой госпитальной хирургии: профессор Александр Дмитриевич Прокин, ранее работавший у профессора А.В. Мартынова в Москве (к сожалению, профессор А.Д. Прокин скоропостижно скончался в 1930 г.) [4], и профессор Иван Иванович Чижов, заведующий одновременно кафедрой оперативной хирургии (в 1930 г. защитил докторскую диссертацию «Вилочковая железа и её патология»; в 1932 г. переехал в Ашхабад, работал профессором хирургии и анатомии в Туркменском медицинском институте, с 1936 г. – профессором кафедры госпитальной хирургии Ивановского медицинского института).

В январе 1933 года госпитальная клиника переведена на базу 2-ой Советской (городской) больницы (ныне – КБСМП), развернута на 2 этаже бывшего здания больницы общества Красного креста, построенного ещё в конце XIX века. Заведующим кафедрой был избран Алексей Алексеевич Оглоблин, выпускник медицинского факультета Дерптского (Юрьевского) государственного университета, ученик профессоров В.Г. Цеге Мантейфеля и Н.Н. Бурденко, работавший хирургом в госпиталях в периоды первой мировой войны, революций 1917 года и гражданской войны, а затем в мирное время – в лечебных учреждениях г. Смоленска и на кафедре общей хирургии (в отдельных источниках клиника называется пропедевтическая хирургическая) медицинского факультета Смоленского университета, хорошо знавший немецкий и английский языки. «Его жизнь и деятельность – пример подлинного служения медицинской науке» [25]. В историческом очерке о Смоленском государственном медицинском университете [23] имеется ссылка на воспоминания студента медицинского факультета Смоленского университета, в последующем профессора-онколога И.М. Воронцова: «Мы всегда отдавали должное великолепной хирургической технике проф. А.А. Оглоблина...». По мнению профессора И.Н. Ломаченко, с середины 20-х и в 30-е годы XX века начала формироваться смоленская хирургическая школа А.А. Оглоблина и его первого ученика – А.А. Картавенко (заведующего кафедрой госпитальной хирургии с 1960 года (по отдельным источникам – с февраля 1961 года), после ухода проф. А.А. Оглоблина на пенсию) [11].



проф. ОГЛОБЛИН
Алексей Алексеевич
руководил кафедрой
1933-1960 гг.

А. Оглоблин



**Новое здание клиники госпитальной хирургии
после реконструкции в 1989 г.**

С 1935-1936 гг. госпитальная клиника (4 отделения: полостной хирургии, гнойных заболеваний, травматологическое и оперированных с отдельными перевязочными в каждом из них и изолированным операционным блоком с двумя операционными, предоперационной и автоклавной [24]) разместились в выстроенном для неё трёхэтажном здании, реконструированном в 1989 году (достроен 4-й этаж). Этапы строительства госпитальной хирургической клиники согласовывались непосредственно с Алексеем Алексеевичем Оглоблиным – самостоятельно профессор разрабатывал и вычерчивал принципиальную схему здания для размещения хирургического стационара на 100 коечных мест [24]. В 1936 году А.А. Оглоблин утверждён в звании профессора и ему присвоена учёная степень доктора медицинских наук решением квалификационной комиссии НК Здрава РСФСР. Алексея Алексеевича Оглоблина отличали: хорошая практическая и научная подготовка, организаторские способности, патриотизм, высокий уровень советской духовности и идейности, высокие общечеловеческие ценности (вероятно сказывалось воспитание в детские и юношеские годы в семье священника), стремление заниматься общественной деятельностью наряду с профессиональным трудом. Он был известным в стране хирургом и учёным, в течение ряда лет являлся главным хирургом Смоленского облздравотдела, разносторонне участвовал в подготовке хирургов и врачей смежных специальностей для лечебных учреждений г. Смоленска и районов области (среди них – А.Е. Белицкий, Н.С. Футорный, Н.Д. Михальченко, М.И. Зоев и др.) [9], много лет был председателем областного хирургического общества имени Н.И. Пирогова. Смоленяне трижды избирали его депутатом Верховного совета СССР второго, третьего и четвёртого созывов (1946, 1950, 1954 гг.), неоднократно – депутатом районного, областного и городского Советов депутатов трудящихся, членом облисполкома и облпрофсовета. Многие годы А.А. Оглоблин возглавлял Смоленский областной Комитет защиты мира, был заместителем председателя областного общества «Знание».



Проф. А.А. Оглоблин
проводит практическое занятие



Оперирует проф. А.А. Оглоблин,
ассистирует доц. Е.И. Ребиков

Ещё являясь руководителем пропедевтической хирургической клиники университета, он разработал и опубликовал в 1928 году в центральном журнале «Новая хирургия» собственный способ операции «Способ ушивания культи двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни» [9]. Свой способ профессор А.А. Оглоблин совершенствовал, обучал хирургов его выполнению, представлял свой практический опыт в научно-практических публикациях. Способ Оглоблина предназначен, по мнению автора, для случаев глубокой и низкой пенетрации дуоденальной язвы в соседние органы и заключается в наложении непрерывного двухрядного образованного одной кетгутовой нитью обвивного шва с добавлением сверху его одного или двух рядов 5-6 узловатых швов из тонкого шёлка, захватывающих серозную оболочку кишки, в некоторых случаях (при короткой двенадцатиперстной кишке) с захватом капсулы поджелудочной железы и прилегающих спаек [17].

На период его руководства кафедрой выпали испытания военного времени – годы Великой Отечественной войны. А.А. Оглоблин работал в должностях инспектора-хирурга и главного хирурга в эвакогоспиталях Саратова и начальником хирургического отделения; А.Н. Картавенко – ведущим хирургом нейрохирургического госпиталя. В Великой Отечественной войне участвовали и имели боевые награды сотрудники кафедры госпитальной хирургии: Владимир Андреевич Иванов, Владимир Афанасьевич Емельянов, Евгений Иванович Ребиков, Михаил Сергеевич Солдатенков, в 1944-1945 гг. к преподавательской деятельности на кафедре вернулись профессор А.А. Оглоблин, доцент А.Н. Картавенко, ассистенты В.А. Емельянов, А.Е. Киселёв, Л.К. Пастухова. [23]

Героическим называют военное прошлое Владимира Афанасьевича Емельянова. Его считают организатором хирургической помощи югославским партизанам в 1944 году, он выполнил свыше 10000 операций. Среди его наград два ордена «Красной звезды», орден Отечественной войны, югославский орден «За заслуги перед народом» [23]. Говорят, что хирург В.А. Емельянов спасал жизнь, оперировал лидера югославских партизан, будущего премьер-министра и президента Югославии (1945-1980 гг.) Иосипа Броз Тито.

В военные годы, работая в г. Саратов, профессор А.А. Оглоблин первым в стране применил наложение на рану первичного шва после первичной хирургической обработки огнестрельной раны военного времени [9].

В библиографическом сборнике научных работ сотрудников Смоленского государственного медицинского института (1920-1968 гг.) учтено 49 научных трудов профессора А.А. Оглоблина, в которых он является единственным автором [1]. Хирургические интересы руководителя кафедры определяли научные направления деятельности коллектива. Научные исследования решали проблемы лечения: язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечной непроходимости, рака прямой кишки, огнестрельных ранений живота и конечностей, заболеваний селезёнки, туберкулёза лёгких и опорно-двигательного аппарата, травматизма и его последствий, вопросы переливания крови и др. – подготовлено 2 доктора медицинских наук (В.Н. Баташёв – диссертация посвящена топографической анатомии двенадцатиперстной кишки и дуоденостазам, А.Н. Картавенко – по вопросам хирургии язвенной болезни) и 10 кандидатов медицинских наук. *Примечание: Н.А. Шаров указал, что 14 сотрудников стали кандидатами медицинских наук* [25]. Диссертационные темы отличались разнообразием, что свидетельствует о многопрофильности лечебной и научной работы в клинике госпитальной хирургии (В.А. Емельянов – «Хирургическое лечение огнестрельных ранений живота», Л.К. Пастухова – «Послеоперационные пептические язвы», А.Е. Киселёв – «Массовая заготовка крови в условиях фронта», Д.В. Цивина –

«Экспериментальный аппендицит», В.А. Иванов – изучал в диссертационном исследовании вопросы лечения пневмоторакса у больных туберкулёзом лёгких, К.Ф. Крутиков – работа посвящена огнестрельным остеомиелитам, Я.С. Липский – описал рентгеносемиотику резецированного желудка, Е.А. Некрасова – посвятила свой диссертационный труд непроходимости кишечника, А.И. Рязанская – лечению отморожений конечностей, Е.И. Ребиков – лечению воспалительных процессов химически обработанными тканями).



Первые субординаторы-хирурги со своими наставниками



Колосков В.Д.



Ерёмов В.П.



Кулик Я.П.



Мирошникова Т.А.



Филичкин С.Е.



Сидоренков В.А.



Дракунов В.В.



Демченков А.Я.



Грачёв А.М.



Шаров Н.А.

В 1954 г. выпустились первые субординаторы-хирурги. В группе субординаторов были два будущих зав. кафедрой госпитальной хирургии: Алексей Михайлович Грачёв и Николай Александрович Шаров (оба получили дипломы с отличием), будущий сотрудник кафедры Александр Яковлевич Демченков (диплом с отличием), будущий известный профессор Ярослав Петрович Кулик (диплом с отличием), основным направлением деятельности которого стала кардиохирургия (первым на Смоленщине начал выполнять операции на сердце под контролем зрения; с его именем связано начало кардиохирургии в Амурской области, создатель своей клинической школы [21]). Субординаторы и студенты активно занимались в кафедральном

кружке, получали не только теоретические знания и знакомились с практическим опытом работы клиники, но и приобретали первичные навыки научно-исследовательской деятельности. Это, например, констатирует в своей документально-художественной повести будущий сотрудник кафедры (период работы: 1962-1971 гг.) Иван Николаевич Ломаченко: «В период моей учёбы в институте (1951-1957 гг.) и работы в составе научно-исследовательского студенческого кружка при кафедре А.Н. Картавенко возглавлял этот кружок и руководил в нём научными исследованиями студентов, в том числе и моими первыми поисками в большой медицинской науке.» [13] Все кружковцы находились в одинаковых условиях, имели равные возможности независимо от того, из какого региона они были, являлись городскими жителями или приехали на учёбу из деревни. Уместно отметить, что профессор А.А. Оглоблин родился в деревне Тяполово Поречского уезда (ныне Демидовский район) на Смоленщине, профессор А.Н. Картавенко – в селе Солова Стародубского уезда на Брянщине, профессор А.М. Грачёв – в деревне Алтайского края; профессор И.Н. Ломаченко – в деревне Тереховка Могилёвской области Белоруссии. И таких примеров можно привести много. Целеустремлённость, желание учиться и помогать людям, любовь к избранной профессии, честность перед собой, бескорыстность помогало становлению в хирургии и карьерному росту.



Коллективное фото 50-х годов с участием сотрудников клиники госпитальной хирургии.

В центре – профессор А.А. Оглоблин. Справа от него – профессор А.Н. Картавенко.

Слева – ассистент Е.А. Некрасова

К 1959 году коллектив кафедры состоял из 21 человека: заведующего кафедрой, профессора кафедры, двух доцентов, 15 ассистентов, одного аспиранта и одного ординатора; успешно справлялся с задачами преподавания хирургии студентам 5 и 6 курсов лечебного факультета [23]. В период обучения на кафедре студенты оформляли учебно-клиническую историю болезни по форме, которая не претерпела существенных изменений до настоящего времени – бережно хранится распечатка схемы истории болезни, подписанная лично профессором А.А. Оглоблиным. По воспоминаниям воспитанников кафедры сотрудники имели непререкаемые авторитеты в клинике.

После ухода проф. А.А. Оглоблина на пенсию с 1960 года кафедрой стал заведовать его ученик проф. Анатолий Николаевич Картавенко. Продолжая дело своего учителя, Анатолий Николаевич продолжил активно развивать и научную и лечебную работу в клинике. Мы можем говорить о его хирургическом, педагогическом и организаторском мастерстве – достойный ученик своего учителя. Дочь профессора А.Н. Картавенко (Инна Анатольевна) в день открытия мемориальной доски на здании хирургического корпуса КБСМП сказала: «для отца оно (здание клиники госпитальной хирургии) было вторым домом – он принимал участие в его создании и до последнего своего дня жил его заботами» [7].

Профессор А.Н. Картавенко является выпускником лечебного факультета СГМИ 1932 года (диплом с отличием), сразу зачислен в аспирантуру на кафедру госпитальной хирургии, являлся научным руководителем СНО (1957-1959 гг.), был председателем Смоленского областного хирургического общества имени Н.И. Пирогова (сменил в этой должности своего учителя – профессора А.А. Оглоблина), удостоивался Почётными грамотами Президиума Верховного Совета РСФСР, много раз (~8) избирался депутатом Областного Совета и являлся председателем постоянной комиссии по здравоохранению, был делегатом XXII съезда КПСС, членом обкома КПСС и членом областной комиссии Совпартконтроля, ему присвоено почётное звание «Заслуженный деятель науки РСФСР».



проф. КАРТАВЕНКО
Анатолий Николаевич
руководил кафедрой
1960-1976 гг.



Оперирует профессор А.Н. Картавенко

«К моему приходу (воспоминания И.Н. Ломаченко, сентябрь 1962 года) в аспирантуру клиника и кафедра госпитальной хирургии была многопрофильной по оказанию помощи и обучению студентов: в ней оказывалось квалифицированное хирургическое лечение взрослым и детям со всеми хирургическими заболеваниями, с хирургическим туберкулёзом – лёгких и опорно-двигательного аппарата, с травмой и ортопедическими деформациями, изучалась и преподавалась студентам военно-полевая и военно-морская хирургии» [10].

За период руководства кафедрой профессор А.Н. Картавенко подготовлено: 7 докторов медицинских наук, профессоров (В.А. Емельянов, А.М. Грачёв, М.М. Петрова, Е.И. Ребиков, Н.А. Шаров, В.И. Ульянов, И.Н. Ломаченко) и 24 кандидата медицинских наук (В.И. Брит, Г.Л. Васильков, В.А. Гайворонюк, М.Н. Горбылёв, К.А. Гришина, А.Я. Демченков, В.Ю. Катульский, В.М. Корнев, А.С. Матусков, Е.Г. Мильнер, П.А. Никифорович, И.В. Панисяк, М.М. Петрова, Б.Т. Пушкаренко, В.Г. Рагулин, Е.П. Рябчук, Л.Н. Синицина, М.С. Солдатенков, А.Ф. Семенов, В.И. Терехович, В.И. Ульянов, В.Н. Цветков, Н.А. Шаров, Н.Ф. Шеломанов) [12]. В течение более 50 лет формировалась и творчески развивалась как многопрофильная Смоленская научно-практическая хирургическая школа профессоров А.А. Оглоблина – А.Н. Картавенко [11]. В ней находили отражение все основные разделы: общая и частная хирургия, травматология с ортопедией, детская хирургия, онкология, различные хирургические аспекты туберкулеза, анестезиология-реаниматология.

Определённый резонанс получила работа Михаила Сергеевича Солдатенкова, удостоенная авторским свидетельством на изобретение и премии МЗ СССР и МЗ РСФСР. Доцент М.С. Солдатенков разработал новый оригинальный метод создания искусственного заднего прохода с

сохранением нормальных физиологических функций [23]. «Больные, возвращённые к нормальной жизни этой операцией, исследовались в известной на всю страну Московской клинике заслуженного деятеля науки профессора А.Н. Рыжих (ныне – НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих). Метод и здесь получил высокую оценку ...» [2]. Суждением того времени стало заключение о том, что в диссертационной работе М.С. Солдатенкова имелся анализ работы Смоленской хирургической школы проктологов, «в своё время созданной будущим академиком, в то время начинающим смоленским учёным С.И. Спасокукоцким, развитой его учеником А.А. Оглоблиным, а затем А.Н. Картавенко» и их учениками [2, 8]. Следует отметить, что первые 7 специализированных коек для онкопроктологических больных появились в госпитальной хирургической клинике в 50-е годы, а в начале 70-х организовано проктологическое отделение на 50 коек (одно из первых в России) – первым заведующим являлся А.М. Марков, с 1983 года руководит отделением А.Б. Куненков (оба – воспитанники клиники госпитальной хирургии) [8].



Коллектив клиники госпитальной хирургии в 1967 г.

Слево направо: 1 ряд – И.Н. Ломаченко (позже – профессор), М.М. Петрова (позже – профессор), К.А. Гришина, Л.Н. Синицина, Е.П. Рябчук (позже – профессор), В.И. Терехович;
2-й ряд – Н.Ф. Шеломанов, Ф.Т. Иванов, В.А. Емельянов (позже – профессор), профессор А.Н. Картавенко, Е.И. Ребиков, М.С. Солдатенков, В.А. Иванов;
3-й ряд – В.А. Гайворонюк, Н.Н. Таковой, В.И. Ульянов (позже – профессор), Н.А. Шаров (позже – профессор), А.А. Тарасов, А.Я. Демченков, Ю.И. Погуляев, Б.Т. Пушкаренко, Е.В. Михайлов, А.Ф. Титов, И.В. Панисяк, И.И. Москалёв, А.С. Яснецов, В.Н. Цветков

В 1970 году на кафедре госпитальной хирургии трудилось 14 человек научно-педагогического состава: заведующий – профессор А.Н. Картавенко; доценты – В.А. Иванов и М.С. Солдатенков; ассистенты – кандидаты медицинских наук К.А. Гришина, А.М. Грачёв, А.Я. Демченков, И.Н. Ломаченко, Н.А. Шаров, Н.Ф. Шеломанов; ассистенты – В.А. Гайворонюк, Ф.Т. Иванов, В.В. Призова, и А.С. Яснецов; ординаторы – А.М. Марков, Н.Н. Таковой, В.П. Терехов [4].

На фасаде здания хирургического корпуса Смоленской клинической больницы скорой медицинской помощи и клиники госпитальной хирургии СГМУ, установлены Мемориальные доски памяти хирургам и общественным деятелям Смоленщины и России Алексею Алексеевичу Оглоблину и Анатолию Николаевичу Картавенко. Доблестный труд в военное и мирное время оценён правительственными органами с награждением: профессора А.А.Оглоблина – Орденом В.И.Ленина (1953 г.), Орденом Трудового Красного знамени (1943 г.): Орденом Отечественной войны II степени (1944г.), многими медалями, Почётным Знаком «Отличник здравоохранения», присвоением звания «Заслуженный деятель науки РСФСР» (1956 г.); профессора А.Н.Картавенко - присвоено звание Заслуженного деятеля науки РСФСР, Орденом В.И.Ленина, двумя орденами «Знак Почёта».



Коллектив сотрудников кафедры госпитальной хирургии в 1972 г.

Первый ряд – слева: асс. Ф.Т. Иванов, доц. В.А. Иванов, доц. К.А. Гришина, проф. А.Н. Картавенко (зав. кафедрой), асс. и зав. отделением В.В. Призова, доц. М.С. Солдатенков. Второй ряд – слева: асс. П.А. Никифорович, кл. орд. Н.А. Томашов, доц. Н.Ф. Шеломанов, кл. орд. Л.П. Кузнецов, доц. Н.А. Шаров (стал профессором), асс. Б.Т. Пушкаренко. Задний ряд – слева: асс. А.М. Грачёв (стал профессором), асс. В.И. Ульянов (стал профессором), асс. И.В. Панисяк, асс. А.С. Яснецов



Мемориальные доски памяти – на фасаде здания хирургического корпуса Смоленской клинической больницы скорой медицинской помощи и клиники госпитальной хирургии СГМУ

На рубеже 70-х годов XX века в академическом вузовском процессе, в практическом здравоохранении и научно-исследовательской работе начались профилизация и дифференциация. В связи с этим из числа крупных и сложных по характеру кафедр, и служб, в том числе хирургических, последовало выделение более узких и специализированных. Это непосредственно коснулось также кафедры госпитальной хирургии, на которой имелись уже подготовленные в практическом и научном отношении кадры специализированного профиля. Из состава кафедры госпитальной хирургии выделились и были созданы следующие самостоятельные кафедры:

травматология с ортопедией и военно-полевой хирургии во главе с доктором медицинских наук В.А. Емельяновым (с 1 сентября 1968 г.); сначала курс, затем с 19 апреля 1972 года – кафедра детской хирургии с травматологией и ортопедией и анестезиологией-реаниматологией детского возраста под руководством доктора медицинских наук И.Н. Ломаченко (с 1 августа 1971 года); анестезиология и реаниматология во главе с доцентом Н.Ф. Шеломановым, а потом доктором медицинских наук М.М. Петровой (на базе кафедры госпитальной хирургии в 1970 г. организован сначала курс анестезиологии с реаниматологией, который с 1980 г. стал самостоятельным, а в 1990 году преобразован в кафедру).

В 1976-1978 гг. кафедрой госпитальной хирургии в установившихся традициях руководил Николай Александрович Шаров (ученик профессора А.Н. Картавенко). Профессор А.Н. Картавенко продолжал работать на кафедре в должности профессора. Новое назначение профессора Н.А. Шарова на должность заведующего кафедрой хирургических болезней педиатрического и стоматологического факультетов Смоленского мединститута привело к избранию в 1978 г. по конкурсу на должность заведующего кафедрой госпитальной хирургии профессора Юрия Ивановича Морозова – представителя Московской хирургической школы.



проф. ШАРОВ
Николай Александрович
руководил кафедрой
1976-1978 гг.

«В памяти сотрудников он остался как активный, энергичный, много и успешно оперировавший» [5]. В период его руководства кафедрой апробирован плазменный скальпель в лечении больных с хирургической патологией, внедрены ультразвуковые методы в лечении ран и заболеваний сосудов, проводились иммунологические исследования у urgentных хирургических больных, разрабатывались вопросы имплантации клеток инсулярного аппарата. Проф. Ю.И. Морозов был инициатором внедрения новых хирургических технологий и их совершенствования, активно привлекал молодые кадры к научным исследованиям – все, находившиеся на обучении в ординатуре, имели темы для научного поиска и экспериментально-клинических разработок.



проф. МОРОЗОВ
Юрий Иванович
руководил кафедрой
1978-1984 гг.
представитель Московской
хирургической школы



Оперирует профессор
Ю.И. Морозов



Профессор Ю.И. Морозов
и доцент Е.К. Абрамов у стола
с письмами пациентов
из различных регионов СССР

Результаты операций по поводу облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей с использованием ультразвуковой дезоблитерации, выполненные профессором Ю.И. Морозовым, стали известны не только в нашей стране, но и за рубежом. Желание оперироваться именно у профессора Ю.И. Морозова было у многих пациентов – с многочисленных регионов нашей страны приходили письма от больных с сосудистой патологией.

Автор этой статьи (Ю.И. Ломаченко), будучи в субординатуре по хирургической специальности (на 6 курсе обучения в институте), как и все остальные субординаторы, ассистировал (естественно не первым ассистентом) на операциях профессора Ю.И. Морозова. Кроме сосудистых операций, запомнилась методика аппаратно-еюногастропластической гастрэктомии, которую потом в 90-е годы приходилось видеть в исполнении его хирургических учеников, в частности – данную методику освоил и применял заведующий хирургическим отделением Игорь Петрович Шабентов. В должности профессора кафедры продолжал работать и оперировать профессор А.Н. Картавенко.



Часть профессорско-преподавательского состава кафедры и хирургии отделений (март 1980 г.).

В центре – заслуженный деятель науки РСФСР профессор А.Н. Картавенко.

Справа от него – профессор Ю.И. Морозов (заведующий кафедрой).

Слева – д.м.н. А.М. Грачёв (с 1982 г. – профессор)

Профессор А.М. Грачёв курировал работу студенческого научного кружка кафедры госпитальной хирургии в период заведования кафедрой профессора Морозова Юрия Иванович (1978-1984 гг.). В этот период студенты-кружковцы были свидетелями кафедральных разработок по применению новых хирургических технологий. На заседаниях студенческого кружка широко практиковались клинические разборы больных с различной хирургической патологией. Кружковцы по согласованию с кафедрой патанатомии обучались хирургическим навыкам в секционном зале. Одним из обязательных элементов считалась подготовка доклада для представления на ежегодно проводимой студенческой научной конференции. Иллюстрациями к докладам являлись самостоятельно подготовленные, как правило, на листах ватмана таблицы и рисунки. Многие студенты-кружковцы самостоятельно дополнительно посещали дежурства в госпитальной хирургической клинике, работали медбратьями и медсёстрами в хирургических отделениях, чтобы скорее приблизиться к настоящей хирургической работе. Из поколения в поколение передаются слова-напутствия, приписываемые профессору А.Н. Картавенко, следующего смысла: чтобы самостоятельно выполнить операцию в объёме аппендэктомии необходимо не менее 50 раз ассистировать на этой операции. В те далёкие советские годы многие студенты с приходом в кружок на кафедру госпитальной хирургии (как правило, с 4 или 5 курса) уже самостоятельно к периоду обучения в субординатуре выполняли свою первую аппендэктомию. Автор данной статьи (Ю.И. Ломаченко) прошёл лично хирургическую школу подготовки в кружке кафедры госпитальной хирургии, посещал дежурства в клинике и выполнил свою первую аппендэктомию, обучаясь на 5 курсе (ассистировал, контролируя правильность хирургических действий, опытный практический хирург Дмитрий Яковлевич Левант). Студент-кружковец тех лет (позже – профессор, заведующий кафедрой) Д.В. Нарезкин в своих словесных воспоминаниях отмечает не только удовлетворение своей научно-практической деятельностью в кружке, но также указывает

на отдельные дружные товарищеские неформальные встречи с участием руководителя кружка профессора А.М. Грачёва.

С 1985 по 1996 год кафедрой руководил проф. А.М. Грачев. Традиционно основное внимание уделялось проблемам неотложной хирургии, хирургии желудка, прямой кишки, желчных путей. В клинике стали применяться диагностическая и лечебная лапароскопии, экстренные эндоскопические исследования, лазеротерапия и иммобилизованные лекарственные препараты в лечении гнойных ран, методы экстракорпоральной детоксикации, разрабатывались новые методики эндоскопического гемостаза и алгоритмы клинического прогнозирования рецидивов и исходов лечения язвенных кровотечений. Совершенствовались способы оказания помощи больным с травматическими повреждениями груди и живота.



проф. ГРАЧЁВ
Алексей Михайлович
руководил кафедрой
1985-1996 гг.
выпускник СГМИ

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'А.М. Грачев'.



Оперирует проф. А.М. Грачёв



Профессорско-преподавательский состав кафедры (март 1993 г.)

В первом ряду – слева направо: асс. В.А. Гайворонюк, проф. А.М. Грачёв (заведующий кафедрой), доц. Е.К. Абрамов (позже – профессор). Во втором ряду – слева направо: асс. д.м.н. А.В. Бельков (позже – профессор), асс. А.Л. Буянов, асс. Ю.И. Ломаченко, ст. лаборант Е.В. Иванова, асс.-стажёр В.Н. Журавлёв, асс. С.Ю. Никуленков (позже – доцент и профессор)

При консультациях профессора А.М. Грачёва начаты поисковые исследования ассистента Ю.И. Ломаченко по докторской диссертации на тему об оптимизации хирургической помощи больным с гастродуоденальными язвенными кровотечениями, под его руководством утверждена тема кандидатской диссертации ассистента А.Л. Буянова по травме живота мирного времени, выполнены кандидатские диссертации ассистентами А.А. Иваняном и С.В. Игнатьевым. Состав коллектива сотрудников кафедры претерпевал изменениями, из «старых» сотрудников оставались работать доцент Е.К. Абрамов и ассистент В.А. Гайворонюк, приходили новые кадры – на должность ассистентов Ю.И. Ломаченко, А.Л. Буянов, А.А. Иванян, С.В. Игнатьев, Е.В. Иванова, В.Н. Журавлёв, Д.В. Нарезкин, С.Ю. Никуленков, на должность доцента – А.В. Бельков.

К руководству студенческим кружком привлекались доцент (позже – профессор) Ефим Кузьмич Абрамов, ассистент Владимир Алексеевич Гайворонюк. Кружковцы, как и раньше, готовили доклады для представления на ежегодно проводимой студенческой научной конференции, иллюстрациями к докладам уже являлись самостоятельно подготовленные компьютерные рисунки и таблицы – изображения на плёнках проецировались на экран с помощью оверхеда.

Время заведывания кафедрой профессора А.М. Грачёва выпало на трудные годы в нашей стране – распад СССР, экономический кризис с ухудшением материального обеспечения населения, разделение общества на «бедных» и «новых русских», беспокойство в обществе с всплеском бандитизма (что отразилось, например, на структуре мирной травмы живота – повысился процент огнестрельных ранений). Возможно, эти факторы стали причиной и конкурентной борьбы в коллективе кафедры, которая привела к кадровым изменениям, назначению заведующим кафедрой госпитальной хирургии профессора С.А. Касумьяна (до этого возглавлял кафедру факультетской хирургии); уходу с кафедры А.В. Белькова (стал заведующим кафедрой факультетской хирургии), С.Ю. Никуленкова (стал заведующим кафедрой хирургических болезней педиатрического и стоматологического факультетов), Д.В. Нарезкина и С.В. Игнатьева (стали сотрудниками выше перечисленных кафедр); приходу на кафедру с кафедры факультетской хирургии будущих докторов мед наук А.Д. Лелянова и Н.П. Снытко. Профессор А.М. Грачёв остался сотрудником кафедры госпитальной хирургии в должности профессора. В течение многих лет профессор А.М. Грачёв являлся председателем Смоленского областного научно-практического общества хирургов имени Н.И.Пирогова.



проф. КАСУМЬЯН
Сурен Аванесович
руководил кафедрой
1996-2014 гг.
представитель Нижегородской
хирургической школы



Оперирует профессор С.А. Касумьян

Профессор С.А. Касумьян руководил кафедрой госпитальной хирургии с 1996 по 2014 год – воспитанник Горьковской (Нижегородской) школы хирургов, ученик профессора А.И. Кожевникова, который, как известно, около 10 лет обучался и работал в московской клинике профессора Петра Александровича Герцена. Он высоко чтит своих учителей по Нижнему Новгороду и особенно профессора Анатолия Ивановича Кожевникова, которого ставил в пример как человеческих, так и профессиональных отношений. Профессор С.А. Касумьян был одним из

немногих хирургов Смоленска (а на момент приезда в Смоленск – единственный), кто владел большим опытом панкреатогастродуоденальных резекций (ПДР), которые в настоящее время с применением современных хирургических технологий проводятся быстрее, а раньше продолжительность этих операций исчислялась 8-12 часами.



Коллектив сотрудников кафедры (февраль 1998 г.).

Первый ряд – слева направо: доц. А.Д. Леянов, проф. С.А. Касумьян (заведующий кафедрой), проф. А.М. Грачёв, проф. Е.К. Абрамов, доц. В.Н. Журавлёв, асс. Н.П. Снытко.

Второй ряд – слева направо: асс. А.Л. Буянов, асс. А.Ю. Некрасов, лаборант Л.Н. Киселёва, асс. Е.В. Иванова, асс. А.А. Иванян, асс. Н.Д. Володченкова, асс. Ю.И. Ломаченко

В рамках дальнейшего развития абдоминальной плановой и экстренной хирургии расширилась хирургическая помощь больным со злокачественными новообразованиями органов панкреатогастродуоденальной зоны. В клиническую практику внедрена эндовидеохирургия (при непосредственном организационном участии профессора С.А. Касумьяна, ещё в 1994 г. им впервые в Смоленске выполнена лапароскопическая холецистэктомия [16]), в том числе – в лечение больных с urgentными заболеваниями: острым аппендицитом, острым холециститом, острым панкреатитом, прободными гастродуоденальными язвами; в клинике организовано новое подразделение – отделение лапароскопической хирургии (первый заведующий – доцент кафедры А.Ю. Некрасов); стал применяться плазменный скальпель нового поколения, а в комплексном лечении гнойно-воспалительных процессов различной локализации – озонотерапия и электролизный раствор натрия гипохлорита; изучалась лечебная эффективность озонотерапии у больных, страдающих язвенной болезнью и гастроэзофагеальными рефлюксами; проводились иммунологические исследования при патологии поджелудочной железы, изучались лимфоцитарные иммунные комплексы как маркеры онкологических и воспалительных заболеваний. У пострадавших с травмами груди и живота реализовывались видеондехирургические лечебно-диагностические возможности. С перспективой на улучшение результатов лечения опухолевой кишечной непроходимости и панкреонекроза проводились экспериментальные и клинические исследования.

Строгость профессора С.А. Касумьяна к своим ученикам превалировала в отношениях в сравнении с другими сотрудниками, проводившими параллельно научные исследования. Он видел научный потенциал сотрудников, с которыми работал; относился требовательно к выполнению ими диссертационных работ. В период руководства кафедрой профессором С.А. Касумьяном при его научных консультациях защищено 3 докторских (А.Д. Леянов, Н.П. Снытко, А.Ю. Некрасов), при научном руководстве – 6 кандидатских диссертаций (А.Ю. Некрасов, А.В. Сергеев, А.А. Прибыткин, А.А. Безалтынних, Б.А. Покусев, В.А. Скутова), впервые за историю кафедры изданы 4 монографии. Хочется отметить его определённую толерантность к тем, кто не являлся его

учениками и занимался научно-практическими исследованиями, что имело немаловажное значение для их карьерного и научного роста. Докторами медицинских наук стали Е.К. Абрамов, Ю.И. Ломаченко, кандидатами медицинских наук – А.Л. Буянов (научный руководитель – профессор А.М. Грачёв), П.В. Ревин (научный руководитель – доцент Ю.И. Ломаченко), О.Е. Абрамов, Н.Д. Володченкова (научный руководитель – доцент, в будущем профессор Е.К. Абрамов), Ю.Н. Жинко и В.А. Будрин (научный руководитель – доцент, в будущем профессор А.Д. Лелянов). Сотрудники клиники – А.Д. Лелянов, Н.П. Снытко, А.Ю. Некрасов – успешно руководили диссертационными исследованиями врачей-хирургов практического здравоохранения из Смоленской области, Брянска, Калининграда, Москвы (Н.В. Ивлиев, А.П. Петрушин, А.К. Воронцов, А.А. Нестеров, К.В. Листратенков). В итоге за период руководства кафедрой профессором С.А. Касумьяном защищено 5 докторских и 17 кандидатских диссертаций.



Профессорско-преподавательский состав кафедры (октябрь 2009 г.)

Первый ряд – слева направо: доц. Ю.Я. Чайковский, проф. А.Д. Лелянов, проф. С.А. Касумьян (заведующий кафедрой), доц. Н.П. Снытко.

Второй ряд – слева направо: доц. Ю.И. Ломаченко, асс. А.Л. Буянов, доц. А.Ю. Некрасов, асс. А.А. Безалтынних, (позже – дцент, д.м.н., с октября 2020 г. – заведующий кафедрой), асс. О.Г. Шахбазян, асп. П.В. Ревин

Результаты хирургической деятельности в научно-практической интерпретации широко представлялись в научных публикациях, на конференциях, симпозиумах, съездах, конгрессах. Поэтому профессор С.А. Касумьян был широко известен хирургической общественности страны. Его известность и стремление к передовым технологиям придавали авторитет не только ему самому, но и всем, кто с ним работал. Он призывал работать одной слаженной командой на позитивный результат (примечание: это один из важных принципов менеджмента) даже в тот период, когда реформы в практическом здравоохранении привели к отстранению кафедральных работников от хирургической деятельности. С этим никто из сотрудников кафедры не соглашался и не смирился. Как компромиссный вариант, сотрудники стали врачами-хирургами-совместителями в хирургических отделениях клиники госпитальной хирургии. Профессор С.А. Касумьян случившееся «мягко» назвал «нарушением ранее существующей стройной системы тесной интеграции сотрудников кафедры с базовыми лечебными учреждениями», оправдавшей себя в течение многих десятилетий (триединство – лечебная, учебно-педагогическая и научная направленности трудовой деятельности) [5].

На кафедре непрерывно продолжал функционировать научно-практический студенческий кружок. Его руководителем был Аркадий Дмитриевич Лелянов. По итогам работы кружка в 2011/12 учебном году он признан лучшим в вузе. В отдельные годы при желании кружковцев по согласованию с кафедрой патанатомии организовывались обучения хирургическим навыкам в секционном зале (будущие хирурги осваивали оперативные доступы, наложение анастомозов,

различные ушивания, элементы других операций). С открытием факультета иностранных учащихся в ряды кружковцев влились студенты из Индии, которые успешно справлялись с научно-исследовательской работой и представляли результаты на хирургической секции студенческих конференций, ежегодно проводимых в СГМУ/СГМА (например: 2008 г. – Пател Приянккумар Правин «Результаты субтотальной колэктомии у больных опухолевой толстокишечной непроходимостью»; 2010 г. – Ратход Харш, Пател Вайбхав «Хирургическая тактика у больных с инородными телами прямой кишки (по материалам клиники госпитальной хирургии)», 2011 г. – Ваидия Крушнамурти «Проблема диагностики и лечения портальной гипертензии, осложненной гастроэзофагеальным кровотечением»; 2013 г. – Лакхани Бхадреш «Осложнения герниопластики с использованием сетчатых протезов» и др.) [3]. Студенческие работы представлялись на конференциях уже в виде докладов с представлением мультимедийных презентаций, созданных на компьютере в программе Microsoft PowerPoint. Одним из активных студентов-кружковцев был нынешний заведующий кафедрой госпитальной хирургии – доктор медицинских наук, доцент А.А. Безалтынних.

В педагогической деятельности оставались неизблемыми практические подходы в обучении студентов с разборами клинических случаев, осмотрами больных с разной хирургической патологией. Нагрузка на преподавателей возросла из-за необходимости создания дополнительных документов менеджмента образовательной деятельности – нового направления реформирования высшего образования, основанного на принципах и стандартах зарубежного Европейского образования с попыткой их реализации в Российских условиях. Обучение знаниям, практическим навыкам и умениям преобразовалось в обучение компетенциям. Реформы в практическом здравоохранении и высшем образовании, низкие зарплаты педагогов значительно снизили престиж преподавательской деятельности, в коллективе сотрудников кафедры появились совместители из практического здравоохранения. Внедрение страховой медицины и реформа высшей медицинской школы с отменой субординатуры, а в последствии – интернатуры, значительно ограничили практическую составляющую в подготовке обучающихся по хирургии.

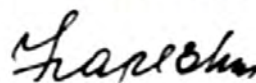
Практическое обучение сотрудниками кафедры молодых хирургов всегда было приоритетным направлением в клинике госпитальной хирургии. Представленные фотографии подтверждают непосредственное участие в этом заведующих кафедрой в разные периоды становления клиники госпитальной хирургии – профессоров: А.А. Оглоблина, А.Н. Картавенко, Ю.И. Морозова, А.М. Грачёва, С.А. Касумьяна.

С теплом и глубоким уважением мы вспоминаем сотрудников кафедры госпитальной хирургии, добросовестно работавших и вложивших свой вклад в развитие кафедры и хирургической клиники, принимавших активное участие в подготовке молодых врачебных кадров и обучавших хирургическому мастерству будущих хирургов.

С периода руководства кафедрой профессором Дмитрием Васильевичем Нарезкиным (2014-2020 гг.) деятельность кафедры и клиники продолжают совершенствоваться и развиваться, сохраняя и приумножая традиции сформировавшейся хирургической школы с ориентацией на лучшие достижения единой неделимой Российской хирургической школы. История кафедры даёт стимул к новым разработкам, к новым интересным научно-практическим поискам в хирургии.



проф. НАРЕЗКИН
Дмитрий Васильевич
руководил кафедрой
2014-2020 гг.
выпускник СГМИ



Работой кружка кафедры стал руководить ассистент Борис Петрович Алексеев, имеющий большой опыт практической работы в хирургии (является руководителем и в настоящее время). Следует отметить, что интерес обучающихся к работе в кружке стал ниже – во многом это связано с тем, что в целом снизился интерес к проведению научно-практических исследований и хирургической специальности, студенты старших курсов стали более занятыми в волонтерской деятельности, работе медсёстрами и медбратьями. Вместе с тем, сохраняются традиции кружковой работы, заложенные Смоленской хирургической школой Оглоблина А.А. – Картавенко А.Н. [11].

Каждый кружковец закрепляется по теме своей работы к научному руководителю, которым является один из преподавателей кафедры. Таким образом, в работу студенческого кружка вовлекаются все сотрудники кафедры, не исключая заведующего клиникой госпитальной хирургии. Этот принцип деятельности остаётся неизменным на протяжении всего периода работы кружка кафедры госпитальной хирургии. Научная и практическая направляющие подготовки и обучения студента никогда не разделялись, а оптимально сочетались друг с другом.

Работа студентов в кружке всегда была разнообразной [3]: подготовка реферативных сообщений; работа в архиве с историями болезни (в последние годы также с компьютерным архивом больницы) с изучением материалов лечения больных и последующим научным анализом с целью оформления статьи или тезисов, подготовкой доклада и представления его на научно-практической конференции; дежурство в хирургической госпитальной клинике в качестве помощника дежурного хирурга с участием в осмотре поступающих urgentных хирургических больных и ассистенциях на операциях, с участием в перевязках оперированных пациентов, оформлении медицинской документации, консультациях больных в нехирургических отделениях больницы с целью выявления или исключения хирургической патологии; отработка мануальных хирургических навыков (наложением швов, выявление симптомов хирургических заболеваний, обучение работе с хирургическими инструментами и др.).



Коллектив сотрудников кафедры в 2019 г.

Первый ряд – слева направо: асс. Б.П. Алексеев, доц. Ю.И. Ломаченко, проф. Д.В. Нарезкин (заведующий кафедрой), доц. Ю.Я. Чайковский, ст. лаборант Т.В. Ушкова.
Второй ряд – слева направо: доц. А.А. Безалтынних, асс. О.Г. Шахбазян, асс. А.В. Никольский

В настоящее время (с октября 2020 г.) руководит кафедрой госпитальной хирургии доктор медицинских наук, доцент А.А. Безалтынних (воспитанник кафедры, ученик профессора С.А. Касумьяна). На кафедре работает профессионально подготовленный коллектив, приходят молодые кадры – наш педагогический и научный потенциал. Сотрудников кафедры отличает широкий кругозор медицинских знаний, достаточно высокий уровень практических умений, большая самоотдача, стремление к постоянному самообразованию, желание делиться своими знаниями и опытом.



Коллектив сотрудников кафедры (30 января 2025 г.)

Первый ряд – слева направо: асс. Е.М. Трубникова, асс. Б.П. Алексеев, доц. А.А. Безалтынных (заведующий кафедрой), проф. Ю.И. Ломаченко, ст. лаборант Т.В. Ушкова.

Второй ряд – слева направо: асс. А.С. Сухоруков, доц. А.В. Сергеев, асс. А.А. Прибыткин, асс. Ю.А. Вавулов, доц. О.А. Сергеев, асс. В.А. Шерковцова, асс. О.Г. Шахбазян

Будни кафедры



Занятие на факультете иностранных учащихся проводит заведующий кафедрой А.А. Безалтынных



Занятие на лечебном факультете профодит ассистент Б.П. Алексеев

Сегодняшние дни кафедры – это преподавательская деятельность на лечебном факультете и факультете иностранных учащихся, работа с клиническими ординаторами. На кафедре продолжает функционировать студенческий научно-практический кружок, проводятся конкурсы среди обучающихся 5-6 курсов на звание лучшего обучающегося кафедры госпитальной хирургии согласно утверждённому положению о конкурсе с равными возможностями для участвующих. Привить обучающемуся клиническое мышление, осознанность в действиях, компетенцию анализировать сделанное – это те задачи, которые сотрудники кафедры реализовывают в студенческой среде. Мы пытаемся понять, какие факторы мотивируют студентов в настоящее время выбирать хирургию как будущую профессию, как они видят свою роль в деятельности кружка кафедры хирургии в свете современных вызовов и тенденций в медицинском образовании и современной хирургии, как представляют своё будущее в хирургии и какое место собираются занять в этой медицинской области. Анкетирование кружковцев в 2024 году показало, что на кружок кафедры госпитальной хирургии приходят обучающиеся старших курсов, которые уже сделали выбор в сторону хирургической специальности и в этом не сомневаются. Они осознают,

что у них существует определённый недостаток практических умений, навыков и медицинских знаний по хирургическим специальностям. По ответам на вопросы анкеты можно заключить, что не всех интересует исследовательские проекты, поэтому необходимо учитывать их интересы и ожидания, отдельным из них предоставить возможность хирургического становления путём приближения к хирургическим пациентам на этапах их обследования и лечения [15]. Бедой современных студентов следует признать их высокую приверженность к получению информации через мобильные средства общения, пользование которыми не способствует формированию долгосрочной памяти, а также недопонимание важности самообразования в условиях существующей организации учебного процесса, когда лекции, практические занятия и семинары могут закрепить и дать новые знания, если обучающийся готов к этому, имеет соответствующий базис подготовки и достаточный уровень фундаментальных знаний [14].

Хирургическая работа рассматривается как неотъемлемая часть деятельности сотрудников кафедры. Приоритет отдаётся эндовидеохирургическим методам диагностики и лечения. Сотрудники курируют и оперируют больных в хирургических отделениях.

Оперируют



**профессор
Ю.И. Ломаченко**



**заведующий кафедрой
А.А. Безалтынних**



**ассистент
А.Г. Шахбазян**

Совместная деятельность кафедры с больничными подразделениями предусматривает организацию и проведение консилиумов и консультаций, клинических обходов больных, клинических и клинико-анатомических конференций разного уровня, заседаний хирургической подкомиссии по изучению летальных исходов. Научно-исследовательская работа продолжается в современных форматах. В ближайшей перспективе – планирование докторской диссертации и нескольких кандидатских. Сотрудники принимают активное участие в хирургических форумах.

Чуть больше 50 лет назад (1970 г.) при оценке кафедры госпитальной хирургии и её потенциала было сказано: «В коллективе клинике имеются лица с большим стажем работы в области хирургии, превышающим 30 лет, хирурги среднего поколения и способная, растущая молодёжь. Такое сочетание позволяет успешно выполнять стоящие перед кафедрой задачи.» [4] Это заключение правомерно и в настоящее время, несмотря на то, что многое изменилось – другие жизненные идеалы, сменились поколения и социальные устои, внедряются новые хирургические и педагогические технологии, преобразуется организация медицинской помощи населению, организуются медицинские центры с платной медицинской помощью и др. При этом сохраняются «старые» болезни, появляются новые заболевания, констатируется нехватка медицинских кадров, в кризисном положении находится районная и сельская медицина, сложно заключить о престиже хирургической специальности, много прагматизма у молодого поколения – стремление «иметь всё и сразу», сохраняется напряжение в политической обстановке, возникают по-прежнему военные конфликты, в том числе с вовлечением нашей страны. Вызовы времени преодолевались предшествующими поколениями, и мы равняемся в своей работе на наших учителей хирургии, которые жили и трудились в не менее трудные годы, исповедуя принципы коллективизма (в настоящее время более приемлем термин «работа в команде»), патриотизма, профессионализма и ответственности за свой труд.

Литература (references)

1. Библиография научных работ сотрудников Смоленского государственного медицинского института (1920-1968 гг.) / Ответственный редактор – ректор института профессор Г.М.Стариков. – Смоленск, 1970. – С.302-306. [*Bibliography of scientific works of the staff of the Smolensk State Medical Institute (1920-1968)* / Responsible editor – Rector of the Institute, Professor G.M.Starikov. – Smolensk, 1970. – P.302-206. (in Russian)]
2. Зелкин Н. Операции Михаила Солдатенкова // Газета «Рабочий путь». Рубрика: О людях в белых халатах. 25.01.1974. [Zelkin N. Mikhail Soldatenkov's operations. Rabochy Put newspaper. Category: About people in white coats. 25.01.1974. (in Russian)]
3. История студенческого научного общества Смоленского государственного медицинского университета: вчера, сегодня, завтра: Справочное издание. – Смоленск, 1922. – С.87-91. [*The history of the Student Scientific Society of Smolensk State Medical University: yesterday, today, tomorrow: Reference edition.* – Smolensk, 1922. – P.87-91. (in Russian)]
4. Картавенко А.Н. Кафедра госпитальной хирургии // Смоленский государственный медицинский институт (1920-1970). Исторический очерк / Под общей редакцией ректора института, профессора Г.М.Старикова. – Смоленск, 1970. – С.303-306. [Kartavenko A.N. Department of Hospital Surgery. Smolensk State Medical Institute (1920-1970). A historical sketch. / Under the general editorship of the rector of the Institute, Professor G.M.Starikov. – Smolensk, 1970. – P.303-306. (in Russian)]
5. Касумьян С.А. Госпитальная хирургическая клиника – становление и этапы развития // Клиническая больница скорой медицинской помощи (к 110-летию основания) / Под редакцией профессора Р.С.Богачёва, главного врача КБСМП В.К.Фомина. – Смоленск: Универсум, 2007. – С.34-38. [Kasumyan S.A. Hospital surgical clinic – formation and stages of development. Clinical Hospital of emergency medical care (to the 110th anniversary of its foundation) / Edited by Professor R.S.Bogachev, Chief physician of the KBSMP V.K.Fomin. – Smolensk: Universum, 2007. – P. 34-38. (in Russian)]
6. Касумьян С.А., Грачёв А.М., Ломаченко Ю.И. Краткий очерк истории кафедры госпитальной хирургии Смоленской государственной медицинской академии // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2003. - №1. – С.126-130. [Kasumyan S.A., Grachev A.M., Lomachenko Yu.I. A brief outline of the history of the Department of Hospital surgery of the Smolensk State Medical Academy. Vestnik of the Smolensk Medical Academy. – 2003. – N1. – P. 126-130. (in Russian)]
7. Колышкина О. Благодарность врачу и человеку // Газета «Смоленские новости». – Четверг, 17 ноября 2005 года, №61 (2333). [Kolyshkina O. Gratitude to the doctor and man. Smolenskiye Novosti newspaper. – Thursday, November 17, 2005, N. 61 (2333). (in Russian)]
8. Куненков А.Б. Отделение колопроктологии (хирургическое отделение №1 МЛПУ КБСМП) // Клиническая больница скорой медицинской помощи (к 110-летию основания) / Под редакцией профессора Р.С.Богачёва, главного врача КБСМП В.К.Фомина. – Смоленск: Универсум, 2007. – С.41-44. [Kunenkov A.B. Department of coloproctology (surgical department N. 1 of MLPU KBSMP). Clinical Hospital of emergency medicine (to the 110th anniversary of its foundation) / Edited by Professor R.S.Bogachev, chief physician of KBSMP V.K.Fomin. – Smolensk: Universum, 2007. – P. 41-44. (in Russian)]
9. Ломаченко И.Н. Вклад смоленской хирургической школы заслуженного деятеля науки РСФСР, профессора А.А.Оглоблина и её учеников в развитии медицинской науки и практического здравоохранения Смоленщины и России за 90 лет (доклад, 2012 г.) / Из личного архива документов д.м.н., профессора, Заслуженного врача РФ, Почётного профессора СГМА И.Н.Ломаченко. [Lomachenko I.N. The contribution of the Smolensk surgical school of the Honored Scientist of the RSFSR, Professor A.A.Ogloblin and her students to the development of medical science and practical healthcare in the Smolensk region and Russia over the past 90 years (report, 2012). From the personal archive of documents of Doctor of Medicine, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Honorary Professor of the SSMA I.N.Lomachenko. (in Russian)]
10. Ломаченко И.Н. Жизнь с пером и скальпелем (Мемуары профессора-хирурга). – Смоленск: Издательство «Смоленская государственная типография», 2011. – С.135. [Lomachenko I.N. Life with a pen and a scalpel (Memoirs of a surgical professor). – Smolensk: Publishing House «Smolenskaya gosudarstvennaya Tipografiya», 2011. – P. 135. (in Russian)]
11. Ломаченко И.Н. Смоленская хирургическая школа А.А. Оглоблина-А.Н. Картавенко и её развитие учениками // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2003. – №1. – С. 130-135. [Lomachenko I.N. Smolenskaya surgical school of A.A.Ogloblin-A.N.Kartavenko and its development by students // Vestnik of the Smolensk Medical Academy. – 2003. – N1 – P.130-135. (in Russian)]
12. Ломаченко И.Н. Талантливый учёный, хирург и педагог. К 100-летию со дня рождения профессора А.Н.Картавенко // Хирургия. – 2006. – №10. – С.72. [Lomachenko I.N. A talented scientist, surgeon and

- teacher. On the occasion of the 100th anniversary of the birth of Professor A.N.Kartavenko. Surgery. – 2006. – N10. – P.72. (in Russian)]
13. Ломаченко И.Н. Хирургия – моя работа, наука и жизнь (Документально-художественная повесть). – Смоленск: Издательство «Смоленская государственная типография», 2014. – С. 82. [Lomachenko I.N. *Surgery – my work, science and life (Documentary fiction novel)*. – Smolensk: Publishing House «Smolenskaya gosudarstvennaya Tipografiya», 2014. – P. 82. (in Russian)]
 14. Ломаченко Ю.И. К вопросу о медицинских кадрах: начало всех начал // Тезисы Конгресса «Оргздрав-2023», г.Москва, 7-9 июня 2023 г. – URL:<https://congress.orgzdrav.com/orgzdrav/theses/7> [Lomachenko Yu.I. *On the issue of medical personnel: the beginning of all beginnings*. Abstracts of the Congress "Orgzdrav-2023", Moscow, June 7-9, 2023 – URL:<https://congress.orgzdrav.com/orgzdrav/theses/7> (in Russian)]
 15. Ломаченко Ю.И., Безалтынних А.А., Алексеев Б.П. Формируя будущих хирургов: оценка потенциала, мотивации и амбиций кружковцев кафедры госпитальной хирургии // Смоленский медицинский альманах. – 2024. – №1. – С. 79-85. [Lomachenko Yu.I., Bezaltynnykh A.A., Alekseev B.P. *Shaping future surgeons: an assessment of the potential, motivation and ambitions of circle members of the Department of Hospital Surgery*. Smolenskiy Medical Almanac. – 2024. – N1. – P. 79-85. (in Russian)]
 16. Некрасов А.Ю. История становления лапароскопического хирургического отделения в Смоленске // Клиническая больница скорой медицинской помощи (к 110-летию основания) / Под редакцией профессора Р.С.Богачёва, главного врача КБСМП В.К.Фомина. – Смоленск: Универсум, 2007. – С.51-53. [Nekrasov A.Y. *The history of the formation of the laparoscopic surgical department in Smolensk*. Clinical Hospital of emergency medicine (to the 110th anniversary of its foundation) / Edited by Professor R.S.Bogachev, chief physician of the KBSMP V.K.Fomin. – Smolensk: Universum, 2007. – P. 51-53. (in Russian)]
 17. Оглоблин А.А. Способы закрытия культи двенадцатиперстной кишки при резекции желудка по поводу язвенной болезни и оценка их с позиций хирургической практики // XIII научная конференция Смоленского государственного медицинского института: тезисы докладов. – Смоленск, 1958. – С.36-38. [Ogloblin A.A. *Methods of closing the duodenal stump during gastric resection for peptic ulcer disease and their assessment from the standpoint of surgical practice*. XIII Scientific Conference of the Smolensk State Medical Institute: abstracts of reports. – Smolensk, 1958. – P. 36-38. (in Russian)]
 18. Пирогов Н.И. ВОПРОСЫ ЖИЗНИ. Дневник старого врача / [Сост. А. Д. Тюриков] – Иваново, 2008. – С. 411. – 19.01.25. URL:<https://stavroskrest.ru/sites/default/files/files/pdf/pirogov.pdf> [Pirogov N.I. *QUESTIONS OF LIFE. Diary of an old doctor* [Comp. A.D. Tyurikov] – Ivanovo, 2008. – P. 411. – 19.01.25. URL:<https://stavroskrest.ru/sites/default/files/files/pdf/pirogov.pdf> (in Russian)]
 19. Пирогов Николай Иванович – Книга «Из «Дневника старого врача»» // Сайт «ЛитЛайф». – 19.01.25. URL:<https://litlife.club/books/69403/read?page=82> [Pirogov Nikolai Ivanovich – *The book "From the Diary of an old doctor"*. LitLife website. – 19.01.25. URL:<https://litlife.club/books/69403/read?page=82> (in Russian)]
 20. Профессор и студенты // Сайт «Medical-Enc.ru: Медицинский справочник. История медицины. – 19.01.25. URL:<http://www.medical-enc.ru/history/professor-i-studenty.shtml> [Professor and students. Website "Medical-Enc.ru: Medical reference book. The history of medicine. – 19.01.25. URL:<http://www.medical-enc.ru/history/professor-i-studenty.shtml> (in Russian)]
 21. Пчелина И.В., Глянцев С.П. Профессор Ярослав Кулик – один из пионеров кардиохирургии Смоленщины: становление хирурга и учёного // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2017. – Т.16, №1. – С. 187-194. [Pchelina I.V., Gljantsev S.P. *Professor Yaroslav Kulik – one of the pioneers of cardiac surgery in the Smolensk region: the formation of a surgeon and a scientist*. Vestnik of the Smolensk Medical Academy. – 2017. – V.16, N1. – P. 187-194. (in Russian)]
 22. Российские и Всесоюзные съезды хирургов 1900-1986 / Ю.Н.Белокуров, В.М.Молодкин, И.Г.Дряженков, Е.В.Смирнов. – Ярославль, 1989. – С.54-56; 60-68. [Russian and All-Union congresses of surgeons 1900-1986 / Yu.N. Belokurov, V.M. Molodkin, I.G. Dryazhenkov, E.V. Smirnov. – Yaroslavl, 1989. – P. 54-56; 60-68. (in Russian)]
 23. Смоленский государственный медицинский институт (1920-1970). Исторический очерк. / Под общей редакцией ректора института, профессора Г.М.Старикова. – Смоленск, 1970. – 388 с. [Smolensk State Medical Institute (1920-1970). *A historical sketch*. / Under the general editorship of the rector of the Institute, Professor G.M.Starikov. – Smolensk, 1970. – 388 p. (in Russian)]
 24. Фомин В.К. Страницы истории Смоленской клинической больницы «Красный Крест» // Клиническая больница скорой медицинской помощи (к 110-летию основания) / Под редакцией профессора Р.С.Богачёва, главного врача КБСМП В.К.Фомина. – Смоленск: Универсум, 2007. – С.4-19. [Fomin V.K. *Pages of the history of the Smolensk clinical hospital "Red Cross"*. Clinical Hospital of emergency medicine (to the 110th anniversary of its foundation) / Edited by Professor R.S.Bogachev, chief physician of the KBSMP V.K. Fomin. – Smolensk: Universum, 2007. – P. 4-19. (in Russian)]
 25. Шаров Н.А. Накануне юбилея // Газета «За медицинские кадры» (орган парткома, ректората, месткома, комитета ВЛКСМ и профкома Смоленского государственного медицинского института). – Четверг, 19

марта 1970 г., №11 (404). [Sharov N.A. *On the eve of the anniversary*. The newspaper "For Medical Personnel" (organ of the party committee, the rector's office, the local committee, the Komsomol committee and the trade union committee of the Smolensk State Medical Institute). – Thursday, March 19, 1970, N. 11 (404). (in Russian)]

Информация об авторах

Ломаченко Юрий Иванович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: lomatchenko@mail.ru

Безалтынных Александр Александрович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bezaltyna@yahoo.com

Поступила 20.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.38 EDN: MNOZFJ

**К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
ПРОФЕССОРА ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК
ПЕТРОВОЙ МАРГАРИТЫ МИХАЙЛОВНЫ**

ON THE 90th ANNIVERSARY
OF PROFESSOR, DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES
PETROVA MARGARITA MICHAILOVNA



Доктор медицинских наук профессор
Петрова Маргарита Михайловна

Свой 90-летний юбилей 20 февраля 2025 года отметила профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования Маргарита Михайловна Петрова.

В 1954 году после окончания фельдшерско-акушерской школы Маргарита Михайловна поступила в Смоленский Государственный медицинский институт, который с отличием окончила в 1960 году. После окончания мединститута Маргарита Михайловна начала работать врачом-фтизиатром в Смоленском областном противотуберкулёзном диспансере, но потом связала свою судьбу с появившейся новой областью клинической медицины – анестезиологией и реаниматологией. Маргарита Михайловна была одним из первых профессиональных анестезиологов-реаниматологов Смоленской области, стояла у истоков этой специальности, способствовала её становлению и развитию. Практическую работу врачом-анестезиологом Маргарита Михайловна сочетала с научной деятельностью, одной из первых в городе Смоленске подготовила и успешно защитила кандидатскую диссертацию по анестезиологии и реаниматологии в 1970-м году.

В 1970 году на конкурсной основе Маргарита Михайловна была зачислена на должность ассистента кафедры госпитальной хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии. В 1988 году защищает докторскую диссертацию. В 1999 году ей присвоено звание профессора. В 1990 году доцентский курс анестезиологии-реаниматологии преобразуется в кафедру, которой Маргарита Михайловна руководила более 30 лет. Под ее руководством подготовлено 15 кандидатов медицинских наук, 2 доктора медицинских наук, 500 клинических ординаторов.

Маргарита Михайловна на протяжении многих лет являлась главным внештатным специалистом Департамента Смоленской области по здравоохранению по анестезиологии и реаниматологии и членом специализированного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций профиля Воронежского государственного медицинского университета.

За добросовестный многолетний труд Маргарита Михайловна отмечена званиями «Отличник здравоохранения», «Заслуженный врач Российской Федерации», «Почётный профессор Смоленского государственного медицинского университета».

Коллектив кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования от всего сердца поздравляет Маргариту Михайловну с юбилеем и желает ей крепкого здоровья, благополучия, а также неизменно плодотворного продолжения педагогической, лечебной и научной деятельности!

Коллектив кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО

**К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
ПРОФЕССОРА ТАТЬЯНЫ ГРИГОРЬЕВНЫ АВДЕЕВОЙ**

TO THE 75TH ANNIVERSARY OF BIRTHDAY
OF PROFESSOR TATYANA GRIGORYEVNA AVDEEVA



Профессор
Татьяна Григорьевна Авдеева

9 августа 2025 г. исполняется 75 лет со дня рождения профессора кафедры поликлинической педиатрии Татьяны Григорьевны Авдеевой.

Татьяна Григорьевна – известный Российский ученый-педиатр, доктор медицинских наук, почётный профессор Смоленского государственного медицинского университета, Заслуженный врач РФ, Отличник здравоохранения.

Татьяна Григорьевна родилась в 1950 г. в г. Смоленске. После окончания школы с серебряной медалью стала студенткой третьего набора педиатрического факультета Смоленского государственного медицинского института, который окончила с красным дипломом в 1974 г. Затем в течение 2-х лет обучалась в клинической ординатуре по педиатрии на кафедре факультетской педиатрии, после окончания которой работала врачом-ординатором до 1980 г. в пульмонологическом отделении Смоленской детской областной клинической больницы, получив специализацию по пульмонологии и эндоскопии в институте пульмонологии (Ленинград).

В дальнейшем профессиональная судьба юбиляра на долгие годы была тесно связана со Смоленским государственным медицинским институтом (в последующем – академией и университетом), где она стала работать в должности ассистента кафедры факультетской педиатрии. В 1984 г. она начинает преподавать цикл поликлинической педиатрии, организованный впервые на кафедре для студентов педиатров 6 курса в институте. Подобные циклы в это время отсутствуют в планах преподавания во всех медицинских институтах страны. После двух лет работы по преподаванию данного раздела педиатрии Авдееву Т.Г. в 1987 г. назначают заведующей уже не курса, а кафедры поликлинической педиатрии и присуждают учёное звание доцента. Это была первая кафедра поликлинической педиатрии в Советском Союзе. Подобные разделы медицины ранее не изучались в медицинских институтах. Авдеева Т.Г. принимала участие в разработке учебных программ дисциплины «Поликлиническая педиатрия». С 1987 г. ежегодно в Москве при участии Министерства здравоохранения РФ и Института усовершенствования врачей педиатров, Авдеевой Т.Г. проводились 10-дневные семинары с приглашением руководителей и сотрудников вновь образуемых кафедр поликлинической

педиатрии, где обсуждались и принимались научно-практические решения по совершенствованию амбулаторно-поликлинической службы в стране и повышению квалификации.

Татьяна Григорьевна внесла большой вклад в развитие науки в нашем университете. Её незаурядный талант исследователя проявился уже в начале научной карьеры. В кандидатской диссертации на тему «Критерии исхода острой пневмонии у детей по данным исследования бронхиального секрета» (1984 г.) были заложены идеи, успешно реализованные ею позднее при написании докторской диссертации на тему «Роль раннего неонатального периода в формировании состояния здоровья детей первого года жизни», успешно защищенной в 1996 г., отмеченную ВАК РФ, как одну из лучших диссертаций года в стране. В 1997 г. Авдеева Т.Г. награждается почётным знаком «Отличнику здравоохранения», а в 2003 г. ей было присвоено почетное звание Заслуженный врач Российской Федерации.

Авдеева Т.Г. руководила кафедрой поликлинической педиатрии 37 лет. При этом научно-педагогическая деятельность сотрудников кафедры гармонично сочеталась с лечебно-диагностической и консультативной работой. Кафедра занимала лидирующие позиции в университете, неоднократно награждалась почетными грамотами и ценными подарками за научную, образовательную и лечебно-профилактическую работу в амбулаторно-поликлинических условиях. Клинические разборы больных с участием врачей-интернов, клинических ординаторов, аспирантов, студентов педиатрического факультета становились мастер-классами, развивающими клиническое мышление, повышающими профессиональный уровень обучающихся на кафедре и практикующих участковых врачей-педиатров.

Авдеева Т.Г. имеет более 470 печатных работ в отечественных и зарубежных медицинских журналах. С её участием написаны 29 учебников, руководств, пособий, монографий по педиатрии. Авдеева Т.Г. принимала активное участие в повышении квалификации врачей по вопросам амбулаторно-поликлинической помощи детскому населению как при выездах в районы Смоленской области, так и в регионы Российской Федерации, а также неоднократно выступала за рубежом (Германия, Польша, Белоруссия, Сербия, Казахстан, Узбекистан, Италия и др.) по проблемам работы амбулаторно-поликлинических учреждений, по вопросам диагностики, реабилитации, диспансеризации детского населения при различных заболеваниях с учётом типа ЛПУ.

Авдеева Т.Г. в течение 10 лет являлась приглашенным членом диссертационного совета по защите докторских диссертаций медицинских вузов в Архангельске и Воронеже. Безусловным фактом признания заслуг Т.Г. Авдеевой свидетельствует представление ею Актной речи на торжественном заседании Учёного совета СГМУ (2018 г.), а также избрание Почётным профессором университета (2019 г.). Под её руководством защищено 4 докторских диссертации и 22 кандидатские. Следует отметить, что все эти работы содержали не только научную составляющую, но также важное практическое значение. Много было ею сделано в отношении индивидуального подхода к вакцинации детей. Изучение влияния дефицита йода и фтора на состояние здоровья детей стали основой для областной, а позже и Государственной Программы профилактики данных заболеваний с использованием йодированной воды и фторированного молока во всех детских организованных коллективах России. Более 10 лет профессор Авдеева Т.Г. совместно с фтизиатрической областной службой и кафедрой фтизиопульмонологии университета проводила большую работу как в научном, так и практическом здравоохранении по проблеме туберкулеза у детей, которая получила признание на международном уровне (Германия, Центр Мечникова-Коха).

Более 30 лет Авдеева Т.Г. работала экспертом по педиатрии при Смоленском Областном Фонде страховой медицины, а также Главным внештатным специалистом по гигиене детей и подростков при Департаменте здравоохранения по Смоленской области. Семейную врачебную династию продолжает сын – врач-педиатр, с отличием закончивший наш университет.

Татьяна Григорьевна и в настоящее время активно участвует в разработках научно-практических программ для педиатров, много времени уделяет работе со студентами и аспирантами.

Администрация Смоленского государственного медицинского университета, сотрудники кафедры поликлинической педиатрии и студенты сердечно поздравляют Татьяну Григорьевну с Юбилейной датой и желают ей крепкого здоровья, долголетия и активной трудовой деятельности! Пусть эта знаменательная дата придаст Вам, Татьяна Григорьевна, ещё больше энергии и жизненных сил для новых успехов и профессиональных достижений!

Коллектив кафедры поликлинической педиатрии

РАЗНОЕ

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.40 EDN: IYXVIR

ВПЕЧАТЛЕНИЯ О СТАЖИРОВКЕ РОССИЙСКОГО НЕЙРОХИРУРГА В ВЕДУЩЕЙ АМЕРИКАНСКОЙ КЛИНИКЕ (UCSF) США ПО ПРОГРАММЕ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБМЕНА FULBRIGHT© Горяйнов С.А.^{1, 2}, Бергер М.³¹Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им акад. Н.Н. Бурденко, Россия, 125047, Москва, ул. Тверская-Ямская, 16²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28³Отделение нейрохирургии Калифорнийского университета UCSF (94113, США, Сан Франциско, 505 Parnassus Ave)*Резюме*

Цель. Описание стажировки нейрохирурга из России в американской нейрохирургической клинике в течение 5 месяцев.

Методика. Сбор, систематизация и анализ данных собственных наблюдений во время пятимесячной стажировки в ведущей нейрохирургической клинике США.

Результаты. В результате работы выявлены особенности подготовки нейрохирургов в резидентуре и практической работы врачей в ведущей нейрохирургической клинике США. Для американской академической нейрохирургии, как и для российской на базе крупных центров, характерна субспециализация. Подробно описаны новые технологии, используемые для лечения пациентов с различной нейрохирургической патологией, включая внутримозговые опухоли (глиомы).

Заключение. Многомесячная стажировка в академическом американском нейрохирургическом отделении позволяет выявить сходства и различия в подготовке врачей при обучении в резидентуре, а также сравнить подходы и уточнить новые технологии в лечении сложной нейрохирургической патологии, включая внутримозговые опухоли (глиомы).

Ключевые слова: ишемия головного мозга, фармакологическая нейропротекция, фармакологические мишени, эндогенные механизмы адаптации

EXPERIENCE OF THE INTERNSHIP OF A RUSSIAN NEUROSURGEON AT A LEADING AMERICAN CLINIC (UCSF) USA UNDER THE FULBRIGHT INTERNATIONAL EXCHANGE PROGRAMGoryainov S.A.^{1, 2}, Berger M.³¹National medical research centre for neurosurgery named after N.N. Burdenko, 16, Tverskaya-Jamskaya St., 125047, Moscow, Russia²Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia³Department of Neurosurgery of California UCSF University (94113, USA, San Francisco, 505 Parnassus Avenue)*Abstract*

Objective. Description of the internship of a neurosurgeon from Russia at an American neurosurgical clinic for 5 months.

Methods. Collection, systematization and analysis of personal observation data during a five-month internship at a leading neurosurgical clinic in the USA.

Results. As a result of the work, the peculiarities of neurosurgeons training in residency and the practical work of doctors in the leading neurosurgical clinic in the USA were revealed. American academic neurosurgery, like Russian neurosurgery based on large centers, is characterized by subspecialization. New technologies used to treat patients with various neurosurgical pathologies, including intracerebral tumors (gliomas), are described in detail.

Conclusion. A multi-month internship at the academic American Neurosurgical Department allows us to identify similarities and differences in the training of doctors during residency training, as well as

compare approaches and refine new technologies in the treatment of complex neurosurgical pathology, including intracerebral tumors (gliomas).

Keywords: brain ischemia, pharmacological neuroprotection, pharmacological targets, endogenous adaptation mechanisms

Program Fulbright

The Fulbright Program was established in 1947 for international exchange between the United States and other countries of the world in the cultural, scientific and humanitarian fields by American Senator James William Fulbright (1905-1995). I first learned about this program on the website of my Alma mater, Smolensk State Medical University. Every year, 20 people from our country come to the United States to complete their projects as part of a three-stage competition (presentation of a scientific project, an interview in English with the competition committee, and final approval of the project). In 2022 I was lucky enough to become the winner of the competition and, among the other 19 researchers, went on a 5-month internship in the USA. I chose the leading neurosurgical clinic in the USA, the University of California at San Francisco (UCSF), as the venue. The topic of my research project concerned the surgical treatment of brain gliomas. Gliomas are infiltratively growing primary tumors of the central nervous system. The most aggressive of them is glioblastoma, a tumor with an extremely low life expectancy of patients [10]. The main problem of surgical treatment in these patients is the lack of clear boundaries between the tumor and intact brain tissue, which makes it difficult to remove it. My research and internship topic concerned the technique of intraoperative glioma boundary determination for their more complete resection using spectroscopy [8].

Neurosurgery Department of the University of California

The Department of Neurosurgery at the University of California, UCSF, was founded in 1905 by an outstanding neurosurgeon, Professor Howard Naffziger (the author of the famous and named after him access to the posterior cranial fossa) and was the first department of neurosurgery on the West coast of the United States. In the following years, prominent, world-renowned neurosurgeons Boldrey, Adams, Wilson and Professor M. Berger worked there. The department is a forge of neurosurgical personnel for the whole country, and its graduates head neurosurgical departments in academic hospitals in various US cities (professors McDermott, Lawton and others). In general, the prestige of the department is determined by the place occupied by the neurosurgery residency within the framework of the annual national report. UCSF ranks 1st among 117 neurosurgical residency programs in the United States [1].

About my internship supervisor

My supervisor was an outstanding American neurosurgeon and scientist, Professor M. Berger (Fig. 1).

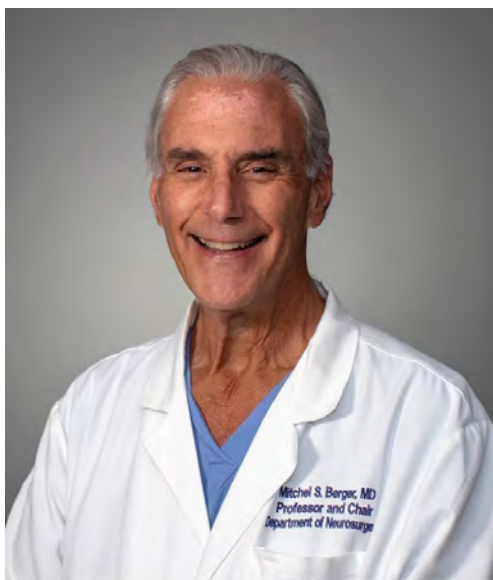


Fig. 1. Professor M. Berger, head of the department of neurosurgery at UCSF university of California (1997-2020), head of the center for the study of brain tumors

His main areas of work are surgical treatment of brain gliomas, fundamental neuro-oncology and brain mapping [3]. A student of the outstanding neurosurgeon J. Ojemann, Professor M. Berger continued his academic traditions and created a unique department where neurosurgeons and scientists work in tandem. The professor was the head of the department from 1997 to 2020 and completely rebuilt its work, where each neurosurgeon specializes strictly in his or her field (subspecialization in neurosurgery), and also gathered a stellar team of doctors and researchers around him. Currently, Professor M. Berger directs the Center for the Study of Brain Tumors, which consists of more than 15 scientific laboratories. This center was established in 1970 and for more than 50 years of its work has won the largest American scientific grants, having the highest rating in the country.

About the traditions of American academic neurosurgery

Academic neurosurgery in the USA has been established in large university centers that compete seriously with each other. American neurosurgery has a serious specialization in which it is impossible for everyone to perform all types of operations. An employee of a department at a large university usually specializes in a certain field – brain tumors (neuro-oncology), spinal pathology, vascular diseases, epilepsy, functional neurosurgery, cranial base surgery, etc., which is generally similar to such traditions at the Center for Neurosurgery. Academician N.N. Burdenko. However, scientific research, including work in laboratories, grants, conference presentations, publications in leading foreign journals, and participation in clinical research, plays an equally important role in the schedule of every academic neurosurgeon. All this together creates a high reputation of the clinic in the professional community.

About neurosurgery residency training in the USA

The duration of residency in American neurosurgery is 7 years (for comparison, most specialties are 5 years), after which the candidate passes a special certification exam (Board certificate). During their studies, 1-year residents have rotations in related fields of neurosurgery (intensive care, plastic surgery, neurology, general surgery), after which they gradually master basic neurosurgical interventions in several university clinics (2-4 years, 6 years). In year 5, residents are free from clinical work for a whole year and spend this time on scientific research, naturally, starting with simpler ones and continuing with more complex ones. During 7 years of training, a report on operations performed by a resident is constantly being filled out in the personal account of the Council for Accreditation of Postgraduate Medical Education (ACGME), which allows us to calculate the achievement of the minimum amount of mastered neurosurgical interventions during training in order to obtain a certificate in the future. An important year is the last, 7th year of residency, where the chief resident oversees the work of junior residents, draws up a schedule of resident assistants to the clinic's doctors, a duty schedule, and solves urgent issues in the clinic.

The total number of clinic residents is 21, with 3 students for each year of the program. After completing the residency, the doctor can additionally complete a 1 or 2-year fellowship program in a narrow area of interest, such as epilepsy, functional neurosurgery, cranial base surgery, and endovascular interventions. An important point in the training of American neurosurgeons is the Grand Round, a weekly meeting of residents with leading clinic staff and invited lecturers, where the most interesting clinical observations are discussed and lectures on all areas of the specialty are listened to. On this day (usually Thursday), residents are released from operating rooms.

The working day of the junior resident (1-3 years old) begins at 4 a.m. with a visit to all patients of the clinic. All appointments must be made before the arrival of senior doctors at 7 a.m. The working day of American neurosurgeons begins very early. Every year, on June 1, the Resident research day is held, where, in the presence of senior doctors, the head of the department and guests from other universities, residents report the results of their research for the previous year.

About new technologies and clinical research in neuro-oncology

An important trend in scientific research in neuro-oncology is the intraoperative visualization of the boundaries of brain tumors. For this purpose, various authors use metabolic navigation (tumor staining), ultrasound, CT and MRI technologies. UCSF Clinic is a leader in the use of intraoperative Raman histology (SRH) to quickly determine the presence of tumor cells in a biopsy [8]. The essence of this system is as follows. When removing a glioma, a neurosurgeon takes several biopsies from its bed in various areas. Each of them is placed on a slide and lowered into the machine. A laser is used to scan a tumor sample, and after 1 minute a picture of the cellular structure of the sample appears on the screen (without using traditional staining with hematoxylin and eosin). The program uses artificial intelligence to immediately determine the index from 0 to 100, which is displayed on the system screen in the lower-left corner. Conventionally, the value of this index of up to 40 units is brain tissue, and more than 40 units is a tumor (Fig. 2). Thus, the neurosurgeon gets the opportunity for a quick intraoperative biopsy without the participation of a pathologist, which makes it possible to perform supratotal resection of glioma (if possible, its localization relative to functional areas). This makes it possible to increase the survival time

of patients. Based on this work, the RANO group in 2023, when analyzing operations of patients with 1001 glioblastoma, revised the classification of tumor resections in the direction of its tightening [9].



Fig. 2. Intraoperative analyzer for urgent biopsy using SRH technology (Invenio, university of California, department of neurosurgery)

All patients with gliomas after surgery at the University of California undergo genome-wide sequencing for 500 genes on the unique UCSF 500 gene panel. Based on the results of this study, a decision is made to include the patient in clinical trials testing new targeted drugs if some of their mutations are detected in this panel. The decision to conduct such a study is made by a neuro-oncological council, which includes the following specialists: a neurosurgeon, a radiologist, a pathologist, and a chemotherapist (neuro-oncologist). The Council meets weekly on Thursdays and discusses treatment tactics for all operated-on patients with brain gliomas. The analysis of each such case begins with a description by the radiologist for colleagues of the MRI before and after the operation.

The manual and technical features of operations in the United States and Russian large centers are very similar. In the operating room, the operating neurosurgeon independently places and positions the patient, fixes his or her head in a Mayfield brace, processes and covers the surgical field. All craniotomies in the USA are performed with the mandatory use of neural navigation. The neurosurgeon is assisted at all stages of the operation by a resident assistant and a medical technician. A large number of new clinical trials of both intraoperative technologies and new drugs are noteworthy. One of the important studies is the study of intraoperative brachytherapy with cesium for the treatment of recurrent brain metastases and glioblastomas. After removing the tumor, the neurosurgeon leaves a caesium wire in its bed and sutures the wounds [2].

An important direction is the emergence of a new class of targeted drugs for the treatment of gliomas with IDH 1 mutation. This mutation is quite common in gliomas with a low degree of malignancy relative to malignant gliomas. In 2023, the FDA approved new drugs for the treatment of certain types of gliomas based on the multicenter INDIGO study conducted by UCSF specialists. These substances (the drug vosaradenib and its analogues) block (inhibit) the IDH 1 mutation, which makes it possible to reduce gliomas in volume [6]. In general, more than 20 clinical trials of new drugs and technologies for neuro-oncological patients are currently being conducted and opened at Klink. An interesting area is ultrasound exposure to break through the blood-brain barrier, followed by intravenous chemotherapy. For this purpose, a special ultrasound sensor is implanted in the bed of the removed tumor, which is activated after surgery by an external device. After ultrasound exposure, intravenous administration of chemotherapy drugs is performed. This allows them to more actively penetrate into the tumor area and its bed after surgery.

Interesting studies of immunotherapy for patients with glioblastomas are being conducted. An important area is CED (catheter enhance delivery), the delivery of chemotherapy drugs to or near the bed of the removed tumor using an implanted microcatheter. While this area is actively developing, various options for local administration of chemotherapy drugs and their combinations are being used [4].

The Radiotherapy department is conducting a study on the effects of boost. The hypoxia zone is up to 90 Gy for patients with glioblastomas, while the total dose for the entire tumor volume remains the standard 60 Gy, which is safe for the patient and does not increase the frequency of radiation reactions. The hypoxia zone is detected using PET examination with a special substance FMISO, which is tropic to hypoxia zones, followed by a combination of PET and MRI images (fusion) and an individual calculation of the radiation treatment regimen. Why is such attention being paid to glioblastoma hypoxia zones? It has been proven that they contain the most aggressive tumor cells, which need a hypoxic environment to divide [7].

A promising area of new clinical research is the targeted delivery of radioactive isotopes (^{90}Y – yttrium) to the tumor using angiography and endovascular intervention. Point catheterization of tumor vessels in X-ray surgery conditions allows radioactive isotopes to be introduced into its stroma. This is one of the cutting-edge research areas currently (FRONTIER). So far, this technology has been used in large tumors outside of functionally significant areas of the brain.

About brain mapping and features of neurosurgical operations

The Neurosurgery Clinic at the University of California is a leader in brain mapping – that is, the intraoperative determination of cortical functional areas (primarily motor and speech) and brain pathways (primarily the pyramidal and arcuate tracts). This occurs with the help of intraoperative electrical stimulation, which can be mono or bipolar [3, 5]. Accordingly, the selection of stimulation parameters, current frequency and strength, and mapping techniques is very important. The combination of mono, bipolar stimulation, transcranial and transcortical methods of stimulation of the motor cortex and the pyramidal tract is the essence of the technique of "quadruple" mapping of the motor areas of the brain. This increases the safety of neurosurgical interventions.

During operations on the speech areas of the brain (cortical speech centers and the arcuate tract), brain mapping is performed using the technique of conscious craniotomy. There is continuous contact with patients in the operating room during tumor removal with parallel stimulation of the speech areas of the brain. The same methodology is used at the Burdenko Neurosurgery Center and other major neurosurgical centers in our country.

About some new technologies in clinical research in other sections of academic neurosurgery in the USA

Lyophilized cadaveric nerves are actively used in peripheral nerve surgery. The manufacturer (Oxygen) is actively implementing this technology in clinics in the USA. This avoids taking the donor nerve from the patient as an insertion in case of a large defect in the operated nerve and, consequently, additional trauma and incision. Cadaveric nerves can be of various lengths and diameters. After suturing the cadaveric nerve with the ends of the damaged nerve of the patient, axon regeneration and growth in this insert occurs at a rate of 1 mm per day.

In vascular neurosurgery, the direction of developing new stents in animal experiments is developing in collaboration with manufacturers of these consumables. A simulation of strokes in a vivarium is performed using the endovasal technique. Minimally invasive endoscopic technologies are widely used to remove hypertensive brain hematomas. In the surgery of arterial aneurysms of the brain, approximately half of the operations are performed microsurgically, the rest is endovascularly. A similar distribution occurs in the NMITS of Neurosurgery named after him. Academician N.N. Burdenko in our country. However, all neurosurgeons of the department specializing in the treatment of strokes in the USA have both open surgeries and endovascular equipment. In our country, a number of clinics have similarities with this approach (the leading schools of neurosurgery in St. Petersburg at the Russian National Research Institute named after Prof. A.L. Polenov at the Almazov Center and the Kirov Military Medical Academy). At the same time, in some neurosurgical centers, microsurgical and endovascular operations are performed by various doctors (NMIC of Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko, Federal Center of Neurosurgery in Novosibirsk).

In functional neurosurgery, adaptive deep brain stimulation (DBS) systems are being studied in severe extrapyramidal diseases and pharmacoresistant feedback epilepsy. This allows you to conduct stimulation sessions only when necessary, for example, with the development of an epileptic seizure. The rest of the time, the system does not work. A large number of microvascular decompression (MVD) operations are performed for neurovascular conflicts, for example, trigeminal neuralgia, and less often, hemifacial spasm. Elderly patients sometimes undergo minimally invasive puncture surgery for radiofrequency destruction of the Gasser node.

An important part of functional neurosurgery at the University of California is the surgical treatment of pain syndromes, compression neuropathies, and spasticity. For this purpose, various neurostimulators are used (occipital nerves for some forms of severe headache, epidural for back pain, peripheral nerve stimulators). Baclofen pumps are also widely used in severe spastic syndromes. Compression neuropathies include a large number of patients with carpal and cubital syndromes, and compression of the nerves of the lower extremities.

In the field of traumatic brain injury, the TRACK TBI consortium, led by Professor G. Manley, is actively working on the use of biomarkers for the diagnosis and prediction of outcomes of mild and severe TBI. This makes it possible to quickly, in the absence of neuroimaging data, and sometimes by supplementing them, with high accuracy, combined with clinical data and medical history, to suspect the presence of traumatic brain injury and predict its outcomes. This scientific consortium includes more than 20 leading US universities dealing with traumatic brain injury, the head of which is UCSF University of California. A consortium of universities for spinal cord injury research, TRACK SCI, has been created separately. This allows conducting large-scale clinical trials in the field of traumatic brain injury on thousands of patients with the formation of common databases, including CT scans, MRI scans, blood serum, clinic data and disease outcomes [11]. In our country, there is no consortium approach in carrying out scientific research in neurosurgery.

In addition to resective surgery, vagus nerve stimulation (VNS) and invasive EEG diagnostics with implantation of multiple surface grids and deep electrodes (stereo EEG) are actively used in the treatment of epilepsy to search for epileptogenic foci located in various parts of the brain.

A separate area is transnasal endoscopic neurosurgery of tumors of the base of the skull and pituitary adenomas. Its principles are similar to those in our country. These operations are performed by individual neurosurgeons of the clinic together with ENT surgeons.

Spinal neurosurgery occupies a large volume of activity of the university of California department. The clinic employs about 5 spinal neurosurgeons who perform 5-6 operations daily. A feature of this area in the USA is the wider use of spinal stabilization systems (screw structures, plates, cages), including at several levels.

About the organization of clinical research at the academic neurosurgical clinic of the USA

Performing new clinical trials for the clinic is a highly sought-after and prestigious area that attracts new patients not only from the state of California, but also far beyond its borders. The research team includes 6 neuro-oncologists and a staff of assistants who help maintain medical records, call patients for their timely visit to the clinic according to the research protocol. Each project has a responsible researcher and a firm or grant that funds the project. All patients are carefully catamnesized, their MRI data is collected at various stages of treatment for subsequent analysis, and the dates of disease recurrence are specified. Multicenter studies are often conducted with other leading clinics in the USA and Europe. Their value is significantly higher due to the greater accumulation of patients treated according to a single protocol. All the results of such studies are published in high-impact journals on neurosurgery, neuro-oncology and reported at thematic conferences.

About the concept of a neurosurgeon researcher

Professor M. Berger is the author of the unique concept that every neurosurgeon is a researcher and should lead his fundamental laboratory to study applied issues of his specialization – the molecular mechanism of development and treatment of gliomas, aneurysms, neurodegenerative diseases, epilepsy. At the same time, an American neurosurgeon working in an academic institution must allocate at least 1 day a week for research work in the work schedule. The concept of a neurosurgeon researcher is also expressed in the very careful and serious attitude of American colleagues towards their scientific publications, citations of works, and presentations at scientific conferences.

About constant reading of scientific journals

All american resident neurosurgeons and staff doctors constantly read monthly periodicals of leading neurosurgical journals such as Journal of Neurosurgery, Neurooncology, Spine and others. Constant work with such journals both in residency and throughout the professional life of a neurosurgeon allows them to be at the forefront of all new knowledge in the specialty and to be a widely educated doctor in their specialty.

About the virtual anatomy of the central nervous system

The university has a neuroanatomical laboratory that conducts research and creates a collection of drugs in virtual execution by scanning and photographing brain preparations, vascular network and base of the skull using high-resolution scanners and special computer programs. At the same time, the virtual neuroanatomical collection is freely available on the university's website. The technologies of

preservation of drugs without the use of formalin are used according to the technique of the Egyptian neuroanatomist Enlady.

About memorial lectures

The department has a wonderful tradition of giving annual memorial lectures. Every year, a memorial lecture is held in honor of doctors who worked in the department of neurosurgery at UCSF hospital in the past, where the best neurosurgeons of the department and the world speak. In memory of this event, a plaque with the lecturer's name is hung after each performance.

About the department's annual traditional scientific conference

Another interesting tradition of the department is the annual neurosurgical reporting conference, where both department staff and invited guests make presentations. In 2024, it was held in a small village of Napa, a wine valley in California. The program covers the most interesting issues of neurosurgery: neuro-oncology, vascular neurosurgery, vertebrology, functional and pediatric neurosurgery. At the end of the sections, the moderator makes a short message – the 3 most important breakthroughs in each of the listed areas over the past year that every neurosurgeon should know.

Conclusion

The training of a neurosurgeon and the work of our colleagues in the USA and Russia have similarities and differences. Important differences are the longer duration of the residency program (7 years), more extensive theoretical training, and the mandatory implementation of scientific and clinical research by practicing physicians. The fastest growing and most complex field of modern neurosurgery in the USA is neuro-oncology. It is necessary to strive to introduce new promising technologies for both drug therapy of brain tumors based on molecular profiling and local treatment methods (brachytherapy, catheter drug delivery, endovasal treatment methods, intraoperative rapid determination of tumor boundaries).

References

1. Awinita Barpujari, Avi A. Gajjar, Raj Swaroop Lavadi, Nitin Agarwal et al. Neurosurgery residency rankings: An assessment of Doximity's survey-based data and objective program characteristics // *Interdisciplinary Neurosurgery*. – 2023. – V.33. – P. 101784.
2. Bander E.D., Kelly A., Ma X., Christos P.J. et al. Safety and efficacy of Cesium-131 brachytherapy for brain tumors // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2023. – V.163(2). – P. 355-365.
3. Berger M.S., Kincaid J., Ojemann G.A., Lettich E. Brain mapping techniques to maximize resection, safety, and seizure control in children with brain tumors // *Neurosurgery*. – 1989. – V.25(5). – P. 786-792.
4. D'Amico R.S., Aghi M.K., Vogelbaum M.A., Bruce J.N. Convection-enhanced drug delivery for glioblastoma: a review // *Journal of Neuro-Oncology*. – 2021. – V.151(3). – P. 415-427.
5. De Witt Hamer P.C., Robles S.G., Zwinderman A.H. et al. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – V.30(20). – P. 2559-2565.
6. Mellinghoff I.K., van den Bent M.J., Blumenthal D.T., Touat M. et al. INDIGO Trial Investigators. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma // *New England Journal of Medicine*. – 2023. – V.389(7). – P. 589-601.
7. Park J.H., Lee H.K. Current Understanding of Hypoxia in Glioblastoma Multiforme and Its Response to Immunotherapy // *Cancers (Basel)*. – 2022. – V.14(5). – P. 1176.
8. Pekmezci M., Morshed R.A., Chunduru P., Pandian B. et al. Detection of glioma infiltration at the tumor margin using quantitative stimulated Raman scattering histology // *Sci Rep*. – 2021. – V.11(1). – P. 12162.
9. Philipp Karschnia, Jacob S. Young, Antonio Dono, Levin Häni et al. Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group // *Neuro-Oncology*. – V.25, N5. – P. 940-954.
10. Roda D., Veiga P., Melo J.B., Carreira I.M., Ribeiro I.P. Principles in the Management of Glioblastoma // *Genes (Basel)*. – 2024. – V.15(4). – P. 501.
11. Yue J.K., Kobeissy F.H., Jain S., Sun X. et al. Neuroinflammatory Biomarkers for Traumatic Brain Injury Diagnosis and Prognosis: A TRACK-TBI Pilot Study // *Neurotrauma Reports*. – 2023. – V.4(1). – P. 171-183.

Information about authors

Goryainov Sergey A. – doctor of medical sciences, neurosurgeon, Burdenko National Research Medical Center of Neurosurgery, associate professor of the department of neurology and neurosurgery, Smolensk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: sgoraynov@gmail.com

Mitchell Berger – MD, neurosurgeon, head of the center for the study of brain tumors at the university of California, UCSF (San Francisco), Head of the Department of Neurosurgery (1997-2020). E-mail: sgoraynov@gmail.com

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

Информация об авторах

Горайнов Сергей Алексеевич – доктор медицинских наук, врач-нейрохирург НМИЦ нейрохирургии имени акад. Н.Н. Бурденко, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sgoraynov@gmail.com

Митчел Бергер – доктор медицины (MD), врач-нейрохирург, руководитель Центра изучения опухолей головного мозга Калифорнийского университета UCSF (Сан-Франциско), заведующий отделением нейрохирургии (1997-2020). E-mail: sgoraynov@gmail.com

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила 20.02.2025

Принята к печати 20.03.2025

DOI: 10.37903/vsgma.2025.1.41 EDN: QVRKTZ

**ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ СМОЛЕНСКОГО ОБЛАСТНОГО ГОСПИТАЛЯ
ДЛЯ ВЕТЕРАНОВ ВОЙН**

© Шлягер Е.В., Чудаева О.В., Честных В.А.

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

В статье исследована история становления и развития Смоленского областного госпиталя для ветеранов войн, который является главным пунктом медицинского, реабилитационного и лекарственного обеспечения инвалидов и участников Великой Отечественной войны, ветеранов ВОВ, вдов погибших ветеранов, репрессированных, участников локальных войн, проживающих на территории Смоленской области. Показаны основные этапы развития медицинского учреждения, его лечебных служб и дальнейшие перспективы их развития.

Ключевые слова: Смоленский областной госпиталь для ветеранов войн, история лечебного учреждения

**THE HISTORY OF FORMATION OF THE SMOLENSK REGIONAL HOSPITAL
FOR VETERANS OF WARS**

Shlyager E.V., Chudayeva O.V., Chestnih V.A.

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

The article examines the history of formation and development of the Smolensk regional hospital for veterans of wars, who is the chief medical, rehabilitation and pharmaceutical support for the veterans and invalids of the great Patriotic war veterans, widows of the lost (died) veterans, victims of political repressions, participants of local wars, living on the territory of Smolensk region. The basic stages of development of medical facilities, its medical services and further prospects of their development.

Keywords: Smolensk regional hospital for veterans of wars, the history of the facility

Введение

Госпиталь ветеранов войн берет свое начало со времен Великой Отечественной войны, когда правительство страны, мобилизуя боеспособные резервы на фронт, приняло решение об организации дополнительных эвакуогоспиталей, основной задачей которых было скорейшее и полное восстановление боеспособности и трудоспособности раненых бойцов.

В городе Смоленске был организован эвакуогоспиталь №1613, работу которого возглавил майор медицинской службы Петкевич Андрей Александрович. Война внесла свою лепту в кадровые проблемы медицинской службы. Врачами пришли работать молодые выпускники ВУЗов страны, окончившие обучение экстерном. Решением №2158 Исполнительного Комитета Смоленского областного Совета депутатов трудящихся и Бюро Обкома ВКП(б) эвакуогоспиталь №1613 реорганизован в Областной госпиталь со специализированной поликлиникой для лечения инвалидов Отечественной войны мощностью 100 коек. Сотрудники жили в бараках при госпитале, чтобы обеспечить бесперебойную работу. Прием раненых осуществлялся круглосуточно. Проводились операции и восстановление бойцов в послеоперационном периоде. Большую помощь оказывало местное население. Пациенты, которые нуждались в длительной реабилитации разбирали жители города или их отправляли в тыл. Легко раненные сразу отправлялись на фронт.

14 декабря 1945 г. «во исполнение приказа №100 от 8.12.45 г. по отделу госпиталей Смолоблздрава Смоленской Областной госпиталь для инвалидов Отечественной войны с поликлиникой при нем и лечебными кабинетами временно развернули в здании Мелькомбината на 100 коек.

Не изменил свой облик госпиталь и в послевоенные годы. Он стал центральным учреждением, в котором оказывалась медицинская помощь ветеранам ВОВ. Долгие годы госпиталь являлся научно-педагогической базой кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии медицинского института. Много сделали для госпиталя профессор В.А. Емельянов, профессор Г.Г. Дубинкин.

Емельянов Владимир Афанасьевич (1913-1997 гг.) – хирург-травматолог, доктор медицинских наук, профессор. С 1941 года В.А. Емельянов – главный хирург 65-й Смоленской стрелковой дивизии. Участвовал в боях под Минском, в обороне Москвы, освобождении Волоколамска, Вязьмы, Ярцева, Смоленска. С октября 1944 года – главный хирург 3-го партизанского корпуса в Боснии, а с февраля 1945 года – главный хирург 2-й Народно-освободительной армии и партизанских отрядов Югославии. В боях был тяжело ранен, контужен. После окончания войны В.А. Емельянов вернулся в Смоленский медицинский институт и с сентября 1945 года работал ассистентом на кафедре госпитальной хирургии. Одновременно являлся главным врачом 2-й городской больницы. С февраля 1952 по август 1954 года – главный хирург правительственной больницы Китая в Пекине. По возвращении в Смоленск – доцент кафедры госпитальной хирургии. В 1968 году защитил докторскую диссертацию. В этом же году основал и возглавил кафедру травматологии и ортопедии с военно-полевой хирургией, которой руководил вплоть до 1984 года. В.А. Емельянов – организатор и председатель областного общества травматологов и ортопедов. Скончался 8 февраля 1997 года. Похоронен на Новом (Новодевичьем) кладбище в Смоленске. Награжден орденами Отечественной войны 1-й (06.04.1985) и 2-й степени (02.11.1943), двумя орденами Красной Звезды (20.03.1942, 06.12.1942), орденом «За заслуги перед народом Югославии» 2-й степени, медалями.

Гавриил Георгиевич Дубинкин (1899-1974 гг.) – советский хирург, доктор медицинских наук, профессор Смоленского государственного медицинского института. В январе 1945 года Г.Г. Дубинкин был отозван из армии на восстановление Смоленского государственного медицинского института. Вплоть до 1971 года возглавлял кафедру общей хирургии, некоторое время являлся проректором института по научной работе. Занимался исследованием хирургии пищеварительной системы, щитовидной железы, сердечно-сосудистой системы, урологии, комбустиологии. В общей сложности опубликовал более 70 научных работ. Под руководством Г.Г. Дубинкина были защищены 3 докторских и 7 кандидатских диссертаций. Являлся основоположником смоленской школы гнойной хирургии. Одновременно продолжал оставаться практикующим врачом-хирургом, некоторое время был главным хирургом Смоленской области.

Список руководителей с момента основания по настоящее время: 1) Согласно приказу от 22 января 1946 года в должность руководителя госпиталя вступил майор медицинской службы Лешко В.Ф. 2) Далее в архивных документах имеются сведения, что в послевоенные годы госпиталь возглавлял полковник медицинской службы Лялин Л.И. 3) С декабря 1969 по февраль 1977 госпиталем руководил Ярцев В.А. 4) С 1977 года по 1985 пост директора госпиталя занимала Прудникова М.Н. 5) Зыкина Л.П. руководила госпиталем с 1985 года вплоть до 2004 года. 6) Следующим на должность руководителя был назначен Силаев Н.А. (2004-2007). 7) Далее в архивных документах есть сведения о назначении на должность директора Шульца Э.Т. (2007-2010 гг.). 8) С октября 2010 г. госпиталь возглавляет Войтов М.И.

С 1987 года располагается в 4-х этажном здании по адресу: г. Смоленск, проспект Гагарина, д. 25. Основной объём задач учреждения включает организацию и оказание различных видов профилактической, диагностической и лечебной, в том числе реабилитационной, помощи населению.

В учреждении много лет внедрен метод направления больных на госпитализацию по направлениям-путевкам, который сохранился до настоящего времени. Медицинская помощь гражданам пожилого возраста, в том числе инвалидам и участникам Великой Отечественной войны, оказывается во всех медицинских организациях Смоленской области. Но головным учреждением здравоохранения, оказывающим медицинскую помощь инвалидам, участникам ВОВ и приравненным к ним гражданам, является ОГБУЗ «Смоленский областной клинический госпиталь для ветеранов войн».

Сегодня областной госпиталь для ветеранов войн, это лечебно-профилактическое учреждение, оказывающее высококвалифицированную медицинскую помощь ветеранам войн и приравненным к ним по льготам гражданам Смоленской области более чем по пятнадцати специальностям. Основной принцип в работе с пациентами коллектива госпиталя – бережное и заботливое отношение к ветеранам, следование самым высоким эсэнтэлогическим стандартам.

Миссия ОГБУЗ «Смоленский областной клинический госпиталь для ветеранов войн»: сохранение жизни и здоровья ветеранам войн, победителям и бесценным хранителями информации о том времени, когда они отстаивали независимость нашей Родины.

ОГБУЗ «Смоленский областной клинический госпиталь для ветеранов войн» представлен стационаром на 140 коек и поликлиническим отделением с плановой мощностью – 125 посещений в смену.

На базе госпиталя развернуты несколько специализированных центров. С января 2005 г. функционирует Центр восстановительной медицины и реабилитации участников боевых и контртеррористических действий и членов их семей – единственный в Смоленской области, обеспечивающий диагностику, лечение и реабилитацию при нервно-психических расстройствах, вызванных последствиями перенесенной боевой психической травмы, контузий, ранений. В настоящее время очевидна необходимость разработки и внедрения комплексных программ реабилитации, направленных на восстановление и укрепление физической и духовной активности ветеранов Великой Отечественной войны (ВОВ).

В мае 2017 года на базе областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Смоленский областной клинический госпиталь для ветеранов войн» на функциональной основе организовано функционирование областного Гериастрического центра, задачей которого являются дальнейшее укрепление и сохранение здоровья граждан пожилого возраста. В ОГБУЗ «Смоленский областной клинический госпиталь для ветеранов войн» ведет амбулаторный прием врач-гериатр. В 2019 году в госпитале открыто 40 коек гериастрического профиля. В соответствии с Порядками оказания медицинской помощи по профилю гериастрии в гериастрические отделения направляются пациенты пожилого (60-75 лет), старческого (75-90 лет) возраста и долгожители (старше 90 лет), имеющие проявления синдрома старческой астении.

Под гериастрической реабилитацией понимается часть реабилитологии, которая направлена на сохранение, поддержание, восстановление функционирования пожилых и старых людей и стремится к достижению их независимости, улучшению качества жизни и эмоциональному благополучию. Как ни в какой другой, возможно, области медицины, в гериастрии, а тем более в гериастрической реабилитации, недопустимо разделение различных аспектов реабилитационного процесса – медицинского, психологического, социального и др. Цель гериастрической реабилитации – обеспечить возможность пациентам выполнять ежедневные обязанности, восстановить их положение в семье и обществе.

Принципиально важные моменты для организации гериастрической реабилитации были отражены в докладе Научной группы ВОЗ по планированию и организации гериастрических служб. В одном из разделов доклада выделены категории престарелых, которые имеют наибольший риск ухудшения здоровья или экономического и социального состояния, так называемые группы риска. К ним относятся: лица в возрасте 80-90 лет и старше; престарелые, живущие одиноко (семья из одного человека); престарелые женщины, особенно одинокие и вдовы; изолированно живущие престарелые (одинокие или пары); бездетные престарелые; престарелые, страдающие тяжелыми заболеваниями или физическими недостатками; престарелые, вынужденные жить на минимальное государственное или социальное пособие или даже на еще более незначительные средства.

В ОГБУЗ «Смоленский областной клинический госпиталь для ветеранов войн» вышеперечисленным категориям пациентов уделяется особое внимание. Всем пациентам гериастрического профиля на базе ОГБУЗ «Смоленский областной клинический госпиталь для ветеранов войн» проводится комплексная гериастрическая оценка, которая включает в себя оценку 4 доменов: физического здоровья, функционального статуса, психического здоровья, социального статуса, выделяются ведущие гериастрические синдромы. По результатам КГО формируется заключение врача-гериатра, которое включает в себя рекомендации по образу жизни, физической активности, питанию, медикаментозной терапии, когнитивному тренингу, адаптивным технологиям, социальной поддержке.

В настоящее время Смоленский областной клинический госпиталь для ветеранов войн является клинической базой кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериастрии ФДПО. Послевузовское обучение специалистов в области гериастрической службы в Смоленской области осуществляется на основе единой государственной системы дополнительного образования, которая предусматривает оперативное пополнение и обновление знаний слушателей, а также периодическое обучение в специальных учебных заведениях. На базе госпиталя обеспечивается преподавание геронтологии и гериастрии в программах последипломного образования специалистов с высшим образованием.

Литература (references)

1. Архивные данные ОГБУЗ "Смоленский областной клинический госпиталь для ветеранов войн".
2. Афанасенков И.А., Гомончук М.Н., Матусков М.А., Наконечный А.Н. 75 лет кафедре военной и экстремальной медицины // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2005. – №1 [Afanasenkov I.A., Gomonchuk M.N., Matuskov M.A., Nakonechnyi A.N. 75 let kafedre voennoi i ekstremal'noi meditsiny. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2005. – N1. (in Russian)]
3. Воробьев Р.В., Короткова А.В. Аналитический обзор проблемы здорового старения в странах Европейского региона воз и Российской Федерации // Социальные аспекты здоровья населения. – 2016. – №5. [Vorob'ev R.V., Korotkova A.V. Analiticheskii obzor problemy zdorovogo stareniya v stranakh Evropeiskogo regiona voz i Rossiiskoi Federatsii. Social aspects of public health. – 2016. – N5. (in Russian)]
4. Долженко Е. С., Кистенева О.А., Косицина Е. К. История становления Белгородского областного госпиталя для ветеранов войн // Наука, техника и образование. – 2017. – N1. [Dolzhenko E. S., Kisteneva O.A., Kositsina E. K. Istoriya stanovleniya Belgorodskogo oblastnogo gospihalya dlya veteranov voyn. Science, technology and Education. – 2017. – N1. (in Russian)]

Поступила 20.02.2025

Принята к печати 20.03.2025