

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 18, №3*

2019





**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
2019, Т.18, №3**

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

**Учредитель**

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

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

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

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых изданий,  
в которых должны быть опубликованы основные результаты  
диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук,  
на соискание учёной степени доктора наук.  
(Письмо Минобрнауки России от 01.12.2015 г. №13-6518)

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**

214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28  
Смоленский государственный медицинский университет  
Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51  
E-mail: [hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru), [normaSGMA@yandex.ru](mailto:normaSGMA@yandex.ru)

Подписано в печать 15.10.2019 г.  
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»  
Тираж 900 экз.

**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.В. Евсеев, докт. мед. наук, проф., зам. главного редактора  
Н.А. Мицюк, докт. истор. наук, отв. секретарь

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

## **Редакторы**

М.А. Евсеева, В.Г. Иванова

## **Отв. за on-line версию**

И.М. Лединников

## СОДЕРЖАНИЕ

### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Бонь Е.И., Максимович Н. Е., Зиматкин С.М., Валько Н.А., Кот В.Н., Неделько Э.А. Гистологические особенности нейронов теменной коры у крыс с субтотальной церебральной ишемией при сочетанном введении L-NAME и L-аргинина 5
- Крайнова Ю.С., Блинова Е.В., Семелева Е.В., Блинов Д.С., Юрочкина А.М., Туровский Е.А., Лобанова Е.Г., Дагар Е.А., Орлов Е.А., Шукуров А.С. Церебропротекторная активность цинковой соли 2-аминоэтансульфоновой кислоты ЛХТ-3-18 в условиях острого кислородного дефицита *in vivo* и *in vitro* 10
- Воронков А.В., Мирошниченко К.А., Поздняков Д.И., Потапова А.А., Кодониди И.П., Аненко Д.С. Производные пиримидина – перспективные корректоры метаболических и функциональных нарушений головного мозга в условиях хронической травматической энцефалопатии 18
- Северина О.В., Локтева Т.И., Гуреев В.В. Протективные свойства селективных ингибиторов аргиназы II при экспериментальной преэклампсии 25
- Сутько И.П., Шляхтун А.Г., Титко О.В., Янкевич Н.В., Колодко А.В., Телегин П.Г., Зверинский И.В. Экспериментальная оценка эффективности совместного применения берберина и силимарина в составе самоэмульгирующейся системы доставки с целью повышения их гепатопротекторной активности при токсическом гепатите 31
- Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю., Хильманович Е.Н. Ультраструктурные изменения в семенниках крыс при введении липополисахарида *Serratia marcescens* 3-и сутки после воздействия 40
- Каюмова М.У., Одинаев Ф.И., Алиев С.П., Турсунов Р.А. Обсемененность почвы яйцами гельминтов *Toxocara Canis* в условиях Республики Таджикистан 48
- Лямец Л.Л., Евсеев А.В. Способ оценки информативности диагностических признаков в медицине и фармакологии 53
- Бонь Е.И. Развитие, строение и функции септальной области головного мозга крысы 61

#### ОБЗОРЫ

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Рябинин С.В., Самодай В.Г., Пелешенко Е.И. Повышения клинической эффективности лечения гонартроза с использованием индивидуализированной схемы терапии 66
- Дроздецкий А.П., Овсянкин А.В., Кузьминова Е.С., Прохоров А.Н., Попов Ю.С., Шаров В.А., Попов И.В., Кузьминова А.Д. Собственный опыт применения костнопластических материалов при хирургическом лечении костных кист у детей 74
- Артикова М.А., Шарипов А.М. Нарушение микробиоты кишечника у детей с вторичной оксалатной нефропатией 83
- Морозова Т.Г., Чухонцева Е.С., Борсуков А.В. Магнитно-резонансная томография головного мозга и транскраниальная электростимуляция с обратной связью: перспективы применения 88
- Ковалева О.А., Милиагин В.А., Пунин Д.А., Сафронов В.В. Особенности гемодинамики при высоком нормальном артериальном давлении в молодом возрасте 95

## CONTENTS

### MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

#### ORIGINAL ARTICLES

- Bon' E.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M., Valko N.A., Kot V.N., Nedelko E.A. Histological changes of the neurons of the rats parietal cortex with subtotal cerebral ischemia with combined introduction L-NAME and L-Arginine 5
- Krainova Yu.S., Blinova E.V., Semeleva E.V., Blinov D.S., Yurochkina A.M., Turovsky E.A., Lobanova E.G., Dagar E.A., Orlov E.A., Shukurov A.S. Brain-protective activity of LHT-3-18, zinc-containing salt of 2-aminoethanesulfonic acid in acute oxygen deprivation *in vivo* and *in vitro* 10
- Voronkov A.V., Miroshnichenko K.A., Pozdnyakov D.I., Potapova A.A., Kodonidi I.P., Anenko D.S. Pyrimidine derivatives – perspective correctors of metabolic and functional brain disorders in the conditions of chronic traumatic encephalopathy 18
- Severinova O.V., Lokteva T.I., Gureev V.V. Protective properties of arginase II selective inhibitors in experimental preeclampsia 25
- Sut'ko I.P., Shlyahatun A.G., Titko O.V., Yankevich N.V., Kolodko A.V., Telegin P.G., Zverinsky I.V. Experimental evaluation of berberine and silymarin efficiencies in the self-emulsifying drug delivery system for enhancing their hepatoprotective activities under toxic hepatitis 31
- Poplavskaja E.A., Poplavskij D.Ju., Hilmanovich E.N. Ultrastructural changes of the rats testes on administration of lipopolysaccharide *Serratia marcescens* on the 3rd day after exposure 40
- Kayumova M.U., Odinaev F.I., Aliev S.P., Tursunov R.A. Soil exchange by toxocara canis helminths eggs in the conditions of the republic of Tajikistan 48
- Lyamec L.L., Evseev A.V. Method of evaluating the informativeness of diagnostic features in medicine and pharmacology 53
- Bon' L.I. Development, structure and functions of the septal region of the rat's brain 61

#### REVIEWS

### CLINICAL MEDICINE

#### ORIGINAL ARTICLES

- Ryabinin S.V., Samodai V.G., Peleshenko E.I. Improvement of clinical effectiveness of gonarthrosis treatment using personalized therapy scheme 66
- Drozdetskiy A.P., Ovsyanikin A.V., Kuzminova E.S., Prokhorov A.N., Popov Yu.S., Sharov V.A., Popov I.V., Kuzminova A.D. Our experience of the use of osteoplastic materials in the surgical treatment of bone cysts in children 74
- Artikova M.A., Sharipov A.M. Violation of the intestinal microbiota in children with secondary oxalate nephropathy 83
- Morozova T.G., Chuhonceva E.S., Borsukov A.V. Magnetic resonance imaging of the brain and transcranial electric stimulation with monitoring: prospects for use 88
- Kovaleva O.A., Milyagin V.A., Punin D.A., Safronov V.V. Features of hemodynamics with high normal blood pressure at a young age 95

- Чупрова Г.А., Емельянова А.Н., Емельянов А.С., Калинина Э.Н., Климович К.И., Радюкин Н.О., Радюкина Е.О., Витковский Ю.А. Клинико-лабораторная характеристика гриппа в Забайкальском крае на современном этапе
- Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Этиологическая структура представителей порядка *Enterobacterales* при нозокомиальных инфекциях в многопрофильных стационарах Российской Федерации
- Потапова В.Е., Лысенко И.М. Клинико-морфологическая характеристика анемий у недоношенных детей
- Богатов В.В., Кулаева Е.С. Исследование комбинированной методики лечения с помощью лекарственного средства на основе антибиотика «Грамицидин С» и низковолевого лазерного излучения на динамику болевого синдрома при альвеолите челюстей

#### ОБЗОРЫ

- Можейко Л.А. Роль белков поджелудочной железы в формировании камней при хроническом панкреатите
- Мирзоев А.С., Назурдинов А.Б., Турсунов Р.А., Азизов З.А. Эпидемиологические аспекты влияния вакцины против вируса папилломы человека в профилактике рака шейки матки в глобальном масштабе и рекомендации по ее внедрению в Таджикистане

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

##### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Тютрина В.А., Чмелевская Н.В., Илларионова Е.А. Спектрофотометрический анализ Линезолида
- Андрюков К.В., Люст Е.Н., Тумилович Е.Ю., Коркодинова Л.М., Новикова В.В. Разработка методов оценки качества субстанции 4-метилфениламида N-бензоил-5-бромантраниловой кислоты

##### ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

- Мицок Н.А., Пушкарева Н.Л. «Плодоизгнание» как основной способ контроля рождаемости у крестьянок XIX в.
- Колдман С.Д. О причинах непопулярности метода гипнотической анальгезии в акушерстве и гинекологии в России в XIX – начале XX в.
- Теремов Д.Д., Ворожцова Е.С., Нагорная С.В. Неизвестные страницы биографии профессора Сергея Фомича Юшкевича (1878-1943)

#### REVIEWS

- Chuprova G.A., Emel'yanova A.N., Emel'yanov A.S., Kalinina E.H.N., Klimovich K.I., Radyukin N.O., Radyukina E.O., Vitkovskii YU.A. Clinical and laboratory characteristics of influenza in the trans-baikal territory at the present stage
- Vinogradova A.G., Kuz'menkov A.Yu. Etiological structure of hospital-acquired infections caused by the order enterobacterales in multi-profile hospitals in Russian Federation
- Potapova V.E., Lysenko I.M. Clinical and morphological characteristics of anemia in premature infants
- Bogatov V.V., Kulaeva E.S. Study of the effect of combined methods of treatment using medication on the dynamics of the pain syndrome in the alveolitis of the jaws
- Mozheiko L.A. Role of proteins of the pancreas in the formation of stones in chronic pancreatitis
- Mirzoev A.S., Nazuridinov A.B., Tursunov R.A., Azizov Z.A. Epidemiological aspects influence of the human papillomavirus vaccine in prevention of cervical cancer and recommendations for its introduction in Tajikistan

#### PHARMACEUTICAL SCIENCE

##### ORIGINAL ARTICLES

- Tyutrina V.A., Chmelevskaya N.V., Illarionova E.A. Spectrophotometric analysis of linezolid
- Andryukov K.V., Lyust E.N., Tumilovich E.YU., Korkodinova L.M., Novikova V.V. Development of methods for assessing the quality of the substance of 4-methylphenylamide N-benzoyl-5-bromoanthranilic acid
- Mitsyuk N.A., Pushkareva N.L. «Plodoizgnanie» is the main method of birth control in peasant women of the XIX century
- Koldman S.D. About the reasons for the unpopularity of the method of hypnotic analgesia in obstetrics and gynecology in russia in the XIX – early XX century
- Teremov D.D., Vorozhtsova E.S., Nagornaya S.V. Unknown pages of the biography of professor Sergey Fomich Yushkevich (1878-1943)

#### Избранные материалы Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии. Медико-социальные аспекты материнства и детства». Смоленск, 25-26 октября 2019 г.

#### Selected materials of the Interregional scientific-practical conference with international participation "Actual problems of Pediatrics. Medical and social aspects of motherhood and childhood". Smolensk, 25-26 October 2019

- Бекезин В.В., Дружинина Т.В., Пересецкая О.В., Цветная И.Н., Олейникова В.М., Волкова Е.А., Козлова Л.В. Некоторые аспекты результатов биоимпедансного анализа в рамках ретроспективного лонгитудинального исследования детей школьного возраста г. Смоленска
- Алимова И.Л., Демяненко А.Н., Лабузова Ю.В. Динамика основных эпидемиологических показателей сахарного диабета 1 типа у детей и подростков Смоленской области за период 2010-2018 гг.
- Авдеева Т.Г., Крикова А.В., Мякишева Т.В., Зайцева В.М., Дмитриева Е.В. Влияние персистирующих инфекций на возникновение инфицирования микобактериями туберкулеза у детей раннего возраста
- Демяненко А.Н., Алимова И.Л. Длительность интервала QTc у детей с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией в зависимости от тяжести гипогликемии по данным сочетанного мониторинга ЭКГ и гликемии
- Bekezin V.V., Druzhinina T.V., Peresetskaya O.V., Tsvetnaya I.N., Oleinikova V.M., Volkova E.A., Kozlova L.V. Some aspects of results of bioimpedance analysis within the retrospective longitudinal study of children of school agency of Smolensk
- Alimova I.L., Demyanenko A.N., Labuzova YU.V. Dynamics of the main epidemiological indicators of type 1 diabetes in children and adolescents of the Smolensk region for the period 2010-2018
- Avdeeva T.G., Krikova A.V., Myakisheva T.V., Zaitseva V.M., Dmitrieva E.V. Effect of persistent infections on the occurrence of mycobacterium tuberculosis infection in young children
- Demyanenko A.N., Alimova I.L. Duration of QTc interval in children with diabetic cardiovascular autonomic neuropathy depending on the severity of hypoglycemia according to the combined monitoring of ECG and glycemia

- Лысенко И.М., Лысенко О.В., Рождественская Т.А., Лысенко А.С., Журавлева Е.В. Бесплодный брак и здоровье детей, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий
- Иванов Д.О., Деревцов В.В. Оценка состояния компенсаторных ресурсов организма у младенцев, рожденных с легкой степенью тяжести замедления внутриутробного роста
- Жилина Е.А., Соколовская В.В., Грекова А.И., Шевченко С.С., Смолянкин Н.Н. Метапневмовирусная и боксавирусная инфекции в сезоне 2017-2018 гг.
- Муц Е.Ю., Шестакова В.Н. Особенности нервно-психического развития детей первых трех лет жизни, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в Северо-западном регионе Калининградской области
- Редненко А.В., Семёнов В.М., Дмитраченко Т.И., Семёнов Д.М., Сафонова Т.В., Горидовец Т.М. Клинико-эпидемиологические особенности парвовирусной инфекции
- Тихонова Н.К., Литвиненко С.Н., Тихонов В.Г. Опыт профилактического применения пролонгированных курсов монтулукаста у детей группы риска по возникновению бронхиальной астмы
- 211 Lyisenko I.M., Lyisenko O.V., Rozhdestvenskaya T.A., Lyisenko A.S., Zhuravleva E.V. Sterile marriage and health of children born after assisted reproductive technologies
- 217 Ivanov D.O., Derevtsov V.V. Compensatory resources assessment in infants born with mild intrauterine growth and development retardation
- 225 Zhilina E.A., Sokolovskaya V.V., Grekova A.I., Shevchenko S.S., Smolyankin N.N. Clinical-epidemiological features of metapneumoviruses and bocavirus respiratory infections in the epidemic season 2017-2018
- 230 Muts E.Yu., Shestakova V.N. Features of neural and mental development of children of the first three years of life born with very low and extremely low body weight in the North-West region of Kaliningrad region
- 234 Rednenko A.V., Semenov V.M., Dmitrachenko T.I., Semenov D.M., Safonova T.V., Goridovets T.M. Clinical and epidemiological features of parvovirus infection
- 241 Tikhonova N.K., Litvinenko S.N., Tikhonov V.G. Experience of prophylactic application of prolonged montelukast courses in children at risk for the occurrence of asthma

**МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ**

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.831.31-005.4.-092.913:618.33

**ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОНОВ ТЕМЕННОЙ КОРЫ У КРЫС С СУБТОТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИЕЙ ПРИ СОЧЕТАННОМ ВВЕДЕНИИ L-NAME И L-АРГИНИНА**

© Бонь Е.И., Максимович Н. Е., Зиматкин С.М., Валько Н.А., Кот В.Н., Неделько Э.А.

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

**Цель.** Изучение гистологических изменений в теменной коре головного мозга крыс при субтотальной церебральной ишемии на фоне сочетанного введения L-NAME, а также его совместного применения с L-Аргинином.

**Методика.** Эксперименты выполнены на 24 самках беспородных белых крыс с начальной массой 210±20 г. Субтотальную ишемию головного мозга (СИГМ) моделировали путем перевязки общих сонных артерий. Крысам группы СИГМ+L-NAME до перевязки общих сонных артерий вводили неселективный ингибитор NO-синтазы – L-NAME. Крысам группы СИГМ+L-NAME+L-Аргинин дополнительно вводили L-Аргинин одновременно с L-NAME. Животных декапитировали после 60-минутной ишемии.

**Результаты.** При субтотальной церебральной ишемии в теменной коре происходят существенные морфологические изменения – снижение размеров и деформация перикарионов нейронов и появление большого количества гиперхромных нейронов. На фоне введения L-NAME нарушения более выраженными. При дополнительном введении L-Аргинина негативные изменения, вызванные L-NAME, корригировались.

**Заключение.** Таким образом, введение неселективного ингибитора NO-синтазы L-NAME усугубляло гистологические нарушения нейронов теменной коры при субтотальной церебральной ишемии. Применение L-Аргинина оказывало корригирующее воздействие, обусловленное как его непосредственным антигипоксическим влиянием, так и опосредованным, за счет синтеза NO.

*Ключевые слова:* церебральная ишемия, нейроны, L-NAME, L-Аргинин

**HISTOLOGICAL CHANGES OF THE NEURONS OF THE RATS PARIETAL CORTEX WITH SUBTOTAL CEREBRAL ISCHEMIA WITH COMBINED INTRODUCTION L-NAME AND L-ARGININE**

Bon' E.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M., Valko N.A., Kot V.N., Nedelko E.A.

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

**Objective.** To study the histological changes in the parietal cortex of the rat brain during subtotal cerebral ischemia on the background of the combined administration of L-NAME, as well as its combined use with L-Arginine.

**Methods.** The experiments were performed on 24 female outbred white rats with an initial weight of 210±20 g. Subtotal cerebral ischemia (SCI) was modeled by ligation of the common carotid arteries. Prior to the ligation of the common carotid arteries the rats of the SCI + L-NAME group were injected with a non-selective inhibitor of NO-synthase – L-NAME. The rats of the SCI + L-NAME + L-Arginine group were additionally injected with L-Arginine simultaneously with L-NAME. The animals were decapitated after 60 minutes of ischemia.

**Results.** In subtotal cerebral ischemia, significant morphological changes occur in the parietal cortex – reduction in size and deformation of the neurons perikaryons and the appearance of a large number of hyperchromic neurons. On the background of the introduction of L-NAME the violations were more pronounced. With the additional introduction of L-Arginine, the negative changes caused by L-NAME were corrected.



**Conclusion.** Thus, the introduction of the non-selective inhibitor of NO-synthase L-NAME aggravated the histological disorders of the neurons of the parietal cortex during subtotal cerebral ischemia. The use of L-Arginine has a corrective effect, both due to its direct antihypoxic effect, and indirectly, due to the synthesis of NO.

*Keywords:* cerebral ischemia, neurons, L-NAME + L-Arginine

## Введение

Ишемические повреждения головного мозга – по-прежнему одна из лидирующих причин заболеваемости, инвалидности и смертности в Беларуси, что предполагает необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении [9]. Особая роль в патогенезе ишемии оксиду азота, NO который образуется в головном мозге при участии нейрональных и экстранейрональных источников, образуя «нитрегическую систему» головного мозга [7, 8, 14]. Образование NO происходит из аминокислоты L-Аргинин, являющейся субстратом NO-синтазы (NOS). Ряд исследований ишемических повреждений головного мозга свидетельствует о том, что оксид азота может оказывать как защитное, так и повреждающее действие. Благоприятные NO эффекты (вазодилатация, противовоспалительное, антиатерогенное, антитромбогенное действие и др.) реализуются через эндотелиальную изоформу NOS, а негативные – посредством избыточной активации нейрональной и индуцибельной [6, 7, 9].

Неселективный ингибитор NOS этиловый эфир Nω-нитро-L-аргинин (Nω-nitro-L-Arginine Methyl Ester (L-NAME)) угнетает все изоформы фермента, в том числе эндотелиальную, что приводит к уменьшению антигипоксической резистентности, увеличению агрегации тромбоцитов и снижению мозгового кровотока [6].

Одной из перспективных аминокислот-нейропротекторов, является L-Аргинин. L-Аргинин обладает антигипоксическим, противобольным, противовоспалительным, антиатерогенным и антиагрегатными свойствами. Большинство эффектов, вызываемых данной аминокислотой, связано с ее способностью увеличивать образование NO, выступая в качестве источника для его образования. Показано, что использование L-Аргинина уменьшает размеры инфаркта, снижает тонус сосудов и вызывает гипотензивный эффект, предупреждает и корригирует ишемические и реперфузионные повреждения головного мозга и других органов [6-9].

Эффекты L-NAME и L-Аргинина показаны в экспериментах с помощью биохимических методов и функциональных проб, однако количественного морфологического изучения последствий сочетанного введения L-NAME и L-Аргинина в условиях субтотальной церебральной ишемии не проводилось.

Целью работы явилось изучение гистологических изменений в теменной коре головного мозга крыс при субтотальной церебральной ишемии на фоне сочетанного введения L-NAME, а также его совместного применения с L-Аргинином.

## Методика

Эксперименты проведены на 24 самках беспородных белых крыс массой 210±20 г. В ходе исследования соблюдались все требования Директивы Европейского Парламента и Совета №2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей [12]. Животных содержали в проветриваемом помещении при температуре 22°C при достаточном освещении. Крысы находились на стандартном рационе вивария, им был обеспечен свободный доступ к корму и воде. В одной клетке находилось не более пяти особей. Использование крыс в качестве экспериментальных животных обусловлено сходством ангиоархитектоники и морфологии коры головного мозга у крыс и человека [3, 4].

Контрольную группу составили ложнооперированные крысы, которым производился разрез кожи и внутривенно вводили изотонический раствор NaCl. Субтотальную ишемию головного мозга (СИГМ) моделировали путем перевязки обеих общих сонных артерий в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг). Крысам группы СИГМ+L-NAME до перевязки общих сонных артерий вводили неселективный ингибитор NOS – L-NAME в дозе 5мг/кг. Крысам группы СИГМ+L-NAME+L-Аргинин дополнительно вводили L-Аргинин в дозе 200 мг/кг одновременно с L-NAME. Животных декапитировали после 60-минутной ишемии.

После декапитации производили извлечение головного мозга, стандартно выделенные участки коры больших полушарий, содержащие и теменную кору, фиксировали в жидкости Карнуа. На микротоме готовили серийные парафиновые срезы и окрашивали их 0,1% толуидиновым синим по методу Ниссля. Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование, морфометрию и денситометрию осадка хромогена в гистологических препаратах проводили с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры (LeicaDFC 320, Германия) и программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США). Локализацию теменной коры в гистологических препаратах мозга крыс определяли с помощью стереотаксического атласа [13]. В препарате, приготовленном из материала от одного животного, оценивали не менее 30 нейронов, а в каждой экспериментальной группе – 150 нейронов пятого слоя теменной коры, что обеспечивало достаточный объем выборки.

Для статистического анализа полученных в эксперименте данных использовали методы непараметрической статистики (программа Statistica 10.0 для Windows, StatSoft, Inc., США). В описательной статистике для каждого показателя определяли значения медианы (Me), границы процентилей (от 25 до 75). Количественные результаты представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – нижняя граница нижнего квартиля; UQ – верхняя граница верхнего квартиля. Достоверными считали различия между контрольной и опытной группами при значениях  $p < 0,05$  (тест Краскелла-Уоллиса с поправкой Бонферони) [1].

## Результаты исследования

В условиях субтотальной церебральной ишемии наблюдалось значительное снижение размеров перикарионов нейронов, увеличивалась их вытянутость и уменьшалась округлость. В наибольшей степени форм-фактор изменялся при введении L-NAME, однако дополнительное введение L-Аргинина корригировало эффект неселективного ингибитора NOS (табл. 1).

Таблица 1. Размеры и форма перикарионов нейронов

Группы животных	Показатели морфометрии		
	площадь, мкм <sup>2</sup>	фактор элонгации, ед.	форм-фактор, ед.
Контроль	144,6(130,5;153,8)	1,2(1,1;1,2)	0,9(0,9;0,9)
СИГМ	69(67;73,6)*	1,5(1,4;1,5)*	0,8(0,8;0,85)*
СИГМ+L-NAME	61,5(58,8;63,6)*	1,4(1,4;1,5)*	0,67(0,6;0,7) <sup>+</sup>
СИГМ+L-NAME+L-Аргинин	83,5(39,3;99,8)*	1,5(1,4;1,65)*	0,76(0,7;0,8) <sup>#</sup>

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем, + –  $p < 0,05$  по сравнению с СИГМ, # –  $p < 0,05$  по сравнению с СИГМ+L-NAME, где СИГМ – субтотальная ишемия головного мозга, L-NAME – N<sup>o</sup>-нитро-L-аргинин

В условиях субтотальной церебральной ишемии в теменной коре наблюдалось снижение количества нормохромных нейронов и увеличение количество гиперхромных, гиперхромных сморщенных нейронов и клеток-теней ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). У животных группы (СИГМ+L-NAME) количество гиперхромных несморщенных нейронов уменьшалось, но при этом происходило увеличение доли гиперхромных сморщенных нейронов ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой СИГМ. При сочетанном введении L-NAME и L-Аргинина соотношение разных по степени хроматофилии нейронов не отличалось от такового в группе СИГМ ( $p > 0,05$ ) (рис. 1).

Таблица 2. Типы нейронов по степени хроматофилии цитоплазмы

Группы животных	Типы нейроны			
	нормохромные	гиперхромные	гиперхромные сморщенные	клетки-тени
Контроль	3283(3216;3283)	201(201;268)	134(67;134)	134(0;134)
СИГМ	2043(1943;2077)*	938(804;938)*	670(670;670)*	335(269;402)*
СИГМ+L-NAME	1976,5(1943;2010)*	603(536;670) <sup>+</sup>	938(938;938) <sup>+</sup>	335(268;402)*
СИГМ+L-NAME+L-Аргинин	2043(1941;2143)*	941(941;941) <sup>#</sup>	672(538;672) <sup>#</sup>	404(269;404)*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем, + –  $p < 0,05$  по сравнению с СИГМ, # –  $p < 0,05$  по сравнению с СИГМ+L-NAME, где СИГМ – субтотальная ишемия головного мозга, L-NAME – N<sup>o</sup>-нитро-L-аргинин

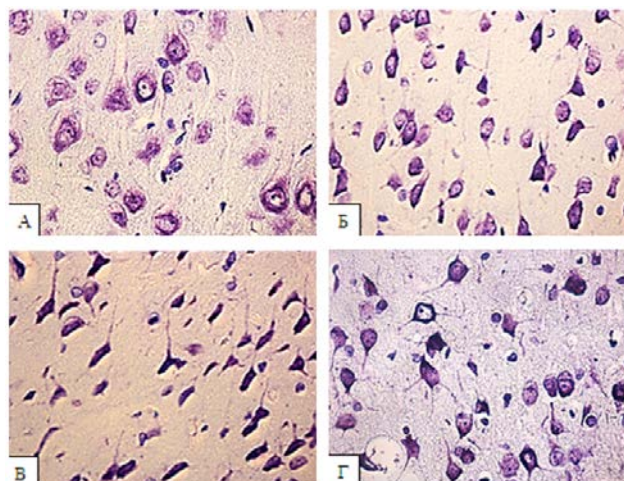


Рис. 1. Нейроны пятого слоя теменной коры. А – контроль (преобладание нормохромных нейронов). Б – ИГМ (преобладание гиперхромных нейронов). В – ИГМ+L-NAME (преобладание гиперхромных сморщенных нейронов), Г – L-NAME+L-Аргинин+СИГМ (преобладание гиперхромных нейронов). Цифровая микрофотография. Окраска по Нисслю

При субтотальной церебральной ишемии в теменной коре происходят существенные морфологические изменения – снижение размеров и деформация перикарионов нейронов, появление большого количества гиперхромных нейронов, которые часто расцениваются в качестве маркеров ишемии [2, 5, 11]. Интенсивная окраска их цитоплазмы обусловлена существенным преобладанием доли свободных рибосом, образующих обширные скопления. Фиксация рибосом к мембранам гранулярной эндоплазматической сети является энергозависимым процессом, обеспечиваемым белком рибофорином. Поэтому дегрануляция цистерн гранулярной эндоплазматической сети свидетельствует о нарастающем энергодефиците. Дегенеративные изменения гранулярной эндоплазматической сети приводит к накоплению синтезированных белков в цитоплазме. Под воздействием развивающейся гипоксии и ацидоза нарастает их денатурация. Сморщивание гиперхромных нейронов является результатом потери воды из-за энергетических и ионных нарушений, которые обуславливают снижение размеров и деформацию перикарионов. Сморщенные нейроны утрачивают функциональную активность и в последующем фагоцитируются микроглией [5].

На фоне введения L-NAME нарушения более выраженными, что может быть опосредовано блокированием эндотелиальной NOS. Это согласуется с данными о снижении антигипоксической резистентности организма и активации оксидативных процессов [7-9].

При дополнительном введении L-Аргинина негативные изменения, вызванные L-NAME, корректировались. Эти эффекты L-Аргинина при церебральной ишемии могут быть связаны как с его непосредственным антиоксидантным и антигипоксическим влиянием, так и с непрямым действием, обусловленным образованием NO [6, 9].

## Заключение

Таким образом, введение неселективного ингибитора NO-синтазы L-NAME усугубляло гистологические нарушения нейронов теменной коры при субтотальной церебральной ишемии (происходило увеличение количества сморщенных нейронов, более выражена была деформация их перикарионов). Применение L-Аргинина оказывало корректирующее воздействие, обусловленное как его непосредственным антигипоксическим влиянием, так и опосредованным, за счет синтеза NO.

*Работа выполнена при поддержке БРФФИ (проект M18M-036).*

## Литература (references)

1. Батин Н.В. Компьютерный статистический анализ данных: учеб.-метод. пособие. – Минск.: Институт подготовки научных кадров Национальной Академии Наук Беларуси – 2008. – 235 с. [Batin N.V.

- Komp'yuternyy statisticheskiy analiz dannykh*. Computer statistical data analysis: proc. Method. allowance. – Minsk: Institute for the Training of Scientific Personnel of the National Academy of Sciences of Belarus, 2008. – 235 p. (in Russian)]
2. Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Гистологические изменения в париетальной коре и гиппокампе крыс после субтотальной церебральной ишемии // Журнал ГрГМУ. – 2018. – N4. – С. 419-423. [Bon E.I., N.Ye. Maksimovich, S.M. Zimatkin. *Zhurnal GrGMU*. Journal of GrSMU. – 2018. – N4. – С. 419-423. (in Russian)]
  3. Бонь Е.И., Зиматкин С.М. Микроскопическая организация изокортекса крысы // Новости медико-биологических наук. – 2017. – №4. – С. 80-88. [Bon E.I., Zimatkin S.M. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk*. News of Biomedical Sciences. – 2017. – N4. – P.80-88. (in Russian)]
  4. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Морфологические представления о кровообращении головного мозга крысы // Вестник ВГМУ. – 2018. – N2. – С. 30-36. [Bon E.I., N.Ye. Maksimovich. *Vestnik VGMU*. Bulletin of VSMU. – 2018. – N2. – С. 30-36. (in Russian)]
  5. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Способы моделирования и морфофункциональные маркеры ишемии головного мозга // Биомедицина. – 2018. – N2. – С. 59-71. [Bon E.I., N.Ye. Maksimovich. *Biomedicina*. Biomedicine. – 2018. – N2. – С. 59-71. (in Russian)]
  6. Максимович Н. Е. Агрегация тромбоцитов при модуляции пути L-Аргинин-NO у крыс с ишемией головного мозга // Патология и экспериментальная терапия. – 2005. – N4. – С. 14-15. [Maksimovich N.Ye. *Patofiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. Pathophysiology and experimental therapy. – 2005. – N4. – С. 14-15. (in Russian)]
  7. Максимович, Н. Е. Понятие о нитроксидергической системе мозга. Роль нейрональных источников // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2003. – N4. – С. 7-11. [Maksimovich N.Ye. *Zhurnal GrGMU*. Journal of GrSMU. – 2003. – N4. – С. 7-11. (in Russian)]
  8. Максимович, Н. Е. Понятие о нитроксидергической системе мозга. Роль экстранейрональных источников // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2004. – №1. – С. 3-5. [Maksimovich N.Ye. *Zhurnal GrGMU*. Journal of GrSMU. – 2004. – N1. – С. 3-5. (in Russian)]
  9. Максимович, Н. Е. Роль оксида азота в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений мозга: монография. – Гродно, ГрГМУ, 2004. – 178 с. [Maksimovich, N. Ye. *Rol' oksida azota v patogeneze ishemicheskikh i reperfuzionnykh povrezhdeniy mozga*. The role of nitric oxide in the pathogenesis of ischemic and reperfusion brain damage: a monograph. - Grodno, GrSMU, 2004. – 178 p. (in Russian)]
  10. Смертность в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2016-2017 гг. – Минск: ГУ РНМБ, 2018. – 236 с. [*Smertnost' v Respublike Belarus*. Mortality in the Republic of Belarus: official stat. Sat for 2016-2017 - Minsk: GU RNMB, 2018. – 236 p. (in Russian)]
  11. Bon L.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M. Effects of experemental cerebral ishemia on metabolic characteristics of parietal cortex neurons // *Bioprocess Engineering*. – 2018. – N2(1). – P. 1-5.
  12. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes: text with EEA relevance 20.10.2010. – Strasbourg: Official Journal of the European Union, 2010. – 46 p.
  13. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in stereotaxic coordinates. – Academic Press, Australia, 1998. – 242 p.
  14. Prado R. Endothelium-derived nitric oxide synthase inhibition effects on cerebral blood flow, pial artery diameter, and vascular morphology in rats // *Stroke*. – 1992. – V.23. – P. 1118-1124.

### Информация об авторах

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

*Зиматкин Сергей Михайлович* – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: smzimatkin@mail.ru

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

*Валько Никита Андреевич* – студент УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: sumeresto@gmail.com

*Кот Виктория Николаевна* – студентка УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: vika\_kot\_1999@mail.ru

*Неделько Эдвард Александрович* – студент УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: asphodela@list.ru

УДК 615.015.44

## ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ЦИНКОВОЙ СОЛИ 2-АМИНОЭТАНСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ ЛХТ-3-18 В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО КИСЛОРОДНОГО ДЕФИЦИТА *IN VIVO* И *IN VITRO*

© Крайнова Ю.С.<sup>1</sup>, Блинова Е.В.<sup>2</sup>, Семелева Е.В.<sup>1</sup>, Блинов Д.С.<sup>3</sup>, Юрочкина А.М.<sup>3</sup>, Туровский Е.А.<sup>4</sup>, Лобанова Е.Г.<sup>5</sup>, Дагар Е.А.<sup>1</sup>, Орлов Е.А.<sup>2</sup>, Шукуров А.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Россия, 430005, Саранск, ул. Большевистская, 68

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2

<sup>3</sup>АО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ», Россия, 142450, Старая Купавна, ул. Кирова, 23

<sup>4</sup>Институт биофизики клетки Российской академии наук, Россия, 142290, Пущино Московской области, ул. Институтская, 3

<sup>5</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, Стр. 1

### Резюме

**Цель.** Изучить эффективность цинковой соли 2-аминоэтансульфоновой кислоты ЛХТ-3-18 у крыс с необратимой перевязкой средней мозговой артерии и влияние вещества на выживаемость различных типов нейронов и клеток астроцитарной глии в смешанной нейроглиальной культуре гиппокампа в условиях глюкозо-кислородной депривации.

**Методика.** Исследования выполнены на 20 линейных крысах-самцах породы SpragueDawley, и исмешанной нейроглиальной культуре клеток гиппокампа крысят (P1-3) той же линии. Нейропротекторную активность цинковой соли 2-аминоэтансульфоната (ЛХТ-3-18) изучали при внутривенном профилактическом введении на модели перевязки средней мозговой артерии с оценкой неврологического дефицита, объема поражения головного мозга индикаторным методом, уровня глутаминовой кислоты в плазме крови флюориметрическим методом. Влияние вещества на кальциевый ответ глутаматергических и ГАМК-ергических нейронов исследовали при культивировании ЛХТ-3-18 в культуре клеток. Кислородно-глюкозную депривацию (OGD) формировали в среде Хенкса путем замещения глюкозы на эквивалентное количество сахарозы с последующем вытеснении растворенного кислород. Кислородно-глюкозный дефицит оценивали по амплитуде и характеру  $Ca^{2+}$ -сигналов методом внутриклеточного биоимиджинга. Число жизнеспособных и мертвых клеток определяли цитохимически.

**Результаты.** Внутривенное введение раствора ЛХТ-3-18 в дозах 58 и 29 мг/кг в профилактическом режиме при необратимой окклюзии средней мозговой артерии приводило к формированию более мягкого неврологического дефицита, сокращало объем мозгового некроза, уменьшало плазменный уровень глутаминовой кислоты, оказывало существенное защитное действие на парвальбумин-соединяющие ГАМКергические и глутаматергические нейроны и астроциты в смешанной культуре гиппокампа, снижая OGD-индуцированное увеличение цитозольного кальция и подавляя некротическую гибель клеток.

**Заключение.** Соль ЛХТ-3-18 обладают выраженными нейропротекторными свойствами, снижает долю погибающих вследствие некроза клеток в смешанной культуре гиппокампа за счет подавления кальций-зависимой эксайтотоксичности.

**Ключевые слова:** окклюзия средней мозговой артерии, глутаминовая кислота, NMDA-рецепторы, кислородно-глюкозный дефицит

BRAIN-PROTECTIVE ACTIVITY OF LHT-3-18, ZINC-CONTAINING SALT OF 2-AMINOETHANESULFONIC ACID IN ACUTE OXYGEN DEPRIVATION *IN VIVO* AND *IN VITRO*  
Krainova Yu.S.<sup>1</sup>, Blinova E.V.<sup>2</sup>, Semeleva E.V.<sup>1</sup>, Blinov D.S.<sup>3</sup>, Yurochkina A.M.<sup>3</sup>,  
Turovsky E.A.<sup>4</sup>, Lobanova E.G.<sup>5</sup>, Dagar E.A.<sup>1</sup>, Orlov E.A.<sup>2</sup>, Shukurov A.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Research Ogarev Mordovia State University, 68, Bolshevitskaja St., 430005, Saransk, Russia

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya St., 119991, Moscow, Russia

<sup>3</sup>All-Union Research Center for Biological Active Compounds Safety, 23, Kirova St., 142450, Staraya Kupavna, Russia

<sup>4</sup>Institute of Cell Biophysics of the Russian Academy of Sciences, 3, Institutskaja St., Pushchino, 142290, Moscow Region, Russia

<sup>5</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaja St., 127473, Moscow, Russia

## Abstract

**Objective.** To study the effectiveness of zinc salt of 2-aminoethanesulfonate acid LHT-3-18 in rats with irreversible ligation of the middle cerebral artery and the effect on the survival of various types of neurons and astrocytic glia cells in a mixed neuroglial culture of the hippocampus under glucose-oxygen deprivation conditions.

**Methods.** The studies were performed on 10 white rats of both sexes (5 females and males) and 20 newborn linear Sprague Dawley rats used to prepare a mixed neuroglial culture of hippocampal cells (P1-3). Neuroprotective activity was studied on the model of ligation of the middle cerebral artery with subsequent assessment of neurological deficit, quantitative assessment of the amount of damage to the GM – an indicator method using 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride (STHMA-Aldrich, Germany), quantitative determination of glutamic acid in blood plasma and brain homogenate were performed by a fluorimetric method using a Graham and Aprison on an Emilite 1201 photometer (USA). Oxygen-glucose deprivation (OGD) was formed in Hanks' medium by replacing glucose with an equivalent amount of sucrose, followed by displacing dissolved oxygen by purging with argon in a special sealed system. Oxygen-glucose deficiency was assessed by the amplitude and nature of the  $Ca^{2+}$  signals. The number of viable and dead cells was determined by staining with propidium iodide (PI, 1  $\mu$ g/ml) under fluorescent red light using the FilterSet 49 light filter kit (Carl Zeiss, Germany).

**Results.** Intravenous administration of LHT-3-18 solution in doses of 58 and 29 mg/kg in the prophylactic mode, with irreversible occlusion of the middle cerebral artery resulted in the formation of a milder neurological deficit, reduced the amount of cerebral necrosis, reduced glutamic acid, had a significant protective effect on astrocytes in the hippocampus culture, reducing OGD-induced increase in  $Ca^{2+}$  and suppressing death.

**Conclusion.** Studies have shown that salt LHT-3-18 has pronounced neuroprotective properties, suppresses the percentage of cells dying due to necrosis in the mixed hippocampal culture and reduces the OGD-induced increase in  $Ca^{2+}$ .

**Keywords:** occlusion of the middle cerebral artery, glutamic acid, NMDA receptors, oxygen-glucose deficiency

## Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является второй по частоте причиной смерти населения и лидирующей причиной инвалидизации пациентов в мире; при этом на долю ишемических инсультов приходится до 75-80% от общего числа случаев в структуре ОНМК [5]. Ишемический инсульт является результатом полного прекращения или частичного (но существенного) снижения кровотока по мозговым артериям вследствие их тромбоза или эмболии, влекущим формирование острого дефицита кислорода и глюкозы с последующим запуском молекулярных механизмов программируемой гибели мозговых клеток (апоптоза) или некроза паренхимы органа [6]. Вне зависимости от того является ли ишемия перманентной (при условии сохраняющейся окклюзии артериального ствола), или преходящей с последующей реперфузией, в ткани головного мозга наблюдаются явления межклеточной дезинтеграции, дисфункции и гибели нейронов, соответствующие объему и очагу ишемического поражения [5]. Повреждение головного мозга при ишемическом инсульте происходит в результате множества синергически взаимодействующих молекулярных, генетических, физиологических и биохимических процессов, нарушающих нейронные функции и приводящих к гибели клеток [8, 13] посредством механизмов разрыва, лизиса, фагоцитоза, инволюции и сморщивания [9]. Понимание указанных механизмов является единственным эффективным путем на пути разработки эффективных терапевтических

защитных стратегий при ОНМК. При ишемическом инсульте гибель нейронов происходит в результате либо апоптоза, либо некроза [7, 8]. Определяющим обстоятельством при этом является время развития ишемии, продолжительность атаки, глубина редукции кровотока и др. Некроз преобладает в случае полного обширного прекращения поступления кислорода и глюкозы к ткани головного мозга с образованием ишемического ядра [12]. Эكсайтотоксические эффекты ишемии головного мозга опосредуются в том числе формированием дисфункции митохондрий. Причем, источником нарушений является как окислительный и нитроопосредованный стресс, так и прямое повреждающее действие высоких концентраций ионов  $Ca^{2+}$  в цитозоле нейрона [11]. Ишемическая перегрузка клеток  $Ca^{2+}$  сопровождается перегрузкой дыхательной цепи митохондрий, что приводит к подавлению окисления и повышению свободнорадикальных реакций в самих митохондриях [7].

Одним из перспективных подходов к сдерживанию повреждающего действия ишемии на ткань ГМ является применение органических солей двухвалентных металлов. Так, в частности, в последнее время были показаны церебропротекторные, антиоксидантные свойства магниевого соединения аминсульфокислоты в эксперименте как на лабораторных животных, так и в культуре клеток [1, 2]. В исследовании Duanetal. установлен нейропротекторный эффект сульфата цинка, проявляющийся в подавлении апоптоза, активности перекисного окисления липидов, снижении аккумуляции молочной кислоты в ткани головного мозга на фоне подавления активности потенциал-зависимых  $Ca^{2+}$ -каналов [11].

Таким образом, поиск и изучение новых фармакологических подходов к профилактике и лечению ишемического повреждения ГМ продолжает оставаться актуальной задачей современной медицинской науки и практики. Целью настоящего исследования явилось комплексное изучение эффективности цинковой соли 2-аминоэтансульфоновой кислоты ЛХТ-3-18 у крыс с необратимой перевязкой средней мозговой артерии и влияния вещества на выживаемость различных типов нейронов и клеток астроцитарной глии в смешанной нейроглиальной культуре гиппокампа в условиях глюкозо-кислородной депривации.

## Методика

Исследование проведено на 20 крысах-самцах Sprague Dawley весом 250-300 г., приобретенных в питомнике ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН». Для получения смешанной нейроглиальной культуры использовали головной мозг 6 эмбрионов крыс (P3) Sprague Dawley. Культуру готовили в соответствии с ранее описанным методом [11]. Содержание крыс, осуществление всех манипуляций с животными проводили в соответствии с положениями Приказа Минздрава России №199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и Директивой Совета Европы по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных и других научных целей. Болезненные процедуры проводили под внутривенным обезболиванием (уретан 800 мг/кг), выведение животных из опыта осуществляли под эфирным наркозом. Протокол экспериментальных исследований одобрен Локальным этическим комитетом Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва» протокол №57 от 13.11.2017.

В работе изучено соединение с лабораторным шифром ЛХТ-3-18 – цинка 2-аминоэтансульфоноат в виде субстанции (чистота 98,75%), синтезированное в отделе химии, технологии синтетических лекарственных средств и аналитического контроля АО «ВНЦ БАВ» (Россия). При *in vivo* исследованиях водный раствор соединения вводили животным в вену хвоста с помощью электронного микродозатора производства Kent Scientific (США) в дозах, составляющих 2,5 и 5% от показателя ЛД<sub>100</sub>, определенного при данном пути введения крысам [3, 4]. На *in vitro* моделях клетки смешанной нейроглиальной культуры инкубировали с ЛХТ-3-18 в широком диапазоне концентраций, определенных с учетом молекулярной массы вещества. В качестве препарата сравнения в опытах на животных использовали жидкую лекарственную форму центрального блокатора кальциевых каналов L-типа нимодипина («Нимотоп», раствор для инфузий 10 мг во флаконах по 50 мл производства «Bayer», Германия), для исследований *in vitro* – структурный аналог изучаемого соединения с известной активностью [11] – вещество с лабораторным шифром ЛХТ-3-17 (магния бис-2-ацетаминотансульфоноат).

Необратимую перевязку средней мозговой артерии осуществляли у наркотизированных и находящихся на искусственном дыхании (аппарат ТРО, Kent Scientific, США) крысах, голову которых фиксировали в стереотаксической установке SG-3N (Япония). Операционные действия выполняли под операционным микроскопом (OLYMPUS, SZ-40, Япония). После формирования трепанационного отверстия и резекции скуловой кости перевязывали среднюю мозговую артерию у ее основания. Операционную рану послойно закрывали. Введение исследуемого вещества и



препарата сравнения осуществляли внутривенно за 15 мин. до окклюзии СМА. Оценку неврологического дефицита проводили по 8-балльной шкале Bederson et al. [4] на 7-е и 14-е сут. эксперимента. Уровень глутаминовой кислоты определяли в плазме крови и ткани головного мозга животных флуориметрическим методом по Grahamand и Aprison на фотометре «Emilite1201» (США) при длине волны активации 350 нм и длине волны регистрации 460 нм [9]. Для количественного определения размеров зоны некроза головного мозга использовали индикаторный метод: проводили инкубацию кусочков ГМ с 2,3,5-трифенилтетразолия хлоридом (ТТХ «Sigma-Aldrich», Германия) по [10].

Для создания условий кислородно-глюкозной депривации (OGD) в культуре клеток гиппокампа в среде Хенкса выполняли путем замещения глюкозы на эквивалентное количество сахарозы и вытеснением растворенного кислорода продувкой аргона в специальной герметичной системе. Уровень кислорода в ишемической среде был измерен с помощью электрода Кларка и составлял 30-40 мм рт. ст. Ишемическую среду подавали в экспериментальную ячейку с клетками на 40 мин. с помощью перфузионной системы с постоянным поддувом инертным газом, что позволяло избежать контакта с кислородом воздуха. Действие кислородно-глюкозной депривации на клетки оценивали по амплитуде и характеру  $Ca^{2+}$ -сигналов, измеренных методом внутриклеточного биоимиджинга с использованием флуорозонда Fura-2 (США) на установке Axiovert (CarlZeiss, Германия). Число жизнеспособных и мертвых клеток определяли с помощью окрашивания иодидом пропидия (PI, 1 мкг/мл, Merck Sigma-Aldrich, Германия) под флуоресцирующий красным светом с использованием набора светофильтров Filter Set 49 (Carl Zeiss, Германия).

Статистический анализ полученных результатов осуществляли в приложении BioStat (Россия) с использованием одномерного дисперсионного анализа (ANOVA) или критерия Колмогорова-Смирнова для определения нормальности распределения и критериев Ньюмена-Кейлса и Тьюки для сравнения более двух средних величин.

## Результаты исследования и их обсуждение

Необратимая перевязка СМА в контрольной группе животных приводила к выраженным неврологическим расстройствам на 7-е сут. опыта: суммарный балл по шкале Bederson составил 7,6, что свидетельствует о глубоком нарушении двигательной и чувствительной сферы животных (рис. 1). К 14 сут. отмечалось некоторое снижение интенсивности неврологической симптоматики, не носившее, однако, статистической значимости. Внутривенное введение вещества ЛХТ-3-18 в профилактическом режиме приводило к формированию более мягкого неврологического дефицита, что косвенно может свидетельствовать о более легком поражении головного мозга при перевязке средней мозговой артерии. При этом, следует обратить внимание, что в сериях животных, получавших исследуемое соединение ЛХТ-3-18 и препарат сравнения нимодипин в высших терапевтических дозах 58 мг/кг в дозе 1,6 мг/кг соответственно, отмечалось достоверное улучшение неврологического статуса к 14-м суткам наблюдения, по сравнению с 7- сутками опыта (рис. 1).

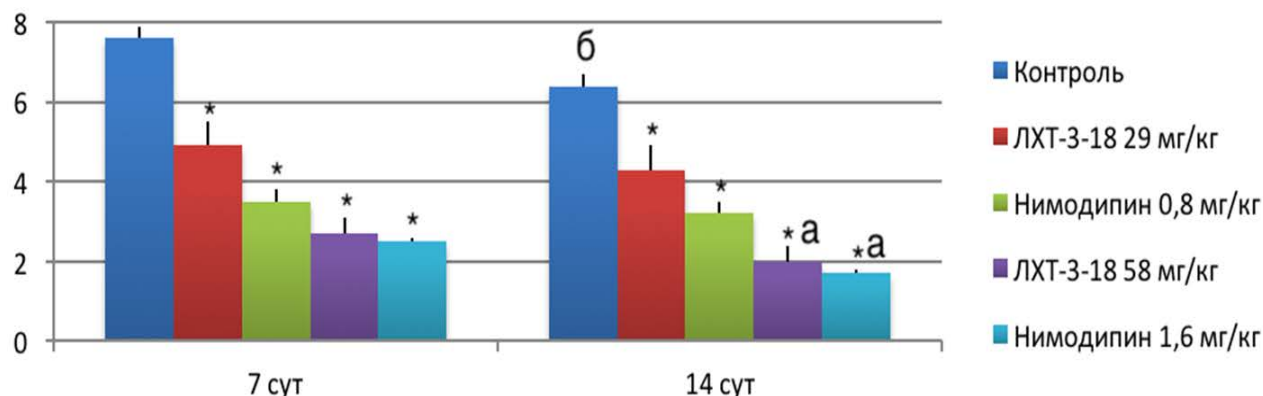


Рис. 1. Значения баллов неврологического дефицита ( $M \pm MSE$ ), рассчитанных для животных в исследуемых группах, на 7 и 14 сут. после формирования ишемии головного мозга \* – различия достоверны при сравнении с соответствующим контролем при  $p < 0,05$ ; а, б – различия достоверны при сравнении с соответствующими значениями, определенными на 7 сут. при  $p < 0,05$  (критерии Колмогорова Смирнова, Тьюки)



При изучение морфологических изменений в головном мозге в контрольной группе животных поражение соответствовало трем четвертям ткани ипсилатерального полушария. Внутривенное введение ЛХТ-3-18 во всех исследуемых дозах сокращало объем мозгового некроза, что было сопоставимо с препаратом сравнения нимодипином. Введение веществ в дозах, пропорциональных 5% от показателя ЛД<sub>100</sub> было более эффективным, чем экспериментальная терапия в два раза меньшей дозе (табл. 1).

Таблица 1. Показатели объема поражения ипсилатерального полушария головного мозга при необратимой окклюзии средней мозговой артерии у животных опытных и контрольной групп (% к общему объему ипсилатерального полушария)

№ п/п	Фармакологическое воздействие	Время измерения – 14 сут.
1	Контроль	74±5
3	ЛХТ-3-18 29 мг/кг	52±4*
4	Нимодипин 0,8 мг/кг	47±6*
5	ЛХТ-3-18 58 мг/кг	38±3* <sup>А</sup>
6	Нимодипин 1,6 мг/кг	36±6* <sup>А</sup>

Примечание: \* – различия статистически достоверны при сравнении с контролем при  $p < 0,05$ ; А – различия статистически значимы при сравнении с группой животных, получавших меньшую дозу вещества при  $p < 0,05$  (критерии Колмогорова Смирнова, Ньюмена-Кейлса)

Формирование необратимой ишемии головного мозга сопровождается тенденцией к росту уровня глутаминовой кислоты на всем протяжении периода наблюдения (в течение 3 ч.), а в точке 1 ч. значения статистически достоверно отличаются от исходных значений. Профилактическое внутривенное введение ЛХТ-3-18 в дозах 29 и 58 мг/кг предотвращает рост плазменной концентрации глутамата у животных с острым нарушением мозгового кровоснабжения в точках 1 ч. и 2 ч., о чем свидетельствуют сниженные при сравнении с контрольной группой животных уровни нейромедиатора в крови (табл. 2). Наиболее эффективно предотвращала элевацию уровня глутаминовой кислоты в крови исследуемое соединение ЛХТ-3-18 в дозе 58 мг/кг и препарат сравнения в обеих исследуемых дозах – 1,6 мг/кг и 0,8 мг/кг.

Таблица 2. Динамика концентрации глутаминовой кислоты (мкМ/л) в крови животных с необратимой ишемией головного мозга на фоне внутривенного введения ЛХТ-3-18 и препарата сравнения

№ п/п	Фармакологический агент	Доза, мг/кг	Время регистрации уровня глутаминовой кислоты				
			Исход	Окклюзия	1 ч.	2 ч.	3 ч.
1	Контроль	-	149±11	173±14	187±11*	175±12	153±10
2	ЛХТ-3-18	29	150±11	157±10	100±11*	124±9*	142±13
3		58	148±8	154±8	88±7*	101±10*	151±14
4	Нимодипин	0,8	151±13	149±12	86±10*	94±9*	129±12*
5		1,6	149±9	144±13	83±8*	95±10*	128±11*

Примечание: \* – различия при сравнении с контролем статистически значимы при  $p < 0,05$  (ANOVA, критерий Тьюки)

Однако, поскольку не было установлено статистически значимых преимуществ между введением препарата сравнения нимодипина в дозе 1,6 мг/кг и исследуемого вещества в дозе 58 мг/кг, более целесообразным видится профилактическое введение более низкой дозы оригинальной субстанции цинковой соли ЛХТ-3-18.

Проведенные исследования показали, что изученная соль ЛХТ-3-18 не уступает аналогу по нейропротекторным свойствам в опытах *in vitro* и снижает долю погибающих вследствие некроза клеток гиппокампа в культуре (рис. 2А). OGD вызывает двухфазные кальциевые сигналы как в глутаматергических, так и ГАМК-ергических нейронах (рис. 2Б, Г-3). ЛХТ-3-18 в концентрации 1 мМ эффективно подавляет не только  $Ca^{2+}$ -сигналы всех нейронов на аппликацию 10 мкМ NMDA в безмагниевого среде, но и полностью ингибирует первую фазу OGD-индуцированного увеличения концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в нейронах.

В тоже время, ЛХТ-3-18, как правило, не действует на генерацию первой фазы OGD-индуцированных сигналов. При этом, в эффективности подавления второй фазы OGD-

индуцированного увеличения  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле как глутаматергических, так и ГАМК-ергических нейронов, оба нейропротектора проявляют схожие свойства. Для ГАМК-ергических нейронов, содержащих парвальбумин (рис. 2 Г), вторая фаза OGD-индуцированного  $\text{Ca}^{2+}$ -сигнала существенно ниже, по сравнению с ГАМК-ергическими нейронами без парвальбумина (рис. 2В) в присутствии ЛХТ-318. Для ГАМК-ергических нейронов, которые содержат или не содержат кальбиндин, эффект ЛХТ-318 на цитозольный кальций при OGD выражен слабее (рис. 3) или не выражен, что может быть обусловлено различиями в экспрессии NMDA-рецепторов и активности кальций-транспортирующих систем в этих подтипах ГАМК-нейронов.

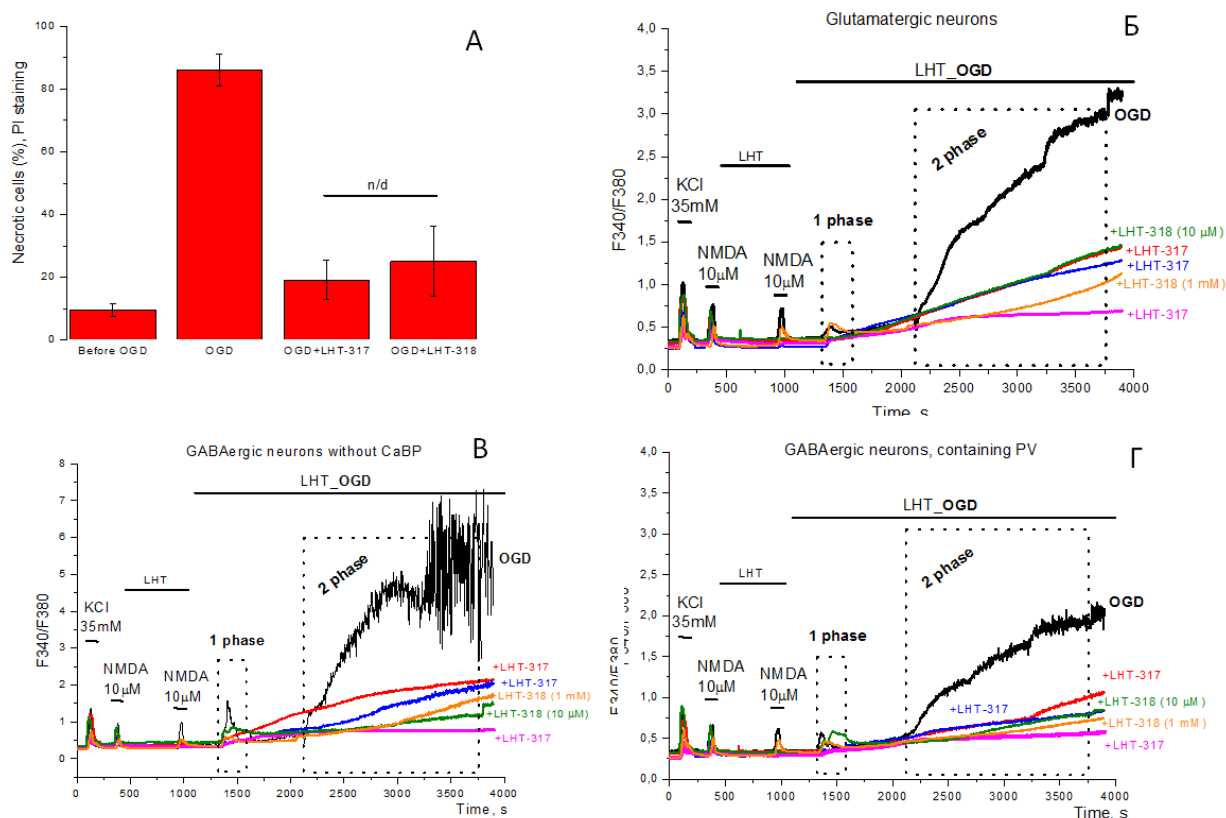


Рис. 2. Усредненные результаты кальциевых ответов нейронов в ответ на инкубацию с ЛХТ-3-18 и веществом сравнения в условиях кислородного дефицита, полученные с трех независимых клеточных культур гиппокампа. А – тесты на выживаемость показывают высокий нейропротекторный эффект исследованных соединений; Б –  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналы глутаматергических нейронов в зависимости от присутствия двух концентраций ЛХТ-3-18 и вещества сравнения ЛХТ-317 (1 мМ); В –  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналы ГАМК-ергических нейронов, не содержащих кальций-связывающих белков (CaBP) в зависимости от присутствия двух концентраций ЛХТ-3-18 и вещества сравнения ЛХТ-317 (1 мМ); Г –  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналы ГАМК-ергических нейронов, содержащих парвальбумин (PV+) в качестве кальций-связывающего белка в зависимости от присутствия двух концентраций ЛХТ-3-18 и вещества сравнения ЛХТ-317 (1 мМ)

Существенным является тот факт, что исследованные соединения оказывают существенное защитное действие на астроциты в культуре (рис. 3), снижая OGD-индуцированное увеличение концентрации цитозольного кальция и подавляя гибель. Этот нейропротекторный эффект может быть обусловлен нейроглиальными взаимодействиями, т.к. снижение эксайтотоксического действия ишемии на нейроны в присутствии ЛХТ-3-18 может способствовать выживанию астроцитов. С другой стороны, поскольку вещества (ЛХТ-3-18 и соединение сравнения ЛХТ-317) являются недавно разработанными, то возможны их прямые эффекты на рецепторы астроцитов.

Проведенное исследование позволило установить, что цинк-содержащее соединение аминокислоты проявляет свойства церебропротектора при профилактическом внутривенном введении в терапевтических дозах. Фармакологическое действие проявляется в ограничении неврологического дефицита и объема поражения паренхимы ГМ. Ранее подобные

эффекты были описаны для магниевых солей сульфокислот. При этом, одним из ведущих механизмов подобных эффектов может быть конкурентное подавление входа кальция через кальциевые каналы NMDA-рецепторов и ограничение эксайтотоксического стимулирующего действия глутаминовой кислоты на глутаматергические нейроны.

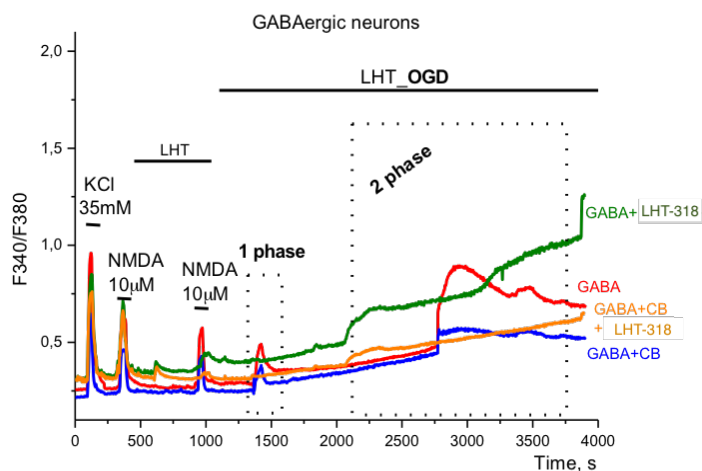


Рис. 3.  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналы ГАМКергических нейронов, содержащих и не содержащих кальбиндин (CB+) в качестве кальций-связывающего белка в зависимости от присутствия ЛХТ-317 (1 мМ) (усредненные результаты, полученные с 3-х независимых клеточных культур гиппокампа)

Кроме того, мы установили, что существенный вклад в церебропротекторное действие ЛХТ-318 связано со способностью вещества ограничивать кальций-опосредованную активацию парвальбумин-содержащих ГАМК-ергических нейронов в условиях острой кислородной депривации. При определении спектра последующих исследований необходимо отметить, что отдельно должны быть решены некоторые вопросы молекулярно-биологической природы фармакологического эффекта цинксодержащего соединения 2-аминоэтансульфоновой кислоты. Среди таковых особо хотелось бы отметить необходимость определения  $\text{IC}_{50}$  для ЛХТ-3-18 по подавлению кальциевой проводимости глутаматергических и ГАМК-ергических нейронов в условиях формирования ишемияподобных условий культивирования. Интересным и перспективным видится проведение исследований механизма действия – обратимости эффектов, влияния на активность других глутаматных рецепторов.

## Выводы

1. При необратимой перевязке СМА у крыс профилактическое введение соединения ЛХТ-3-18 уменьшает объем гибели ткани ГМ, регистрируемый через 7 и 14 сут. после моделирования острого нарушения мозгового кровоснабжения, что сопровождается ослаблением неврологического дефицита у животных.
2. ЛХТ-3-18 во всех концентрациях продемонстрировал высокий защитный потенциал при глюкозо-кислородной депривации (OGD), существенно снижая вход ионов кальция во время второй фазы OGD-индуцированного сигнала в глутаматергических и ГАМК-ергических нейронах (в том числе содержащих парвальбумин). При этом ингибитор ЛХТ-3-18 в концентрациях 100 мкМ и 1 мМ полностью подавляет первую фазу OGD-индуцированного увеличения цитозольного кальция в глутаматергических нейронах, но не ГАМК-ергических, что говорит о различном вкладе NMDA-рецепторов в первую фазу OGD-индуцированных реакций различных типов нейронов.

## Литература (referens)

1. Семелева Е.В., Громова И.А., Блинов Д.С. и др. Эффективность некоторых солей 2-аминоэтансульфоновой кислоты при необратимой окклюзии средней мозговой артерии в эксперименте //

- Медицинский альманах. – 2018. – Т. 56, №5. – С. 211-214. [Semeleva E.V., Gromova I.A., Blinov D.S i dr. *Medicinskij al'manah*. Medical Almanah. – 2018. – V.56(5) – P. 211-214. (in Russia)]
2. Суслина З.А., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. – М.: МЕД пресс-информ, 2009. – 288 с. [Suslina Z.A., Piradov M.A. *Insul't: diagnostika, lechenie, profilaktika*. Stroke: diagnosis, treatment, prevention. – Moscow: MED press-inform, 2009. – 288 p. (in Russia)]
  3. Busl K.M., Greer D.M. Hypoxic-ischemic brain injury: Pathophysiology, neuropathology and mechanism // *NeuroRehabilitation*. – 2010. – V.26. – P. 5-13.
  4. Graham L.T. Jr., Aprison M.H. Fluorometric determination of aspartate, glutamate, and gamma-aminobutyrate in nerve tissue using enzymic methods // *Analytical Biochemistry*. – 1966. – V.15. – P. 487-497.
  5. Dirnagl U. Pathobiology of ischaemic stroke: anintegrated view // *Trends Neuroscince*. – 1999. – V.22. – P. 391-397.
  6. Del Zoppo G.J., Sharp F.R., HeissW.-D. et al. Heterogeneity in the penumbra // *Journal Cerebral Blood Flow Metabolism*. – 2011. – V.31. – P. 1836-1851.
  7. Chen H., Yoshioka H., Kim G.S. et al. Oxidative stress in ischemic brain damage: mechanisms of cell death and potential molecular targets for neuroprotection // *Antioxidant and Redox Signaling*. – 2011. – V.14. – P. 1505-1517.
  8. Lo E.H., Dalkara T., Moskowitz M.A. Mechanisms challenges and opportunities in stroke // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2013. – V.4. – P. 399-415.
  9. Moskowitz M.A., Lo E.H., Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments // *Neuroscience*. – 2010. – V.67. – P. 181-198.
  10. Bederson J., Pitts L., Tsuji M. et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurological examination // *Stroke*. – 1986. – V.17. – P. 472-476.
  11. Turovsky E.A., Blinova E.V., Semeleva E.V. et al. Aminoethane Sulfonic Acid Magnesium Salt Inhibits Ca<sup>2+</sup> Entry Through NMDA Receptor Ion Channel In Vitro // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2018. – V.166. – P. 39-43.
  12. Woodruff T.M., Thundiyil J., TangS.-C. et al. Pathophysiology, treatment, and animal and cellular models of human ischemic stroke // *Molecular Neurodegener.* – 2011. – V.6. – Art.11.
  13. Wang Y., Qin Z-H. Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death // *Apoptosis*. – 2010. – V.15. – P. 1382-1402.

### Информация об авторах

*Крайнова Юлия Сергеевна* – аспирант кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». E-mail: ksk\_1991@rambler.ru

*Блинова Екатерина Валериевна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: bev-sechenov@yandex.ru

*Семелева Елена Владимировна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Минздрава России. E-mail: shtanina37@mail.ru

*Блинов Дмитрий Сергеевич* – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ». E-mail: blinov-pharm@yandex.ru

*Юрочкина Александра Михайловна* – научный сотрудник лаборатории фармакологии АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ». E-mail: blinov-pharm@yandex.ru

*Туровский Егор Александрович* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории «Внутриклеточной сигнализации» Института биофизики клетки РАН – обособленное подразделение ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований РАН». E-mail: turovsky.84@mail.ru

*Лобанова Елена Георгиевна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. E-mail: e.g.lobanova@mail.ru

*Дагар Елена Александровна* – аспирант кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва». E-mail: alenacosmet@yandex.ru

*Орлов Егор Александрович* – студент лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет). E-mail: orlegor@mail.ru

*Шукуров Аслиддин Сайфиддинович* – аспирант кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: bev-sechenov@yandex.ru

УДК 616.831-001.34

## ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ КОРРЕКТОРЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

© Воронков А.В., Мирошниченко К.А., Поздняков Д.И., Потапова А.А., Кодониди И.П., Аненко Д.С.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета, Россия, 357532, Пятигорск, пр. Калинина, 11

### Резюме

**Цель.** Изучить влияние производных пиримидина на изменение метаболических и функциональных нарушений головного мозга в условиях хронической травматической энцефалопатии.

**Методика.** Хроническую травматическую энцефалопатию моделировали у крыс (линия Wistar массой 240-260 г) методом свободного падения груза массой 150 г с высоты 50 см. на теменную область черепной коробки животных однократно в день на протяжении 7-ми дней. На 8-й день производили оценку сохранности памятного следа в тестах «условный рефлекс пассивного избегания» и «экстраполяционное избавление», изменение концентрации молочной, пировиноградной кислот и гомоцистеина, а также состояние вазодилатирующей функции эндотелия сосудов головного мозга.

**Результаты.** В ходе исследования установлено, что применение соединения под шифром SHEPS способствовало снижению уровня лактата и гомоцистеина на 46,6% ( $p < 0,01$ ) и 65,1% ( $p < 0,01$ ), а также увеличению концентрации пирувата на 30,5% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой животных, лишенных фармакологической поддержки. На фоне введения соединения SEDM наблюдалось снижение концентрации лактата и увеличение содержания пирувата по отношению к группе крыс негативного контроля на 38,7% ( $p < 0,01$ ) и в 2 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно. Кроме того при применении исследуемых объектов SHEPS и SEDM отмечено восстановление эндотелиальной функции и памятного следа у животных. Следует отметить, что фармакологический эффект от введения соединения SHEPS был сопоставим с таковым от применения препаратов сравнения холина альфосцерата (100 мг/кг) и гопантеновой кислоты (100 мг/кг).

**Заключение.** На основании полученных результатов можно предположить перспективность дальнейшего изучения производных пиримидина как средств целенаправленной фармакокоррекции хронической травматической энцефалопатии.

**Ключевые слова:** хроническая травматическая энцефалопатия, эндотелиопротекторы, холина альфосцерат, гопантеновая кислота, производные пиримидина

PYRIMIDINE DERIVATIVES – PERSPECTIVE CORRECTORS OF METABOLIC AND FUNCTIONAL BRAIN DISORDERS IN THE CONDITIONS OF CHRONIC TRAUMATIC ENCEPHALOPATHY

Voronkov A.V., Miroshnichenko K.A., Pozdnyakov D.I., Potapova A.A., Kodonidi I.P.,

Anenko D.S.

Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute-branch of Volgograd State Medical University, 11, Kalilina Av., 357532, Pyatigorsk, Russia

### Abstract

**Objective.** To evaluate the effect of pyrimidine derivatives on changes in metabolic and functional brain disturbances in chronic traumatic encephalopathy conditions.

**Method.** Chronic traumatic encephalopathy was modeled in rats (Wistar line, weighing 240-260 g) by the load (weight of 150 g) free fall method from the height of 50 cm on the parietal region of the animal skull single time a day for 7 days. On the 8th day we evaluated the preservation of the memorial trace with the «conditioned reflex of passive avoidance» and «extrapolation disposal» tests, the changes in the concentration of lactic, pyruvic acids and homocysteine, as well as the state of vasodilating function of the endothelium of the brain vessels.

**Results.** The study found that the administration of the compound under the SHEPS cipher contributed to a decrease in lactate and homocysteine levels by 46.6% ( $p < 0.01$ ) and 65.1% ( $p < 0.01$ ), as well as an increase in the concentration of pyruvate by 30.5% ( $p < 0.05$ ) respectively in comparison with a group of animals deprived of pharmacological support. Against the background of SEDM compound administration, lactate concentration decreased and pyruvate content increased by 38.7% ( $p < 0.01$ ) and 2 times ( $p < 0.001$ ) respectively in relation to the negative control group of rats. In addition, the administration of the test-objects SHEPS and SEDM noted recovery of endothelial function and memory trace in animals. It should be noted that the pharmacological effect of the introduction of the compound SHEPS was comparable to that of the reference drugs – choline alfoscerate (100 mg/kg) and hopantenic acid (100 mg/kg).

**Conclusion.** Based on the obtained results, we can assume the prospects for further study of pyrimidine derivatives as drugs of targeted pharmacocorrection of chronic traumatic encephalopathy.

**Keywords:** chronic traumatic encephalopathy, endothelioprotectors, choline alfoscerate, hopantenic acid, pyrimidine derivatives

## Введение

В последние годы была установлена прямая зависимость между полученными черепно-мозговыми травмами, стрессом и развитием тяжелого нейродегенеративного заболевания – посттравматической деменции [5]. Выявлено, что травматическое воздействие на головной мозг при его неоднократном повторении способствует развитию особой формы деменции, которая обозначается термином хроническая травматическая энцефалопатия (ХТЭ) [10]. Данное заболевание характеризуется симптомокомплексом, при котором наблюдаются поведенческие нарушения (депрессия, перепады настроения, апатия, агрессия); когнитивный дефицит в виде нарушений функций памяти; снижение сенсомоторной активности. Также развиваются двигательные нарушения, проявляющиеся в виде тремора, атаксии, нарушения координации [1, 11, 13]. Участие в вооруженных конфликтах представляет собой сверхсильный стресс, так называемый «боевой стресс», сопровождающийся, в том числе и хроническим травматическим повреждением головного мозга [8]. Церебральный травматизм в условиях вооруженного столкновения может возникнуть в результате действия различных этиологических факторов (взрывная волна, падения, ранения) и при условии многократного действия стрессогенного фактора и отсутствия должной коррекции может способствовать увеличению риска посттравматического психического расстройства. Патогенез и принципы лечения хронического церебрального травматизма на сегодняшний день остаются относительно мало изученными. Так в некоторых исследованиях ведущая патогенетическая роль при травме мозга отводится снижению церебрального кровотока и сопряженному с ним энергетическому дефициту, что в свою очередь определяют и тактику фармакотерапии ХТЭ – назначение средств, обладающих церебропротекторной активностью [5]. В отечественных литературных источниках приведены сведения о наличии данных свойств у некоторых производных пириимидина, что послужило основным фактором выбора изучаемых объектов для данного исследования [4].

Целью работы явилось изучение влияния новых производных пириимидина под шифрами SHEPS и SEDM на изменение метаболической, и функциональной активности головного мозга в условиях ХТЭ.

## Методика

Исследование было проведено на 60 крысах-самцах линии Wistar массой 240-260 г, рандомизированных на 6 групп, по 10 особей в каждой. Манипуляции с экспериментальными животными проводились в соответствии с общепринятыми этическими нормами, включая национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Формирование модели ХТЭ производили путем, механического воздействия груза массой 150 г на теменную область черепной коробки животных в течение семи дней (однократное травматическое воздействие в сутки) [2]. Исследуемые вещества и препараты сравнения вводили *per os* на протяжении 7 сут., спустя 30 мин. после моделирования травмы. Препаратами сравнения послужили холина альфосцерат («Церепро», Верофарм РФ) и гопантеновая кислота («Пантогам»,

«ПИК-ФАРМА ПРО», РФ). Первая группа животных являлась группой положительного контроля (ПК). Вторая группа животных – группа негативного контроля (НК), которая была лишена фармакологической поддержки. Третьей группе крыс вводили гопантеновую кислоту в дозе 100 мг/кг [6]. Четвертая группа животных получала в качестве фармакологической поддержки холина альфосцерат в дозе 100 мг/кг [7], пятой и шестой группам крыс вводили новые производные пиримидина под шифрами SHEPS, SEDM в дозе 100 мг/кг. По истечении семидневного срока производили оценку когнитивные функций крыс, в тестах условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) и экстраполяционного избегания (ТЭИ) по стандартным исследовательским протоколам [4]. Также оценивали вазодилатирующей функции эндотелия сосудов головного мозга доплерографическим методом при введении эндотелий специфичных анализаторов [1]. Далее у крыс производили забор крови для оценки изменений таких показателей как, концентрация молочной, пировиноградной кислот и гомоцистеина в сыворотке крови с применением стандартных наборов реактивов производства НПФ «Арбис+» (Санкт-Петербург, Россия) и DiaSys (Германия). Сыворотку крови получали центрифугированием свежей цитратной крови в режиме 15 мин., 1000 g. Для обработки полученных результатов эксперимента использовали пакет прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc.). Сравнение средних осуществляли с применением ANOVA с post-hoc обработкой Ньюмена-Кейсла при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Проведенная оценка когнитивных функций животных исследуемых групп показала, что у крыс ПК группы время выполнения задачи в тесте ТЭИ составило 17,9 с, что согласуется с ранее проведенными исследованиями [4]. Данный показатель для крыс группы НК увеличился на 126,8% ( $p < 0,05$ ). У животных, получавших холина альфосцерат и гопантеновую кислоту, время подныривания было сокращено на 60,34% ( $p < 0,05$ ) и 67,1% ( $p < 0,05$ ) соответственно, относительно группы крыс НК. При применении соединения SHEPS время, необходимое для принятия решения, достоверно было ниже такового у НК группы крыс на 42,4% ( $p < 0,05$ ), в то время как введение соединения SEDM значимого влияния на изменение поведения крыс в тесте ТЭИ не оказало (рис. 1).

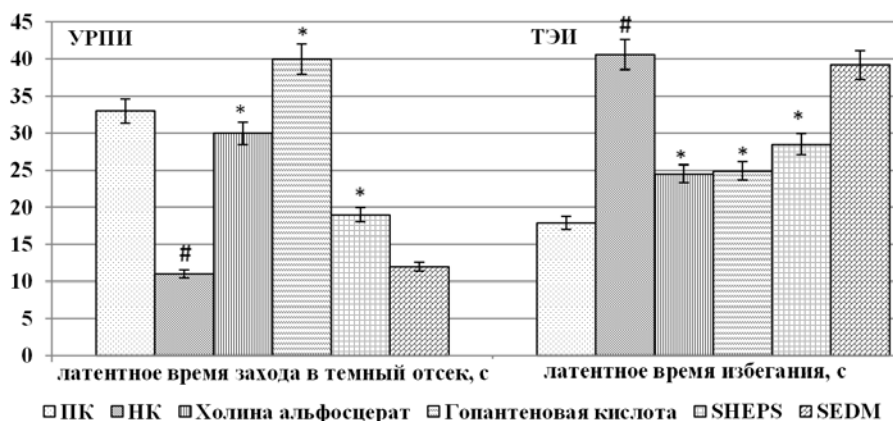


Рис. 1. Оценка когнитивных функций крыс в тестах условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) и экстраполяционного избегания (ТЭИ) на фоне введения исследуемых соединений. # – достоверно относительно группы крыс ПК ( $p < 0,05$ ); \* – достоверно относительно группы крыс НК ( $p < 0,05$ ); ПК – группа животных положительного контроля; НК – группа крыс негативного контроля

По результатам теста УРПИ было отмечено, что у группы ПК животных, период времени латентного захода в темный отсек был равен 33 с. У группы крыс НК данное значение сократилось на 66,3% ( $p < 0,05$ ), следовательно, можно говорить о развитии когнитивного дефицита у данной группы животных [7]. У группы крыс, получавших препараты сравнения холина альфосцерат и гопантеновую кислоту, наблюдалось увеличение времени латентного захода в затемненный отсек установки на 185% ( $p < 0,05$ ) и в 2,8 ( $p < 0,05$ ) раза соответственно, относительно крыс группы НК.

Введение соединения SHEPS оказало благоприятное воздействие на когнитивные функции крыс, а именно в виде увеличения времени захода в темный отсек относительно НК группы животных на 83,6% ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Значение группы крыс, получавших соединение SEDM, достоверно не отличалось от показателя группы НК животных.

Следующий этап исследования заключался в мониторинге изменений концентрации биомаркеров в сыворотке крови. Исходя из данных, полученных в ходе эксперимента, установлено, что у НК группы крыс происходило увеличение уровня лактата и гомоцистеина и уменьшение количества пирувата, относительно группы ПК животных на 298,2% ( $p < 0,05$ ), 309,9% ( $p < 0,05$ ), 387,7% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Следовательно, смоделированная ХТЭ у крыс приводит к изменению метаболических функций головного мозга, что выражается в нарушении аэробных реакций и развитии лактоацидоза [1] (табл. 1).

Таблица 1. Изменение биохимических показателей в условиях ХТЭ крыс при введении исследуемых соединений

Показатель	ПК	НК	Гопантеновая кислота	Холина альфосцерат	SHEPS	SEDM
Лактат, ммоль/л	1,11± 0,12	4,37± 0,164#	2,83± 0,135*	2,53± 0,157*	2,98± 0,151*	3,15± 0,072*
Пируват, мкмоль/л	101,23± 1,2	20,74± 2,074#	48,15± 5,555*	35,91± 7,696*	27,06± 1,928*	62,26± 3,757*
Гомоцистеин, нг/мл	10,34±0,59	42,41± 4,998#	11,08± 8,827*	22,98± 14,189*	14,83± 3,896*	16,18± 7,451*

Примечание: # – достоверно относительно группы крыс ПК ( $p < 0,05$ ); \* – достоверно относительно группы крыс НК ( $p < 0,05$ ); ЛО – группа ложнопериоперированных животных; НК – группа крыс негативного контроля

Введение экспериментальным животным гопантеновой кислоты в качестве фармакологической поддержки привело к улучшению метаболических функций в виде снижения образования лактата и гомоцистеина на 54,4% ( $p < 0,05$ ) и 73,9% соответственно и увеличения концентрации пирувата на 132% ( $p < 0,05$ ) относительно группы крыс НК.

Применение препарата холина альфосцерата позволило скорректировать течение метаболических процессов в условиях ХТЭ, что выражалось в уменьшении уровня образования лактата и гомоцистеина, относительно животных группы НК на 73,2% ( $p < 0,05$ ) и 85,1% ( $p < 0,05$ ) соответственно и увеличении концентрации пирувата на 73,8% ( $p < 0,05$ ).

Введение соединения SHEPS, способствовало улучшению обменных процессов на фоне смоделированной ХТЭ, что привело к уменьшению образования лактата и гомоцистеина на 46,6% ( $p < 0,05$ ) и 65,1% ( $p < 0,05$ ) относительно группы животных НК, также наблюдалось повышение концентрации пирувата на 30,5% ( $p < 0,05$ ) относительно НК.

Применение соединения SEDM, привело к снижению уровня образования лактата и гомоцистеина относительно результатов группы животных НК на 38,7% ( $p < 0,05$ ) и на 61,1% ( $p < 0,05$ ) соответственно, в тоже время наблюдалось увеличение продукции пирувата в 2 раза ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой крыс НК.

Оценивая изменение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов у крыс в условиях ХТЭ установлено, что у группы ПК крыс исходная скорость локального мозгового кровотока (СК) составляла  $3,899 \pm 0,181$  см/с. На фоне введения АЦХ у данных животных происходило повышение СК на 46,6% ( $p < 0,05$ ), внутривенное введение L-NAME, способствовало уменьшению скорости кровотока у данной группы животных на 38,5% ( $p < 0,05$ ). При введении L-аргинина существенного изменения скорости мозгового кровотока у крыс ПК группы не происходило (рис. 2). Полученные результаты согласуются с ранее проведенными экспериментами [3].

У НК группы крыс, в условиях моделирования ХТЭ по сравнению с группой ПК животных наблюдалось снижение СК в 3,1 раза ( $p < 0,05$ ). У животных НК группы на фоне введения ацетилхолина, относительно группы ПК, наблюдалась менее выраженная сосудистая реакция (СК возросла на 18,3%), однако введение L-аргинина привело к увеличению скорости мозгового кровотока на 28,9% ( $p < 0,05$ ) от ее первоначального уровня.



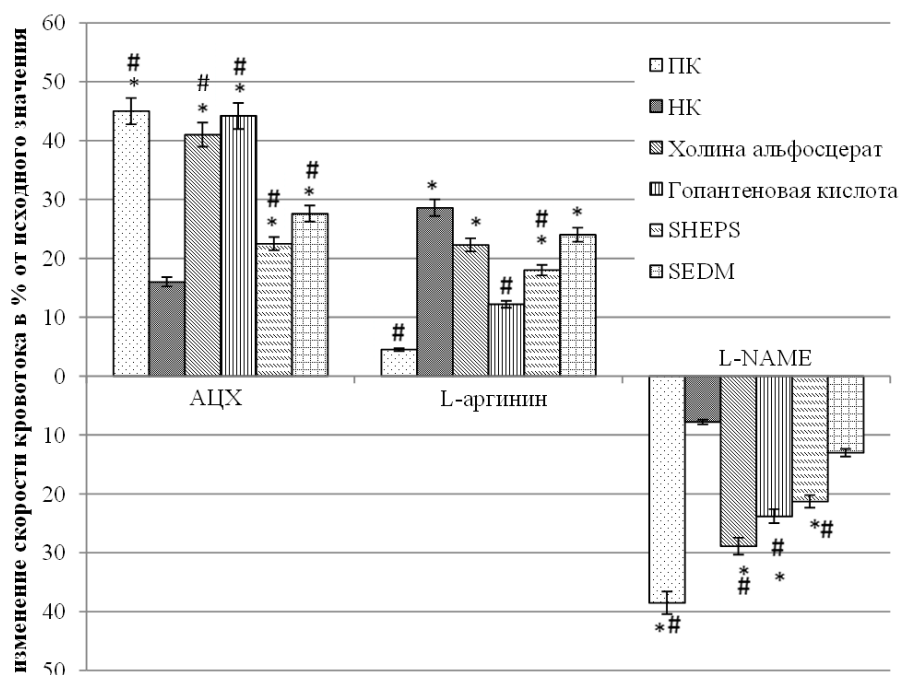


Рис. 2. Относительное изменение скорости локального мозгового кровотока в ответ на введение эндотелий специфичных анализаторов. \* – достоверно относительно исходного значения ( $p < 0,05$ ); # – достоверно относительно НК группы крыс ( $p < 0,05$ ); ПК – группа животных положительного контроля; НК – группа крыс негативного контроля

На фоне введения нитро – L-аргинин метилового эфира крысам группы НК происходило снижение СК на 7,8%, данный показатель меньше аналогичного значения сосудистого ответа у ПК группы крыс в 4,9 раза ( $p < 0,05$ ). Проанализировав данные, полученные в ходе эксперимента, можно сделать предположение, что у группы животных на фоне ХТЭ, происходит ухудшение вазодилатирующей функции эндотелия.

Третья группа животных, получавшая в качестве фармакологической поддержки гопантенную кислоту, имела исходную СК  $2,489 \pm 0,249$  см/с. У исследуемой группы крыс скорость кровотока увеличилась в 2 раза ( $p < 0,05$ ), относительно группы НК животных. Применение гопантенной кислоты способствовало нормализации эндотелий-зависимой вазодилатации, относительно группы крыс НК, что нашло выражение в увеличении реакции эндотелия сосудов в ответ на введение АЦХ на 45,2% ( $p < 0,05$ ). На фоне введения L-аргинина, скорость кровотока у данной группы животных возросла на 11,9%, в тоже время введение L-NAME приводило к снижению СК на 23,8% ( $p < 0,05$ ), относительно исходного значения.

У четвертой группы крыс, получавших препарат холина альфосцерат, происходило восстановление вазомоторной функций эндотелия мозговых сосудов, что выражалось в увеличении скорости локального мозгового кровотока в ответ на введение АЦХ на 43,1% ( $p < 0,05$ ), относительно исходной СК, которая составляла  $1,501 \pm 0,962$  см/с. На фоне введения L-аргинина, скорость кровотока у данных животных, которым вводили холина альфосцерат, возросла на 23,1% ( $p < 0,05$ ), в сравнении с первоначальной СК у данной группы крыс. Инстиляция L-NAME крысам привела к уменьшению СК у данной группы животных на 27,9% ( $p < 0,05$ ).

У пятой группы крыс, получавших новое производное пиримидина под шифром SHEPS, исходная скорость кровотока составляла  $1,899 \pm 0,959$  см/с, что было в 1,54 ( $p < 0,05$ ) раза больше показателя группы крыс НК. Применение соединения SHEPS привело к увеличению скорости локального мозгового кровотока на 24,7% ( $p < 0,05$ ) в ответ на введение АЦХ, относительно исходного значения скорости, что на 35% ( $p < 0,05$ ) превосходило показатель НК группы животных. Инстиляция L-аргинина привела к росту СК на 17,3% ( $p < 0,05$ ), в тоже время на фоне введения L-NAME произошло снижение СК на 21,6% ( $p < 0,05$ ) относительно исходного уровня кровотока, превосходя при этом величину сосудистого ответа на введение L-аргинина и L-NAME у НК группы крыс на 67,1% ( $p < 0,05$ ) и 176,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Скорость кровотока у группы крыс, получавших в качестве фармакологической поддержки соединения SEDM, имела значение равное  $1,31 \pm 0,082$  см/с, данное значение достоверно не отличается от показателя группы животных НК. Введение анализатора АЦХ способствовало увеличению СК на 28,4% ( $p < 0,05$ ), относительно первоначального показателя уровня кровотока у данной группы животных. Инстиляция L-аргинина и L-NAME приводила к возрастанию скорости кровотока на 22,4% ( $p < 0,05$ ) и уменьшению на 13,6% соответственно, относительно исходного значения данной группы крыс. При этом у животных, получавших соединение SEDM, сосудистый ответ на введение АЦХ был выше такового у НК группы крыс на 55,2% ( $p < 0,05$ ).

Подобный характер фармакологического действия производных пиримидина в условиях хронической травматической энцефалопатии, вероятно, может объясняться ингибирующей активностью данных соединений в отношении протеинкиназы С, при этом происходит нормализация продукции эндогенного оксида азота и, следовательно, эндотелий зависимой вазодилатации, что способствует улучшению оксигенации клеток, тем самым, активируя аэробный путь окисления глюкозы, нормализуя метаболические процессы в клетках головного мозга [12].

## Заключение

Применение новых производных пиримидина в условиях хронической травматической энцефалопатии способствовало восстановлению эндотелий зависимой вазодилатации, когнитивных функций крыс, в виде увеличения времени захода в темный отсек, что достоверно отличается от показателя группы крыс негативного контроля. Кроме того, введение животным изучаемых производных пиримидина позволило улучшить обменные процессы на фоне смоделированной хронической травматической энцефалопатии, что привело к уменьшению образования лактата и гомоцистеина, а также увеличению образования пирувата.

## Список литературы (references)

1. Воронков А.В., Абаев В.Т., Оганесян Э.Т., Поздняков Д.И. Изучение влияния субстанции АТАСЛ на физическое и психическое состояние животных в условиях длительных истощающих нагрузок // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20331> [Voronkov A.V., Abaev V.T., Oganesyanyan E.T., Pozdnyakov D.I. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2015. – N3. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=20331> (in Russian)]
2. Воронков А.В., Калашникова С.А., Хури Е.И., Поздняков Д.И. Моделирование черепно-мозговой травмы в условиях эксперимента у крыс // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25242> [Voronkov A.V., Kalashnikova S.A., Huri E.I., Pozdnyakov D.I. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2016. – N5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25242> (in Russian)]
3. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Мамлеев А.В. Сравнительная оценка влияния АТАСЛ, мексидола и тиоктовой кислоты на антитромботическую функцию эндотелия и некоторые показатели состава периферической крови экспериментальных животных на фоне фокальной ишемии головного мозга // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24398> [Voronkov A.V., Pozdnyakov D.I., Mamleev A.V. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2016. – N2. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=24398> (in Russian)]
4. Воронков А.В., Шабанова Н.Б., Поздняков Д.И. и др. Влияние новых производных пиримидин-4(1H)-она на психоэмоциональный дисбаланс и некоторые нарушения энергетического обмена у крыс на фоне ишемии головного мозга // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26738> [Voronkov A.V., Shabanova N.B., Pozdnyakov D.I. i dr. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2017. – N5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26738> (in Russian)]
5. Мищенко В.Н. Применение Церебролизина для лечения посттравматических деменций // Международный неврологический журнал. – 2015. – Т.4, №74. – С. 70-81. [Mishchenko V.N. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskiy zhurnal*. International Neurological Journal. – 2015. – V.4, N74. – P. 70-81. (in Russian)]
6. Слободенюк Т. Ф. Нейропротекторные свойства ноотропов при черепно-мозговой травме в условиях нормобарической гипоксической тренировки // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – №1. – С.

- 128-136. [Slobodenyuk T.F. *Zabajkal'skij medicinskij vestnik*. Trans-Baikal medical Bulletin. – 2017. – N1. – P. 128-136. (in Russian)]
7. Сысоев Ю.И., Оковитый С.В., Узуегбунам Б. Влияние нового производного диэтиламиноэтанола на выраженность неврологического дефицита у крыс после черепно-мозговой травмы // Биомедицина. – 2018. – №2. – С. 95-105. [Sysoev YU.I., Okovityj S.V., Uzegbunam B. *Biomedicina*. Biomedicine. – 2018. – N2. – P. 95-105. (in Russian)]
  8. Шагарович К.З., Фаттахов В.В., Шигапов Б.Г. и др. Медицинская и психологическая реабилитация пострадавших в социальных катаклизмах // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – №7. – С. 67-72. [Shagarovich K.Z., Fattahov V.V., Shigapov B.G. i dr. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. Bulletin of modern clinical medicine. – 2014. – N7. – P. 67-72. (in Russian)]
  9. Helen Ling H., Kara E., Revesz T. Noncomitant progressive supranuclear palsy and chronic traumatic encephalopathy in a boxer // *Acta Neuropathologica Communications*. – 2014. – V.2, N24. – P. 1-11.
  10. Jordan B.D. The clinical spectrum of sport-related traumatic brain injury // *Nature Reviews Neurology*. – 2013. – V.9, N4. – P. 222-230.
  11. McKee A.C., Daneshvar D.H., Alvarez V.E. The neuropathology of spor // *Acta Neuropathologica*. – 2014. – V.127, N1. – P. 29-51.
  12. Ringvold H.C., Khalil R.A. Protein kinase C as regulator of vascular smooth muscle function and potential target in vascular disorders // *Advanced Pharmacology*. – 2016. – N78. – P. 203-301.
  13. Tator C.H. Chronic traumatic encephalopathy: how serious a sports problem is it? // *British Journal of Sports Medicine*. – 2014. – N48. – P. 81-83.

### Информация об авторах

*Воронков Андрей Владиславович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: prohor.77@mail.ru

*Мирошниченко Кирилл Александрович* – студент Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: K220436@yandex.ru

*Поздняков Дмитрий Игоревич* – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru

*Потапова Анна Александровна* – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: a4328822@yandex.ru

*Кодониди Иван Панайтович* – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kodonidiip@mail.ru

*Аненко Денис Станиславович* – аспирант кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: anenko@ gmail.ru

УДК 618.3-008.6-08-039.71

## ПРОТЕКТИВНЫЕ СВОЙСТВА СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ АРГИНАЗЫ II ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

© Северинова О.В., Локтева Т.И., Гуреев В.В.

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85

### Резюме

**Цель.** Изучить протективную активность селективных ингибиторов аргиназы II KUD-974, KUD-975, KUD-259 на функциональные показатели у крыс с ADMA-подобной преэклампсией.

**Методика.** Исследование проведено на 140 самках крыс линии Wistar, массой 250-300 гр. ADMA-подобный агент (L-NAME) внутривнутрибрюшинно в дозе 25 мг/кг/сут вводили экспериментальным животным с 14 до 20 сут. беременности. Селективные ингибиторы аргиназы II KUD-974, KUD-975, KUD-259 в дозировке 1 мг/кг/сут вводили интражелудочно с 14 по 20 сут. беременности. На 21 сут. беременности были проведены функциональные и лабораторные исследования.

**Результаты.** При проведении оценки результатов, полученных в ходе данного экспериментального исследования, было установлено, что снижение активности аргиназы приводит к повышению выработки оксида азота, что благоприятно воздействует на нормализацию сосудистой функции.

**Заключение.** Ингибиторы аргиназы II в настоящее время являются перспективной группой препаратов для лечения гипертензивных состояний у беременных.

**Ключевые слова:** преэклампсия, ингибиторы аргиназы, эндотелиальная дисфункция

## PROTECTIVE PROPERTIES OF ARGINASE II SELECTIVE INHIBITORS IN EXPERIMENTAL PREECLAMPSIA

Severinova O.V., Lokteva T.I., Gureev V.V.

Belgorod State National Research University, 85, Pobedy St., 308015, Belgorod, Russia

### Abstract

**Objective.** To study the protective effect of arginase II selective inhibitors KUD-974, KUD-975, KUD-259 on functional parameters in rats with ADMA-like preeclampsia.

**Methods.** The study was conducted in 140 female Wistar rats weighing 250-300 g. ADMA-like agent (L-NAME) was introduced intraperitoneally at a dose of 25 mg/kg/day from 14 to 20 days of gestation. Arginase II selective inhibitors KUD-974, KUD-975, KUD-259 at a dosage of 1 mg/kg/day was introduced intragastrically through a probe 1 time per day from 14 to 20 days of gestation. On the 21st day of gestation, functional tests and laboratory tests were performed.

**Results.** The analysis of the obtained in this experimental study results showed that a decrease in the activity of arginase leads to an increase in the production of nitric oxide, which has a beneficial effect on vascular function.

**Conclusion.** Arginase II inhibitors are currently a promising group of drugs for the treatment of hypertensive conditions in pregnant women.

**Keywords:** preeclampsia, arginase inhibitors, endothelial dysfunction

## Введение

На протяжении последнего десятилетия преэклампсия, которая является частным случаем гипертензивных расстройств во время беременности, служит объектом повышенного внимания, так как данное осложнение становится причиной каждого 3-го случая акушерской заболеваемости и ежегодно уносит до 50 000 жизней молодых женщин по всему миру, являясь наиболее частой причиной в структуре материнской смертности [1, 2]. Показатели перинатальной смертности и частота преждевременных родов (10-12%) у беременных с гипертензивными расстройствами в значительной степени превалируют над соответствующими значениями у женщин с физиологически протекающей беременностью. Частота случаев развития преэклампсии во время беременности составляет от 2 до 8% [4, 5]. Не смотря на столь пристальное внимание во всем мире

к данной проблеме, на сегодняшний день количество случаев развития данного осложнения не имеет тенденции к снижению [3]. В последние годы возрастает количество исследований, указывающих на то, что основную роль в развитии преэклампсии играет нарушение функционального состояния эндотелия сосудов, что влечет за собой развитие генерализованного спазма, повышение цифр артериального давления и, как следствие ишемические нарушения в органах [6]. Эндотелий является мощным эндокринным органом, участвующим в регуляции тонуса сосудов и поддержании их нормального строения, контроле реологических свойств крови и процессов местного воспаления. В норме антикоагулянтная и антитромботическая активность эндотелия преобладают над прокоагулянтными свойствами, однако в условиях повреждения данный баланс смещается в сторону прокоагуляции [8].

Одним из факторов развития эндотелиальной дисфункции является дефицит оксида азота (NO), являющегося основным вазодилатирующим фактором, вырабатываемым эндотелием. При физиологическом течении беременности одним из адаптационных механизмов сердечно-сосудистой системы женщины заключается в увеличении эндогенной продукции NO и повышении чувствительности к нему гладкомышечных сосудистых клеток. Синтез NO осуществляется под действием фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) из аминокислоты L-аргинин. Ингибиторы аргиназы – это вещества природного происхождения, механизм действия которых заключается в блокировании фермента аргиназы, а, следовательно, в нарушении превращения L-аргинина в орнитин и мочевины [6, 8]. Вследствие этого большее количество L-аргинина расщепляется под действием NO-синтазы с образованием оксида азота [7, 8]. Снижение активности аргиназы приводит к повышению выработки оксида азота, что благоприятно воздействует на нормализацию сосудистой функции. Таким образом, использование ингибиторов аргиназы для увеличения синтеза NO является одним из методических подходов предотвращения развития дисфункции эндотелия [6-8].

Цель исследования – изучить протективную активность селективных ингибиторов аргиназы П KUD-974, KUD-975, KUD-259 на функциональные показатели у крыс с ADMA-подобной преэклампсией.

## Методика

Исследование проведено на 140 самках крыс линии Wistar, массой 250-300 г. на базе лаборатории доклинических исследований Центра доклинических и клинических исследований НИУ «БелГУ». Исследование было выполнено в соответствии с требованиями ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009, ГОСТ Р ИСО 5725-2002 и «Правилами лабораторной практики», утвержденными приказом Минздравсоцразвития РФ от 23 августа 2010 №708н, с соблюдением «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» [Directive 2010/63/EU]. Все эксперименты были одобрены Этическим комитетом ФГАОУ ВПО «Белгородского государственного национального исследовательского университета» (НИУ «БелГУ») Министерства образования и науки. Вивисекцию проводили в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS N123». Для содержания экспериментальных животных использовались клетки – индивидуально вентилируемые «Tecniplast» для мелких лабораторных животных. Подстил – стерилизованные УФ-облучением, опилки. Корм – гранулированный для мелких лабораторных животных – грызунов. Вода очищенная, стерилизованная УФ-облучением. Условия окружающей среды – обеспечивался системой индивидуально вентилируемых клеток. Акклиматизация и отбор животных для исследования – карантин не менее 10 сут. Распределение было выполнено по группам в соответствии с массой тела. На момент проведения исследований животные были здоровыми, без изменений поведения, аппетита, режима сна и бодрствования. В течение 18 ч. до проведения экспериментов животные находились в условиях полной пищевой депривации со свободным доступом к воде.

С целью формирования групп беременных животных, находящихся в условиях отдельного содержания, к самкам (3 животных) подсаживали самцов (2 животных) на сут. Затем животных рассаживали и через 10-14 сут. в условиях медикаментозного сна путем пальпации передней брюшной стенки устанавливали факт наличия беременности. Затем беременные крысы были рандомизированы на 4 группы: 1 группа – интактные (животные с физиологически протекающей беременностью), 2 группа – контрольная (моделирование ADMA-подобной преэклампсии у исследуемых животных производили путем введения неселективного блокатора NOS N-нитро-L-аргинин-метилового эфира (L-NAME) (25 мг/кг/сут) внутривентриально с 14-х по 20-е сут. беременности), 3 группа – L-NAME + метилдопа, который вводили в дозе 0,043 г/кг 2 раза в сут. per os с 14-х по 20-е сут. беременности, 4 группа – L-NAME + L- норвалин 10 мг/кг/сут per os с 14-

х по 20-е сут. беременности; 5 группа – L-NAME + селективный ингибитор аргиназы II, KUD 259 в дозе 1 мг/кг/сут per os с 14-х по 20-е сут. беременности; 6 группа – L-NAME + селективный ингибитор аргиназы II, KUD 974 в дозе 1 мг/кг/сут per os с 14-х по 20-е сут. беременности; 7 группа – L-NAME + селективный ингибитор аргиназы II, KUD 975 в дозе 1 мг/кг/сут per os с 14-х по 20-е сут. беременности;

На 21 сут. гестации экспериментальное животное наркотизировали путем внутривенной инъекции хлоралгидрата в дозе 300 мг/кг массы тела, после чего проводились функциональные тесты. Регистрацию гемодинамических показателей и проводили исследование функции эндотелия осуществляли посредством датчика и аппаратного комплекса для инвазивного измерения показателей гемодинамики Вiorac (USA) и компьютерной программы AcqKnowledge 3.8.1. Для оценки функционального состояния эндотелия использовали расчетный показатель – коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД), который является соотношением эндотелийзависимой вазорелаксации (ацетилхолин) и эндотелийнезависимой вазорелаксации (нитропруссид натрия). Уровень конечных метаболитов NO (суммарную концентрацию нитратов и нитритов, NO<sub>x</sub>) в плазме крови исследуемых животных проводили с помощью колориметрического метода путем оценки развития окраски в реакции диазотирования нитритом сульфаниламида, входящим в состав реактива.

Оценку состояния микроциркуляции в плаценте проводили с помощью оборудования компании Вioracsystems: полиграф MP100 с модулем лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) LDF100C и инвазивным игольчатым датчиком TSD144, который устанавливался непосредственно на проекцию плацентарного диска. Регистрация и обработка результатов ЛДФ производились с помощью программы AcqKnowledge версии 3.8.1, значения микроциркуляции выражались в перфузионных единицах (ПЕд.) Сбор суточной мочи проводился с помощью специальных метаболических клеток. Оценка уровня белка в суточной моче проводилась пирогалловым методом на спектрофотометре ПЭ-5400 В. Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения были подсчитаны среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m). Межгрупповые различия анализировались параметрическими (t-критерий Стьюдента) или непараметрическими (критерий Манна-Уитни) методами, в зависимости от типа распределения. Статистическую значимость различий между морфологическими изменениями после их ранжирования оценивали с помощью метода анализа непараметрических данных Манна-Уитни. Все расчеты выполнялись с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel 7.0.

## Результаты исследования и их обсуждение

При введении селективных ингибиторов аргиназы II животным с АДМА-подобной преэклампсией было выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение уровня артериального давления по отношению к группе «нелеченых» животных (рис. 1).

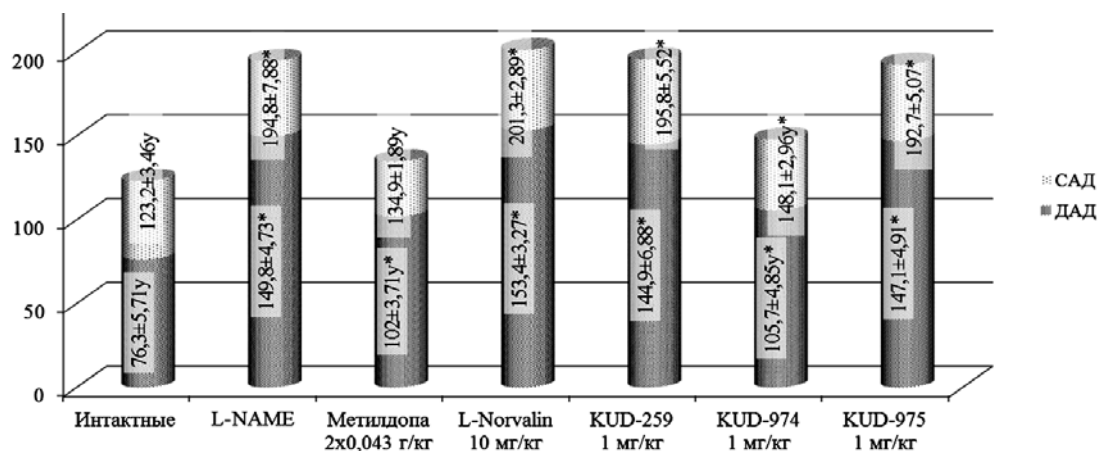


Рис. 1. Влияние селективных ингибиторов аргиназы II на уровень артериального давления при АДМА-подобной преэклампсии у крыс.  $p < 0,05$  – в сравнении с группой интактных животных; <sup>y</sup> –  $p < 0,05$  в сравнении с группой L-NAME; \*<sup>y</sup> –  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных с группой L-NAME

При оценке результатов показателей функционального состояния эндотелия сосудов было выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение показателей коэффициента эндотелиальной дисфункции животных с ADMA-подобной преэклампсией, которым вводились селективные ингибиторы аргиназы II по отношению к группе «нелеченых» животных (рис. 2).

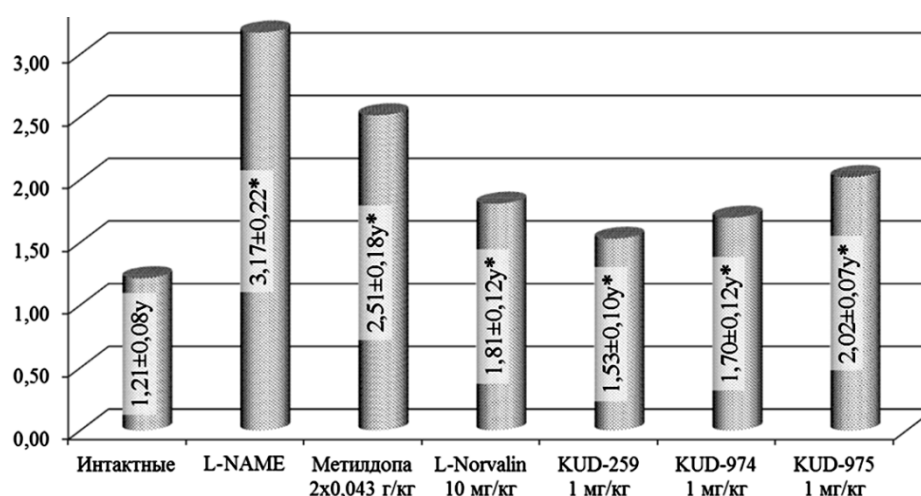


Рис. 2. Влияние селективных ингибиторов аргиназы II на коэффициент эндотелиальной дисфункции при ADMA-подобной преэклампсии у крыс. \* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных; <sup>y</sup> –  $p < 0,05$  в сравнении с группой L-NAME; \*<sup>y</sup> –  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных с группой L-NAME

При оценке уровня концентрации конечных метаболитов оксида азота в плазме у крыс с ADMA-подобной преэклампсией было выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение показателей у групп животных с ADMA-подобной преэклампсией, которым вводились селективные ингибиторы аргиназы II по отношению к группе «нелеченых» животных (рис. 3).

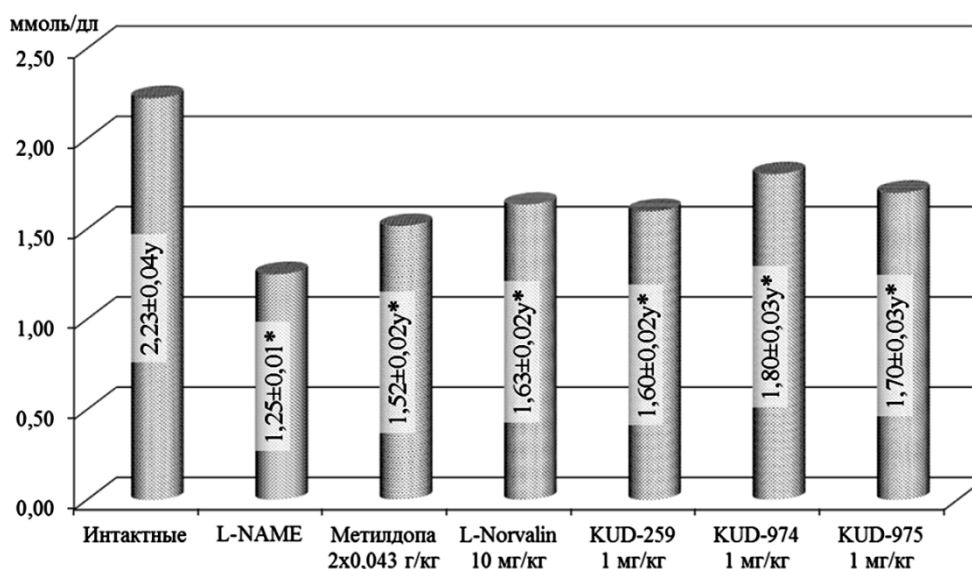


Рис. 3. Влияние селективных ингибиторов аргиназы II на концентрацию конечных метаболитов оксида азота в плазме у крыс с ADMA-подобной преэклампсией. \* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных; <sup>y</sup> –  $p < 0,05$  в сравнении с группой L-NAME; \*<sup>y</sup> –  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных с группой L-NAME

При оценке результатов показателей микроциркуляции в плаценте у экспериментальных животных было зарегистрировано статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение данных показателей по отношению к группе «нелеченых» животных (рис. 4).

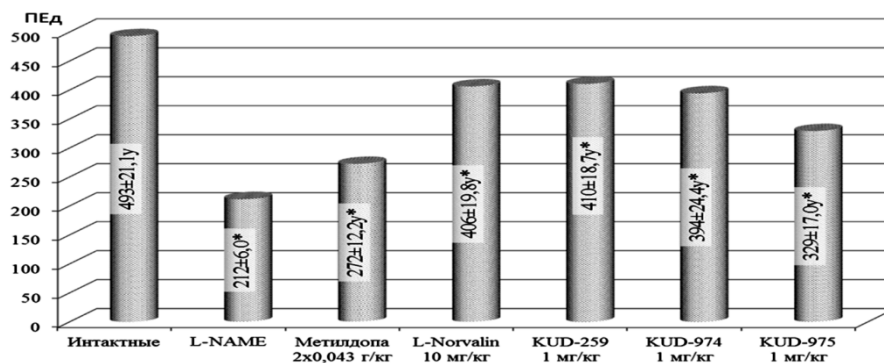


Рис. 4. Влияние селективных ингибиторов аргиназы II на показатели микроциркуляции в плаценте у крыс с ADMA-подобной преэклампсией. \* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных; <sup>y</sup> –  $p < 0,05$  в сравнении с группой L-NAME; \*<sup>y</sup> –  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных с группой L-NAME

При оценке уровня белка в моче было выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение концентрации белка в моче животных с ADMA-подобной преэклампсией, которым вводились селективные ингибиторы аргиназы II по отношению к группе «нелеченых» животных (рис. 5).

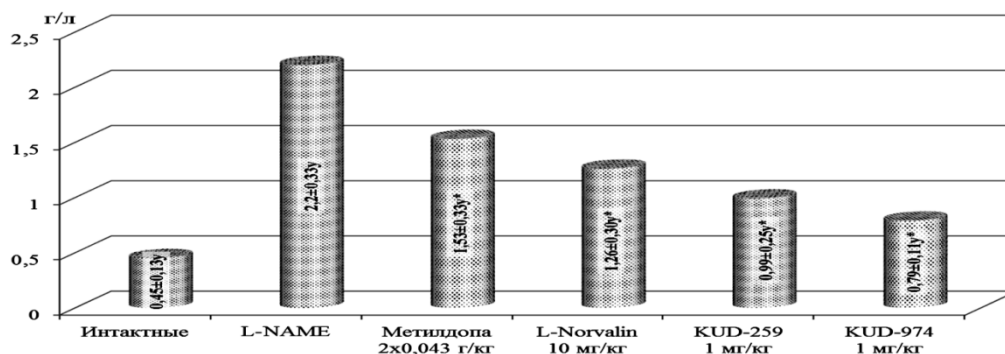


Рис. 5. Влияние селективных ингибиторов аргиназы II на протеинурию при ADMA-подобной преэклампсии. \* –  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных; <sup>y</sup> –  $p < 0,05$  в сравнении с группой L-NAME; \*<sup>y</sup> –  $p < 0,05$  в сравнении с группой интактных животных и с группой L-NAME

В ходе экспериментального исследования была выявлена выраженная протективная активность селективных ингибиторов аргиназы II KUD-974, KUD-975, KUD-259 в отношении функциональных показателей у крыс с ADMA-подобной преэклампсией.

При проведении данного исследования эндотелиальная дисфункция была выбрана в качестве мишени для поиска новых лекарственных препаратов с целью профилактики и лечения преэклампсии, так как нарушение функционального состояния мелких артериальных сосудов приводит к нарушению регуляции артериального давления и микроциркуляции в тканях, что ведет к нарушению функции органов и систем, а в некоторых случаях и к полиорганной недостаточности [5].

При проведении оценки результатов, полученных в ходе данного экспериментального исследования, было установлено, что снижение активности аргиназы приводит к повышению выработки оксида азота, что благоприятно воздействует на нормализацию сосудистой функции [3, 6]. Таким образом, использование ингибиторов аргиназы для увеличения синтеза NO является одним из методических подходов предотвращения развития дисфункции эндотелия.

## Заключение

Методы лечения, используемые современными врачами акушерами в повседневной практике, направленные на купирование доминирующих синдромов с недостаточным учетом



патогенетических составляющих. Современные знания о патогенезе преэклампсии и накопленный экспериментальный опыт, обосновывают обозримые перспективы для создания лекарственных препаратов для лечения и профилактики преэклампсии и раскрывают новые возможности для проведения дальнейших научно-исследовательских работ. Поэтому на сегодняшний день является актуальным поиск новых фармакологических агентов, способных купировать данное осложнение беременности, влияющих на развитие, течение, коррекцию преэклампсии является важной задачей современной фармакологии. Таким образом можно предположить, что ингибиторы аргиназы в настоящее время являются перспективной группой препаратов для лечения гипертензивных состояний у беременных. При этом особый интерес представляют ингибиторы аргиназы II, учитывая их селективность.

## Литература (references)

1. Адамян Л. В., Артымук Н. В., Башмакова Н. В., Белокрыницкая Т. Е. и др. Артериальная гипертензия во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия и эклампсия: Клинический протокол. – Москва, 2016. – 41 с. [Adamyan L.V., Artyumuk N.V., Bashmakova N.V., Belokrinnitskaya T.E. I dr. *Arterial'naja gipertenzija vo vremja beremennosti, v rodah i poslerodovom periode. Prejeklampsija i jeklampsija: Klinicheskij protokol.* Hypertension during pregnancy, in labor and the postpartum period. Preeclampsia and eclampsia: Clinical Protocol. – Moscow, 2016. – 41 p. (in Russian)]
2. Гребенник Т.К., Рябинкина И.Н., Павлович С.В. и др. Статистика преэклампсии и эклампсии. Мать и дитя: материалы VIII Регионального научного форума. – Сочи, 2015. – С. 163-164. [Grebennik T.K., Ryabinkina I.N., Pavlovich S.V. i dr. *Statistika prejeklampsii i jeklampsii. Mat' i ditja: materialy VIII Regional'nogo nauchnogo foruma.* Statistics of preeclampsia and eclampsia. Mother and child: proceedings of the VIII Regional scientific forum. – Sochi, 2015. – P. 163-164. (in Russian)]
3. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Можаяева И.В. Коррекция эндотелиальной дисфункции при никелевой интоксикации ингибиторами ENOS и аргиназы в эксперименте // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №4. – С. 22. [Dzugkoev S.G., Dzugkoyeva F.S., Margieva O.I., Mozhaeva I.V. *Korrekcija jendotelial'noj disfunkcii pri nikelеvoj intoksikacii ingibitorami ENOS i arginazy v jeksperimente.* Correction of endothelial dysfunction in nickel intoxication by inhibitors of expression of ENOS and arginase in experiment Modern Problems of Science and Education. – 2018. – N4. – P. 22. (in Russian)]
4. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии. Всемирная организация здравоохранения. [Rekomendacii VOZ po profilaktike i lecheniju prejeklampsii i jeklampsii. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia World Health Organization. – 2014. – P. 40. (in Russian)]
5. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. Преэклампсия: руководство. – Москва: GEOTAR-медиа. – 2010. – 576 с. [Suhih G.T., Murashko L.E., *Prejeklampsija: rukovodstvo.* Preeclampsia. – Moscow: GEOTAR-media. – 2010. – 576 p. (in Russian)]
6. Gureev V. V. New approaches of morfofunctional pharmacological correction of violations of cardiovascular system in experimental preeclampsia // Research Results in Pharmacology. – 2016. – V.2, N3. – P. 11-27.
7. Minh Cong Nguyen, Jong Taek Park, Yeong Gwan Jeon, Byeong Hwa Jeon, Kwang Lae Hoe, Young Myeong Kim, Hyun Kyo Lim, Sungwoo Ryoo Yonsei. Arginase inhibition restores peroxynitrite-induced endothelial dysfunction via L-Arginine-dependent endothelial nitric oxide synthase phosphorylation // Medical Journal. – 2016. – V.57, N6. – P. 1329-1338.
8. Stupakova E.G., Lazareva G.A., Gureev V.V. et al. L-NAME-induced Preeclampsia: correction of functional disorders of the hemostasis system with Resveratrol and Nicorandil // Research Results in Pharmacology. – 2019. – V.5, N2. – P. 1-12.

## Информация об авторах

Северинова Ольга Владимировна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: frendic@mail.ru

Локтева Татьяна Ивановна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: 1161778@bsu.edu.ru

Гуреев Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: gureev@bsu.edu.ru

УДК 615.322:615.451.232+616.36-002.1+577.15

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БЕРБЕРИНА И СИЛИМАРИНА В СОСТАВЕ САМОЭМУЛЬГИРУЮЩЕЙСЯ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ С ЦЕЛЬЮ ПОВЫШЕНИЯ ИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ**

© **Сутько И.П., Шляхтун А.Г., Титко О.В., Янкевич Н.В., Колодко А.В., Телегин П.Г., Зверинский И.В.**

*Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси, Беларусь, 230030, Гродно, бульвар Ленинского комсомола, 50*

*Резюме*

**Цель.** Разработка самоэмульгирующейся системы доставки с бербериним и силимариним с целью повышения их биодоступности при пероральном применении и оценка ее гепатопротекторной активности *in vivo* при токсическом гепатите, вызванном у крыс введением четыреххлористого углерода.

**Методика.** Исследовали растворимость берберина и силимарина в потенциальных компонентах самоэмульгирующейся системы, учитывая их токсичность, растворяющую способность, смешиваемость, самодиспергируемость. Выбирали комбинации компонентов системы с наименьшим количеством ПАВ, при котором происходило самоэмульгирование. Фармакокинетические параметры берберина и силимарина оценивали после их внутрижелудочного введения крысам в 0,5% крахмальном клейстере и в составе разработанной самоэмульгирующейся композиции. Сравнительный анализ гепатопротекторного действия силимарина и берберина в составе разработанной самоэмульгирующейся системы доставки и в свободном виде проводили на модели токсического гепатита у крыс, вызываемого введением внутривентриально 2 мл/кг массы тела 20%-го (по объему) раствора четыреххлористого углерода на растительном масле дважды в неделю в течение 4 недель.

**Результаты.** Внутривентриальное введение берберина в комбинации с силимариним увеличивало максимальную концентрацию берберина в сыворотке крови и значение площади под фармакокинетической кривой. Введение берберина и силимарина в составе разработанной самоэмульгирующейся композиции способствовало увеличению площади под фармакокинетической кривой и среднего времени удерживания как для силимарина, так и берберина. Установлена большая эффективность препаратов в составе самоэмульгирующейся композиции в стабилизации и уменьшении проницаемости клеточных мембран гепатоцитов, нормализации активности ферментов антиоксидантной системы, в том числе компонентов ее глутатионового звена.

**Заключение.** Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о повышении биодоступности берберина и силимарина при пероральном применении в составе разработанной самоэмульгирующейся композиции, представляющей собою смесь олеиновой кислоты, твин-80, полиэтиленгликоль-400.

*Ключевые слова:* берберин, силимарин, самоэмульгирующаяся система, токсический гепатит, крысы

**EXPERIMENTAL EVALUATION OF BERBERINE AND SILYMARIN EFFICIENCIES IN THE SELF-EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM FOR ENHANCING THEIR HEPATOPROTECTIVE ACTIVITIES UNDER TOXIC HEPATITIS**

**Sut'ko I.P., Shlyahtun A.G., Titko O.V., Yankevich N.V., Kolodko A.V., Telegin P.G., Zverinsky I.V.**

*Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus, 50, Lenin Komsomol Blvd., 230030, Grodno, Belarus*

### Abstract

**Objective.** Development of a self-emulsifying delivery system with berberine and silymarin in order to increase their bioavailability after oral administration and to evaluate its hepatoprotective activity in vivo under toxic hepatitis induced by carbon tetrachloride in rats.

**Methods.** The solubility of berberine and silymarin in potential components of the self-emulsifying system was investigated, taking into consideration their toxicity, dissolving ability, miscibility and self-dispersibility. The combinations of the components of the system with the smallest content of surfactant exhibiting the ability to self-emulsify were chosen. The pharmacokinetic parameters of berberine and silymarin were evaluated after their intragastric administration to rats in 0.5% starch and in the self-emulsifying composition. A comparative analysis of the hepatoprotective effect of silymarin and berberine in the self-emulsifying delivery system and in the free form was performed on rats with toxic hepatitis induced by i. p. infections of 2 ml/kg 20% (v/v) carbon tetrachloride suspended in vegetable oil twice a week for 4 weeks.

**Results.** The berberine peak plasma concentration and the total area under the plasma concentration-time curve were higher when berberine was administered with silymarin. The berberine and silymarin administration in the composition of the self-emulsifying system contributed to an increase in the area under the pharmacokinetic curve and the mean residence time for both silymarin and berberine. It was established that the administration of silymarin and berberine in the self-emulsifying system to a greater extent stabilized hepatocyte cellular membranes and reduced their permeability, normalized antioxidant enzyme activities, including the components of the glutathione antioxidant system.

**Conclusions.** Analysis of the obtained results allows to conclude that the berberine and silymarin oral bioavailability is increased after the use of self-emulsifying delivery composition, which is a mixture of oleic acid, tween-80, polyethylene glycol-400.

**Keywords:** berberine, silymarin, self-emulsifying system, toxic hepatitis, rats

### Введение

Среди препаратов с гепатопротекторным действием заметную долю составляют препараты на основе растительного сырья, что в значительной степени связано с широким спектром действия биологически активных веществ растений, доступностью их в ценовом отношении.

В настоящее время определенные гепатозащитные свойства установлены у берберина, изохинолинового алкалоида растений сем. *Berberidaceae*, *Papaveraceae*, *Ranunculaceae* и др., хорошо известного своей желчегонной, гиполипидемической и гипогликемической активностью [8, 12]. Показано гепатопротекторное действие берберина при ишемическом и реперфузионном повреждении печени [11], острой гепатотоксичности, вызванной доксорубицином [13] и ацетаминофеном [10]. Экспериментально установлена способность берберина восстанавливать проницаемость цитоплазматической мембраны гепатоцитов и восстанавливать каталитическую активность микросомальных флавин-содержащих монооксигеназ печени при холестазах [1], а также восстанавливать активности как цитохром Р450-зависимых монооксигеназ, так и флавин-содержащих монооксигеназ печени крыс после 70% гепатэктомии [2].

Однако, несмотря на широкий спектр биологической активности и низкую токсичность, применение берберина ограничивается его относительно низкой биодоступностью при пероральном применении [9, 12] из-за плохой растворимости в воде и, как следствие, неполной абсорбции в кишечнике. Кроме того, берберин является субстратом эффлюкс-насоса гликопротеина-Р, что также лимитирует всасывание берберина в желудочно-кишечном тракте [9]. На данный момент известные ингибиторы гликопротеина-Р, применение которых могло бы повысить биодоступность лекарственных веществ (ЛВ), не применяются в клинической практике из-за развития нежелательных побочных реакций. Ингибирующее действие на гликопротеин-Р установлено для силимарина [14], экстракта плодов и семян расторопши пятнистой (*Silybum marianum* L. Gaertn.). Поэтому совместное применение силимарина и берберина должно способствовать повышению биологической доступности последнего.

Кроме того, силимарин, хорошо известен своими гепатопротекторными свойствами, которые обусловлены его антиоксидантной активностью, способностью стимулировать синтез белка и фосфолипидов в поврежденных клетках, влиять на детоксикационные процессы в печени путем ингибирования цитохромов Р450 [7]. Однако недостатком препаратов на основе силимарина, как и

других препаратов растительного происхождения, является низкая эффективность, обусловленная низкой биодоступностью.

В настоящее время разработаны и используются различные пути повышения биологической доступности ЛВ. Среди них особое место занимают так называемые самоэмульгирующиеся системы доставки (СЭС). СЭС определяют как изотропные смеси липидной фазы (масло), одного или нескольких поверхностно активных веществ (ПАВ) и дополнительного растворителя, которые спонтанно эмульгируются в водной среде, в том числе и в среде желудочно-кишечного тракта, с образованием эмульсии или микроэмульсии типа «масло-в-воде» при слабом перемешивании.

Целью работы стала разработка СЭС доставки с берберинном и силимарином с целью повышения их биодоступности при пероральном применении и оценка ее гепатопротекторной активности *in vivo* при токсическом гепатите, вызванном у крыс введением четыреххлористого углерода.

## Методика

Силимарин получали спиртовой экстракцией из семян расторопши пятнистой. Для разработки СЭС с берберинном и силимарином проводили скрининг ее потенциальных компонентов, учитывая их токсичность, опыт использования, растворяющую способность, смешиваемость, самодиспергируемость. Исследовали растворимость берберина и силимарина в различных потенциальных компонентах СЭС. На основании фазовых диаграмм выбрали комбинации компонентов СЭС с наименьшим количеством ПАВ, при котором происходило самоэмульгирование. Полученная в результате СЭС представляла собой смесь олеиновой кислоты, твин-80, полиэтиленгликоль-400 и берберина и силимарина.

Экспериментальные исследования проведены на взрослых крысах-самцах линии Wistar с массой тела на момент включения в исследование 200-220 г, содержащихся в стандартных условиях вивария Института биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси при свободном доступе к воде и пище. Все эксперименты выполнялись в соответствии с этическими нормами обращения с животными, согласно рекомендациям «Всемирного общества защиты животных» и «Европейской конвенции по защите экспериментальных животных».

Исследование фармакокинетики берберина и силимарина в свободном виде и в составе полученной СЭС было проведено на 40 крысах, разделенных на 4 равные группы. Животным внутрижелудочно (в/ж) вводили силимарин (50 мг/кг), берберин (40 мг/кг) в 0,5% крахмальном клейстере, комбинацию силимарина (50 мг/кг) и берберина (40 мг/кг) в 0,5% крахмальном клейстере, либо комбинацию силимарина (50 мг/кг) и берберина (40 мг/кг) в составе СЭС. Через 30, 60, 120, 180 и 240 мин. у животных отбирали образцы крови из надреза кончика хвоста. В крови определяли концентрации силимарина (по силибинину) и берберина.

Анализ количественного содержания берберина и силимарина проводили методами высокоэффективной жидкостной хроматографии. Определение концентраций берберина и силимарина проводили отдельно для каждого соединения, поскольку пока не решен вопрос их определения в одной пробе из-за необходимости использования в этих анализах различных методов пробоподготовки, принципов разделения и способов детектирования. В настоящей работе использованы следующие модификации методов: для определения силимарина – колонка Zorbax SB-C18 (3,6×150,5 μm), изократическое элюирование смесью ацетонитрил – 0,1% уксусная кислота 70:30, 1 мл/мин, УФ-детектированием на 280 нм, время выхода пика – 5,82 мин.; для определения берберина – колонка Zorbax SB-C18 (3,6x150, 5 μm), изократическое элюирование смесью ацетонитрил-метанол-20 mM фосфат натрия (pH 4,0) 45:45:10, 0,5 мл/мин, УФ-детектированием на 346 нм, время выхода пика – 7,58 мин.

Для определения берберина к образцу плазмы крови добавляли раствор внутреннего стандарта, канадина, до итоговой концентрации 250 нг/мл. Берберин экстрагировали из плазмы крови крыс диэтиловым эфиром (1:10). После центрифугирования в течение 15 мин. при 5000 g слой органической фазы высушивали досуха в токе азота, сухой остаток растворяли в 100 мкл мобильной фазы и использовали для анализа. Для определения силибинина к образцу плазмы крови добавляли раствор внутреннего стандарта апигенина до итоговой концентрации 250 нг/мл. Проводили депротеинизацию плазмы крови холодным метанолом (1:5). После центрифугирования в течение 15 мин. при 5000 g белковый осадок отбрасывали, супернатант использовали для анализа.

Полученные данные использовали для расчета интегральных параметров фармакокинетики: площадь под кривой «концентрация-время» (AUC), среднее время удерживания (MRT), общего

плазменного клиренса ( $CL/F$ ), максимальной концентрации ( $C_{max}$ ), времени достижения  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ). Вычисления проводили с помощью программного комплекса WinSAAM.

Сравнительный анализ гепатопротекторного действия силимарина и берберина в составе разработанной СЭС доставки и в свободном виде при токсическом гепатите был проведен на 40 крысах, разделенных на 4 равные группы. Токсический гепатит у крыс вызывали введением внутрибрюшинно 2 мл/кг массы тела 20%-го (по объему) раствора четыреххлористого углерода ( $CCl_4$ ) на растительном масле дважды в неделю в течение 4 нед. Ежедневно на протяжении всего эксперимента животным вводили в/ж 0,5% крахмальный клейстер, либо комбинацию силимарина (50 мг/кг) и берберина (40 мг/кг) в форме суспензии на 0,5% крахмальном клейстере, либо комбинацию силимарина (50 мг/кг) и берберина (40 мг/кг) в составе разработанной СЭС. Контролем служили животные, получавшие в это же время в/ж эквивалентные количества 0,5% крахмального клейстера. Через сутки после последнего введения препаратов животных декапитировали, брали образцы печени, собирали кровь и получали сыворотку, готовили гомогенаты печени.

О характере и степени выраженности поражения печени судили по активности в сыворотке крови аланин- и аспаратаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержанию триглицеридов, определение которых проводили с использованием соответствующих сертифицированных наборов реагентов.

Оценивали состояние антиоксидантной системы печени. Определяли содержание общих и свободных сульфгидрильных (SH-) групп [5], активность глутатионредуктазы (ГР) [6], глутатионпероксидазы (ГПО), глутатион-S-трансферазы (ГСТ) [5], каталазы [3] и супероксиддисмутазы (СОД) [4]. Величины показателей рассчитывали на 1 мг белка, определяемого по методу Лоури.

Для гистологических исследований образцы печени экспериментальных животных фиксировали по Бродскому и, после проводки в спиртах, заключали в парафин с последующим приготовлением гистологических препаратов.

Данные обработаны с помощью статистического пакета GraphPad Prism с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и теста множественного сравнения Tukey. Полученные результаты проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического ( $M$ ) и ошибки среднего арифметического ( $\pm m$ ). Различия между сравниваемыми величинами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительные фармакокинетические кривые для берберина и силибинина (основного компонента в составе силимарина) при их совместном введении в составе СЭС и в свободном виде представлены на рис. 1, 2.

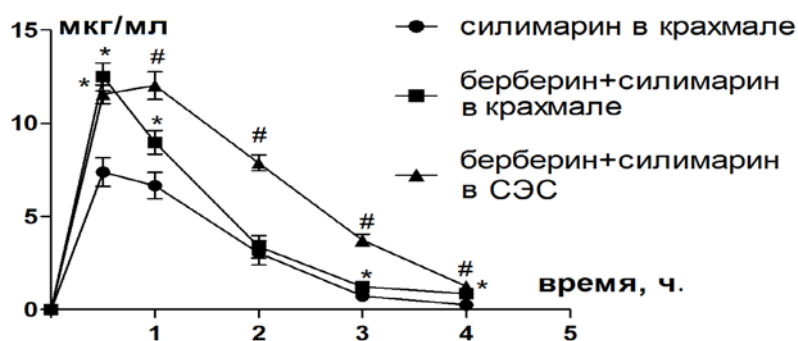


Рис. 1. Динамика концентрации берберина в крови крыс после однократного внутрижелудочного введения берберина в крахмальном клейстере, комбинации берберина и силимарина в крахмальном клейстере, комбинации берберина и силимарина в СЭС. \* – статистически значимые изменения в сравнении с животными, получавшими берберин (или силимарин) в крахмале; # – статистически значимые изменения в сравнении с животными, получавшими берберин и силимарин в крахмале

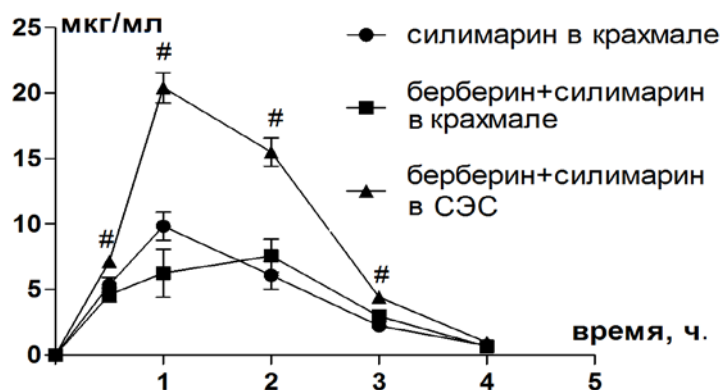


Рис. 2. Динамика концентрации силибинина в крови крыс после однократного внутрижелудочного введения силимарина в крахмальном клейстере, комбинации берберина и силимарина в крахмальном клейстере, комбинации берберина и силимарина в СЭС. \* – статистически значимые изменения в сравнении с животными, получавшими берберин (или силимарин) в крахмале; # – статистически значимые изменения в сравнении с животными, получавшими берберин и силимарин в крахмале

После введения берберина в комбинации с силимарином в крахмальном клейстере увеличивалась величина максимальной концентрации берберина, возрастало значение площади под фармакокинетической кривой, что, вероятно, является следствием ингибирующего эффекта флавоноидов расторопши пятнистой на Р-гликопротеин [19]. Данные результаты согласуются с результатами других исследований, демонстрирующих способность силимарина снижать функциональную активность Р-гликопротеина и возможность повышать биодоступность ЛВ-субстратов гликопротеина-Р при их совместном применении с силимарином [17, 19].

Кроме того, введение берберина и силимарина в составе разработанной СЭС способствовало увеличению площади под фармакокинетической кривой и среднего времени удерживания как для силимарина, так и берберина (табл. 1 и 2).

Таблица 1. Параметры фармакокинетики берберина после его введения в комбинации с силимарином и отдельно

Препараты	$T_{max}$ , мин.	$C_{max}$ , мкг/мл	AUC, мкг/мл·мин	MRT, мин.	CL/F, мг/кг/мкг/мл/мин
Берберин в крахмале	38,51±4,15	7,56±1,51	797,61±56,11	77,85±7,50	0,050±0,003
Берберин + силимарин в крахмале	42,91±5,15	12,54±3,21*	1183,57±109,8*	74,85±6,16	0,034±0,006
Берберин + силимарин в СЭС	49,66±3,31	12,62±2,17*	1775,29±106,4 <sup>#</sup>	104,91±5,11 <sup>#</sup>	0,023±0,003 <sup>#</sup>

Примечание. \* – статистически значимые изменения в сравнении с животными, получавшими берберин (или силимарин) в крахмале; # – статистически значимые изменения в сравнении с животными, получавшими берберин и силимарин в крахмале

Таким образом, полученные данные подтверждают увеличение биодоступности берберина при его применении в комбинации с силимарином, а также указывают на увеличение биодоступности берберина и силимарина в составе разработанной СЭС.

Проведен сравнительный анализ гепатопротекторного действия берберина и силимарина в свободном виде и в составе разработанной СЭС при токсическом гепатите. В качестве гепатотоксиканта использовали  $CCl_4$ , один из наиболее изученных и широко применяемых в экспериментальной токсикологии гепатотропных ядов с хорошо известными механизмами действия [16]. В печени крыс, подвергшихся интоксикации  $CCl_4$  в течение 4 нед., развивались признаки токсического гепатита, которые проявлялись очаговыми некрозами гепатоцитов со значительной диффузной и фокальной лимфоцитарной инфильтрацией. Отмечено наличие крупных вакуолей в гепатоцитах, приводящих к смещению ядра к периферии (рис. 3).



Таблица 2. Параметры фармакокинетики силибинина после его введения в комбинации с берберином и отдельно

Препараты	T <sub>max</sub> , мин.	C <sub>max</sub> , мкг/мл	AUC, мкг/мл·мин	MRT, мин.	CL/F, мг/кг/мкг/мл/мин
Силимарин в крахмале	56,97±5,15	8,28±2,64	1282,6±112,1	114,02±6,6	0,039±0,003
Берберин + силимарин в крахмале	69,52±3,89*	13,76±2,61*	1284,0±116,8	139,72±8,6*	0,038±0,005
Берберин + силимарин в СЭС	63,52±2,21*	16,13±3,20*	2788,98±145,9 <sup>#</sup>	127,26±7,6*	0,018±0,003 <sup>#</sup>

Примечание. \* – статистически значимые изменения в сравнении с животными, получавшими берберин (или силимарин) в крахмале; # – статистически значимые изменения в сравнении с животными, получавшими берберин и силимарин в крахмале

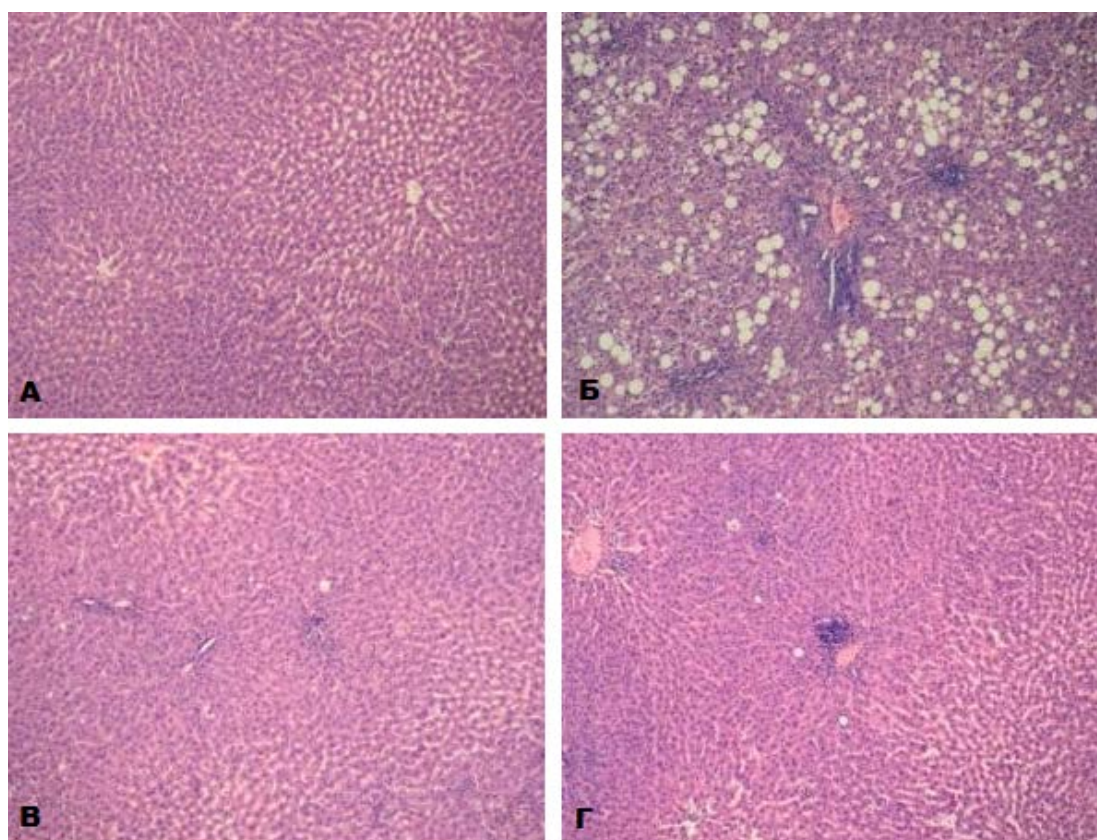


Рис. 3. Гистологическая картина печени у крыс с токсическим гепатитом на фоне введения силимарина и берберина в свободном виде и в составе СЭС (×100). А – Контроль, Б – ССl<sub>4</sub>, В – силимарин+берберин в крахмале + ССl<sub>4</sub>, Г – силимарин+берберин в СЭС + ССl<sub>4</sub>

Структурные изменения печени сопровождались значительными изменениями биохимических показателей крови: развивался цитолитический синдром, в результате чего в крови повышались активности АлАТ и АсАТ соответственно в 4,2 и 3,1 раза; увеличивалась активность ГГТП на 61%; содержание триглицеридов – на 26% относительно контрольных значений (табл. 3). В печени крыс наблюдали дефицит общих SH-групп (их содержание снижалось на 20% относительно контроля) с тенденцией к уменьшению свободной фракции SH-групп, которые, как известно, представлены в основном восстановленным глутатионом. Отмечен дисбаланс в работе ферментативного звена антиоксидантной системы печени: активность каталазы повышалась на 51%, активности СОД и ГР снижались соответственно на 35% и 41% по сравнению с контрольными значениями (табл. 4).

Таблица 3. Влияние силимарина и берберина в свободном виде и в составе СЭС на биохимические показатели в сыворотке крови крыс с токсическим гепатитом

Показатели	Экспериментальные группы			
	Контроль	CCl <sub>4</sub>	силимарин + берберин в крахмале + CCl <sub>4</sub>	силимарин + берберин в СЭС + CCl <sub>4</sub>
АлАТ, Ед/л	58,21±3,60	246,70±41,18*	217,80±31,89*	121,50±16,41 <sup>#</sup>
АсАТ, Ед/л	188,30±14,50	585,20±97,87*	367,50±66,43	270,80±40,71 <sup>#</sup>
ГГТП, Ед/л	9,92±0,89	15,95±1,83*	13,32±1,27	12,02±1,01
ЩФ, Ед/л	466,40±21,69	520,80±45,79	536,30±19,77	537,30±18,29
Триглицериды, ммоль/л	1,89±0,15	2,38±0,09*	1,92±0,08	1,70±0,10 <sup>#</sup>

Примечание. \* – статистически значимые изменения в сравнении с контрольной группой; # – статистически значимые изменения в сравнении с группой «CCl<sub>4</sub>»; & – статистически значимые изменения в сравнении с группой «силимарин + берберин в крахмале + CCl<sub>4</sub>»

Совместное введение берберина и силимарина в крахмальном клейстере способствовало снижению на 37% сывороточной активности АсАТ и на 30% активности каталазы в печени относительно экспериментальных животных без лечения.

Таблица 4. Влияние силимарина и берберина в свободном виде и в составе СЭС на содержание сульфгидрильных групп и активность некоторых ферментов антиоксидантной системы печени крыс с токсическим гепатитом

Показатели	Экспериментальные группы			
	Контроль	CCl <sub>4</sub>	силимарин + берберин в крахмале + CCl <sub>4</sub>	силимарин + берберин в СЭС + CCl <sub>4</sub>
SH-группы общие, нмоль/мг белка	23,82±0,90	19,08±0,59*	24,66±0,69 <sup>#</sup>	28,82±0,65 <sup>&amp;</sup>
SH-группы свободные, нмоль/мг белка	13,67±0,93	11,38±0,95	13,72±0,90	14,85±1,19
ГР, нмоль НАДФН /мин/мг белка	51,02±2,51	30,23±1,17*	33,09±1,32 <sup>*</sup>	44,41±2,45 <sup>#</sup>
ГСТ, нмоль ХДНБ/мин/мг белка	288,9±7,48	241,6±16,28	267,6±7,75	268,3±6,14
ГПО, мкмоль GSH/мин/мг белка	49,28±5,32	48,41±4,09	52,50±5,16	54,97±7,10
Каталаза, мкмоль H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> / мг белка	188,90±6,18	285,80±15,48*	200,50±7,53 <sup>#</sup>	182,30±10,10 <sup>#</sup>
СОД, Ед/мг белка	15,24±0,94	9,94±0,74*	10,09±0,85 <sup>*</sup>	12,37±1,07

Примечание. \* – статистически значимые изменения в сравнении с контрольной группой; # – статистически значимые изменения в сравнении с группой «CCl<sub>4</sub>»; & – статистически значимые изменения в сравнении с группой «силимарин + берберин в крахмале + CCl<sub>4</sub>»

Гепатопротекторное действие силимарина и берберина в составе разработанной СЭС доставки было более эффективным: активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови снижались соответственно на 51% и 54% относительно их значений в экспериментальной группе животных, не получавших препараты, и статистически достоверно не отличались от уровня контроля (табл. 3); в печени повышалось содержание сульфгидрильных групп по сравнению с величиной показателя у животных, получавших берберин и силимарин в крахмальном клейстере; нормализовывалась активность СОД (повышалась на 24% относительно животных, не получавших лечения) и ГР (увеличивалась на 47% по сравнению с ее уровнем у крыс без лечения) (табл. 4).

Выявленные изменения биохимических показателей, характеризующие функциональное состояние печени при субхронической интоксикации CCl<sub>4</sub>, были подтверждены данными гистологического исследования ткани печени крыс (рис.). Введение силимарина и берберина в свободном виде на фоне интоксикации крыс CCl<sub>4</sub> способствовало уменьшению количества некрозов в ткани печени, однако диффузная и фокальная лимфоцитарная инфильтрация также



отмечалась у 100% животных группы. Введение силимарина и берберина в составе разработанной СЭС приводило к более выраженной нормализации гистологической картины печени по сравнению с группой животных, получавших комбинацию силимарина и берберина в свободном виде. Так, отмечено снижение степени вакуолизации цитоплазмы гепатоцитов и уменьшение числа очагов некроза и лимфоцитарной инфильтрации.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о большей гепатопротекторной активности берберина и силимарина в составе разработанной СЭС в сравнении с их действием в свободном виде, что связано с повышением биологической доступности препаратов в составе СЭС за счет повышения их растворимости и улучшения абсорбции в кишечнике [9, 13]. Кроме того, включение силимарина в капли масла в СЭС уменьшает степень его прямого контакта со слизистой ЖКТ и тем самым позволяет снизить риск побочных эффектов со стороны ЖКТ, которые встречаются с частотой 2-10% [8].

## Выводы

1. Самозмульгирующая система, представляющая собою смесь олеиновой кислоты, твин-80, полиэтиленгликоль-400, повышает биодоступность берберина и силимарина при пероральном применении.
2. Применение самозмульгирующей системы с бербериним и силимарином на фоне токсического поражения печени тетрахлорметаном сопровождается более выраженной, чем под влиянием берберина и силимарина в свободном виде, стабилизацией и уменьшением проницаемости клеточных мембран гепатоцитов, нормализацией активности ферментов антиоксидантной системы, в том числе компонентов ее глутатионового звена.

## Литература (references)

1. Зверинский И.В., Мельниченко Н.Г., Поплавский В.А. и др. Влияние берберина на функциональное состояние печени крыс после перевязки общего желчного протока // Биомедицинская химия. – 2013. – Т.59, №1. – С. 90-96. [Zverinskij I.V., Mel'nichenko N.G., Poplavskij V.A. i dr. *Biomedicinskaja Himija*. Biomedical Chemistry. – 2013. – V.59, N1. – P. 90-96. (in Russian)]
2. Зверинский И.В., Зверинская Н.Г., Сутько И.П. и др. Влияние берберина на восстановление активности ферментов биотрансформации ксенобиотиков печени крыс после частичной гепатэктомии // Биомедицинская химия. – 2015. – Т.61, №3. – С. 381-383. [Zverinskij I.V., Zverinskaja N.G., Sutsko I.P. i dr. *Biomedicinskaja Himija*. Biomedical Chemistry. – 2015. – V.61, N3. – P. 381-383. (in Russian)]
3. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С. 16-19. [Koroljuk M.A., Ivanova L.I., Majorova I.G., Tokarev V.E. *Laboratornoe delo*. Laboratory work. – 1988. – N1. – P. 16-19 (in Russian)].
4. Сирота Т.В. Использование нитросинего тетразолия в реакции автоокисления адреналина для определения активности супероксиддисмутазы // Биомедицинская химия. – 2013. – Т.59, №4. – С. 399-410. [Sirota T.V. *Biomedicinskaja Himija*. Biomedical Chemistry. – 2013. – V.59, N4. – P. 399-410. (in Russian)]
5. Барковский Е.В., Бокуть С.Б., Бородинский А.Н. и др. Современные проблемы биохимии. Методы исследования / Под ред. А.А. Чиркина. – Минск: Вышэйшая школа, 2013. – 491 с. [Barkovskij E.V., Bokut' S.B., Borodinskij A.N. i dr. *Sovremennye problemy biohimii. Metody issledovaniya / Pod red. A.A. Chirkina*. Modern problems of biochemistry. Research methods. – Minsk: Higher School, 2013. – 491 p. (in Russian)]
6. Carlberg I., Mannervick B. Glutathione reductase // *Methods in Enzymology*. – 1985. – V.113. – P. 484-490.
7. Federico A., Dallio M., Loguercio C. Silymarin/silybin and chronic liver disease: a marriage of many years // *Molecules*. – 2017. – V.22, N2. – P. 191-217.
8. Imenshahidi M., Hosseinzadeh H. Berberine and barberry (*Berberis vulgaris*): A clinical review // *Phytotherapy Research*. – 2019. – V.33, N3. – P. 504-523.
9. Liu C.S., Zheng Y.R., Zhang Y.F., Long X.Y. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability // *Fitoterapia*. – 2016. – V.109. – P. 274-282.
10. Mehrzadi S., Fatemi I., Esmaeilzadeh M. et al. Hepatoprotective effect of berberine against methotrexate induced liver toxicity in rats // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2018. – V.97. – P. 233-239.
11. Sheng M., Zhou Y., Yu W. et al. Protective effect of berberine pretreatment in hepatic ischemia/reperfusion injury of rat // *Transplantation Proceedings*. – 2015. – V.47, N2. – P. 275-282.

12. Wang K., Feng X., Chai L. et al. The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects // Drug Metabolism Reviews. – 2017. – V.49, N2. – P.139-157.
13. Zhao X., Zhang J., Tong N. et al. Protective effects of berberine on doxorubicin-induced hepatotoxicity in mice // Biological & Pharmaceutical Bulletin. – 2012. – V.35, N5. – P. 796-800.
14. Zhou S., Lim L.Y., Chowbay B. Herbal modulation of P-glycoprotein // Drug Metabolism Reviews. – 2004. – V.36, N1. – P. 57-104.

### **Информация об авторах**

*Сутько Ирина Петровна* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отраслевой лаборатории биологически активных веществ ГП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси». E-mail: irina\_sutsko@list.ru

*Шляхтун Алексей Генрихович* – заведующий отраслевой лабораторией биологически активных веществ ГП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси». E-mail: a.shlyahntun@gmail.com

*Титко Оксана Викторовна* – младший научный сотрудник отдела витаминологии и нутрицевтики ГП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси». E-mail: o.titko@mail.ru

*Янкевич Надежда Викторовна* – научный сотрудник отраслевой лаборатории биологически активных веществ ГП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси». E-mail: aurgika83@tut.by

*Колодко Анастасия Васильевна* – младший научный сотрудник отдела проблем регуляции метаболизма ГП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси». E-mail: asKamatyulkoz@mail.ru

*Телегин Павел Геннадьевич* – младший научный сотрудник отраслевой лаборатории биологически активных веществ ГП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси». E-mail: telegin@tut.by

*Зверинский Игорь Владимирович* – кандидат биологических наук, заведующий отделом биотехнологии природных биологически активных соединений ГП «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси». E-mail: zverinsky@tut.by

УДК 591.463.2:[577.114/.115:579.842.21]:599.323.4

**УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЕМЕННИКАХ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА *SERRATIA MARCESCENS* 3-и СУТКИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ**  
**© Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю., Хильманович Е.Н.**

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

*Резюме*

**Цель.** Изучение и анализ ультраструктурных изменений в семенниках крыс на 3-и сут. после воздействия бактериального липополисахарида *Serratia marcescens*.

**Методика.** Самцам опытных крыс вводили ЛПС *S. marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы внутрибрюшинно, однократно. Часть семенника фиксировали в 1% растворе четырехокси осмия на 0,1 М буфере Миллонига, рН 7,4, при 4°C в течение 2 ч., образцы заливали в аралдит, готовили полутонкие срезы (400 нм) и окрашивали метиленовым синим для электронно-микроскопического исследования. Электронно-микроскопические препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония) при увеличениях 5 000-20 000 при ускоряющем напряжении 80 кВт. Для получения снимков использовался комплекс из цифровой камеры Olympus Mega View III (Olympus Soft Imaging Solutions, Германия).

**Результаты.** В результате исследования установлено, что на 3-и сут. после воздействия ЛПС *S. marcescens* в семенниках самцов крыс происходит развитие ряда ультраструктурных изменений. Наблюдается отечность межканальцевой стромы и расширение в ней гемокапилляров, а также изменения ультраструктуры интерстициальных эндокриноцитов. В извитых семенных канальцах семенников отмечается отечность базальной мембраны и изменения ультраструктуры клеток эпителио-сперматогенного слоя. В сустентоцитах практически отсутствуют складки плазмолеммы, ядра клеток уменьшаются в размерах, отличаются полиморфизмом. Ядерная оболочка и цитоплазма обладает более высокой электронной плотностью, чем в контроле. В цитоплазме регистрируются многочисленные, местами сливающиеся участки скопления фаголизосом, комплекс Гольджи гипертрофирован, митохондрии полиморфны с разной степенью фрагментации и редукции крист и просветленным митохондриальным матриксом. В сперматогониях наблюдается активация ядерного аппарата, повреждение митохондрий и умеренная гиперплазия лизосомального аппарата. В цитоплазме первичных сперматоцитов – гипертрофия митохондрий и смещение их к плазмолемме, появление многочисленных фаголизосом. Вторичные серматоциты отличаются округлыми ядрами, гранулы хроматина в котором распределены неравномерно, ядрышки со слабовыраженной электронной плотностью. Митохондрии в цитоплазме встречаются редко, смещены к цитолемме, с единичными кристами, при этом цитолемма имеет многочисленные поры. Сперматиды уменьшены в размерах и бедны органеллами. Среди них встречаются клетки с признаками дегенерации как со стороны ядра, так и со стороны цитоплазмы и органелл. Наблюдается появление широких вакуолеподобных пространств как между сустентоцитами так, и между клетками сперматогенного эпителия, часто достигающих значительных размеров.

**Заключение.** Сделан вывод, что однократное внутрибрюшинное введение бактериального ЛПС *S. marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы самцам крыс на 3-и сут. после воздействия вызывает развитие разнообразных ультраструктурных изменений в семенниках крыс: отечность межканальцевой стромы и расширение в ней гемокапилляров; отечность базальной мембраны извитых семенных канальцев семенников, изменения ультраструктуры клеток межканальцевого интерстиция (интерстициальных эндокриноцитов) и эпителио-сперматогенного слоя (сустентоцитов, сперматогоний, сперматоцитов, сперматид). Вышеуказанные ультраструктурные изменения в семенниках крыс, вызванные введением ЛПС *S. marcescens*, могут привести к замедлению процессов пролиферации и дифференцировки клеток сперматогенного эпителия, нарушению их функций, и, в конечном итоге, к нарушению функции органа в целом.

**Ключевые слова:** липополисахариды, семенник, сперматогенез, крысы

ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF THE RATS TESTES ON ADMINISTRATION OF LIPOPOLYSACCHARIDE *SERRATIA MARCESCENS* ON THE 3rd DAY AFTER EXPOSURE  
Poplavskaja E.A., Poplavskij D.Ju., Hilmanovich E.N.

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

### Abstract

**Objective.** To study and analyse the ultrastructural changes in the testes of rats on the 3rd day after the administration of bacterial lipopolysaccharide *Serratia marcescens*.

**Methods.** Male rats were injected LPS of *S. marcescens* at a dose of 50 mg/kg intraperitoneally, once. Part of the testis was fixed in a 1% solution of osmium tetroxide at 0.1 m Millonig Buffer, pH 7.4, at 40°C for 2 hours, the samples were poured into Araldite, semi-thin sections (400 nm), prepared and stained with methylene blue for electron microscopic examination. Electron microscopic preparations were studied in an electron microscope JEM-1011 (JEOL, Japan) at increases of 5 000-20 000 at an accelerating voltage of 80 kW. To capture images used a series of digital camera Olympus Mega View III (Olympus Soft Imaging Solutions, Germany).

**Results.** As a result of the study, it was established that on the 3rd day after exposure to LPS *S. marcescens* in the testes of male rats a number of ultrastructural changes including swelling of the interstitial stroma and an increase in the diameter of hemocapillaries of the interstitial stroma and an increase in the diameter of hemocapillaries, as well as changes in the ultrastructure of interstitial endocrinocytes develop. In the convoluted seminiferous tubules of the testes, swelling of the basal membrane and changes in the ultrastructure of the epithelial-spermatogenic layer cells are observed. In the sustentocytes no plasmolemma pleats are present; the nuclei of the cells decrease in size and are characterised by polymorphism. The nuclear envelope and cytoplasm have a higher electron density than in the control. In the cytoplasm numerous, sometimes confluent areas of accumulation of phagolysosome, the hypertrophic Golgi complex, polymorphic mitochondria with varying degrees of fragmentation and reduction of the crist and enlightened mitochondrial matrix are registered. In spermatogonia, the activation of the nuclear apparatus, damage to the mitochondria and moderate hyperplasia of the lysosomal apparatus are observed. In the cytoplasm of primary spermatocytes – mitochondrial hypertrophy and their displacement to plasmolemma, the appearance of numerous phagolysosomes are revealed. Secondary spermatocytes are characterized by round nuclei, chromatin granules which are unevenly distributed, and nucleoli, with poorly-defined electron density. Mitochondria in the cytoplasm are rare, shifted to the cytolemma, with single cysts, while the cytolemma has numerous pores. Spermatids are reduced in size and are poor in organelles. Among them there are cells with signs of degeneration both from the nucleus and from the cytoplasm and organelles. The appearance of wide vacuum-like spaces both between the sustentocytes and between the cells of the spermatogenic epithelium, often reaching significant sizes, are observed.

**Conclusion.** It is concluded that a single intraperitoneal injection of bacterial LPS of *S. marcescens* at a dose of 50 mcg/kg to male rats on the 3<sup>rd</sup> day after exposure causes the development of a variety of ultrastructural changes in the testes of rats: swelling of the interstitial stroma and an increase in the diameter of hemocapillaries; swelling of the basal membrane of convoluted seminiferous tubules of the testes, changes of the ultrastructure of cells interstitium (interstitial endocrinocytes) and epithelio-spermatogenic layer (sustentocytes, spermatogonia, spermatocytes, spermatids). The above-mentioned ultrastructural changes in the testes of rats, caused by the introduction of LPSS *marcescens*, can lead to a slowdown in the proliferation and differentiation of spermatogenic epithelial cells, disruption of their functions, and ultimately to a violation of the function of the organ as a whole.

**Keywords:** lipopolysaccharide, testis, spermatogenesis, rats

### Введение

Взросший в последнее время интерес к мужской репродуктивной функции вызван появлением большого количества сообщений об увеличении случаев заболеваний мужской половой системы, о снижении количественных и качественных характеристик спермы, а также о значении мужской патологии в формировании бесплодия в браке. Демографические показатели во многих странах мира свидетельствуют об увеличении числа мужчин с нарушенной фертильностью, составляющей в среднем 30-50% от всех причин бесплодия браков [1, 3, 11].

Мужское бесплодие – это состояние, которое является следствием ряда заболеваний и патологических воздействий на репродуктивную систему мужчины [3]. В настоящее время прослеживается отчетливая тенденция к снижению активности сперматогенной функции у мужчин, которая в конце XX - начале XXI в. отмечена во всем мире. Это отражает возрастающее воздействие на организм человека вредных экологических, производственных, бытовых и ряда других факторов [5]. Причины этого состояния и структура до сих пор излагаются нечётко и противоречиво, несмотря на уже изученный внушительный перечень факторов, нарушающих сперматогенез. К сожалению, нередко ситуации, когда идентифицировать конкретный специфический этиологический фактор нарушения фертильности не удается. Причина изменений

параметров эякулята с изменением количества, подвижности и морфологии сперматозоидов в большинстве случаев остается неизвестной ввиду полиэтиологической природы заболевания и многофакторности патогенетических механизмов его развития. Актуальность изучения специфичности действия различных неблагоприятных факторов на сперматогенез продиктована и тем, что до сих пор нет четких разграничений между степенью угнетения сперматогенеза под влиянием какого-либо фактора. Более того, нет единой модели угнетения мужской репродуктивной функции, объясняющей включение различных составляющих репродуктивного аппарата в зависимости от направленности и силы действия неблагоприятного фактора. [6]. Несмотря на многочисленные научные исследования последних лет, которые позволили нам погрузиться в проблему настолько глубоко, что мы стали говорить о качестве ДНК сперматозоидов, различных эпигенетических механизмах регуляции сперматогенеза, а также о других возможных факторах, которые могут оказывать влияние на данный процесс, мы все еще далеки от понимания истинных причин мужского бесплодия в каждом конкретном случае [2, 12].

Сперматогенез является одним из наиболее динамичных процессов в организме, что делает его крайне чувствительным к действию повреждающих агентов, в том числе, и липополисахаридов грамотрицательных микроорганизмов [9]. Бактериальные липополисахариды (ЛПС) – это постоянный структурный компонент клеточных мембран грамотрицательных бактерий, интерес к которым обусловлен не только их уникальной структурой и весьма широким разнообразием вызываемых эффектов, но и тем, что организм человека постоянно контактирует с достаточно большим количеством этого токсина, обеспечивая поддержание гомеостаза, адаптацию организма к стрессовым воздействиям, способствуя предотвращению проникновения потенциально патогенной флоры в кровоток, стимулируя иммунитет и неспецифическую резистентность организма, при этом, обладая выраженным токсическим эффектом [4, 7]. Однако практически не изучено влияние бактериальных липополисахаридов на ультраструктуру семенников.

Учитывая вышеизложенное, целью исследования явилось изучение ультраструктурных изменений в семенниках крыс в ранние сроки после воздействия бактериального липополисахарида (*Serratia marcescens* (*S. marcescens*)).

## Методика

Объектом исследования являлись половозрелые самцы беспородных белых крыс. Агентом воздействия – бактериальный липополисахарид *S. marcescens*, производства фирмы «Sigma», США.

В эксперименте было использовано 12 самцов беспородных белых крыс. Масса самцов составляла  $230 \pm 30$  г. Все животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, на одинаковом пищевом рационе в соответствии с нормами содержания лабораторных животных, 12/12-часовом ритме освещения и темноты с соблюдением требований, изложенных в Хельсинской декларации о гуманном обращении с животными. Все этапы исследования проводились с разрешения комиссии по биомедицинской этике учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Из самцов были сформированы одна опытная и одна контрольная группы. Самцам опытной группы вводили ЛПС *S. marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы внутривентриально однократно. В качестве контроля использовались интактные животные. Самцов экспериментальных групп на 3-и сутки после воздействия ЛПС усыпляли парами эфира с последующей декапитацией. Животных вскрывали и выделяли семенники. Часть семенника фиксировали в 1% растворе четырехоксида осмия на 0,1 М буфере Миллонига, pH 7,4, при 4°C в течение 2 ч. [14], образцы заливали в аралдит, готовили полутонкие срезы (400 нм) и окрашивали метиленовым синим для электронно-микроскопического исследования. Электронно-микроскопические препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония) при увеличениях 5 000-20 000 при ускоряющем напряжении 80 кВт. Для получения снимков использовался комплекс из цифровой камеры Olympus Mega View III (Olympus Soft Imaging Solutions, Германия).

## Результаты исследования

Результаты электронно-микроскопического исследования воздействия ЛПС *S. marcescens* показали, что на 3-и сут. после введения наблюдаются более выраженные деструктивные

изменения, чем в контроле. Отмечается отечность межканальцевой стромы и расширение кровеносных капилляров (рис. 1).

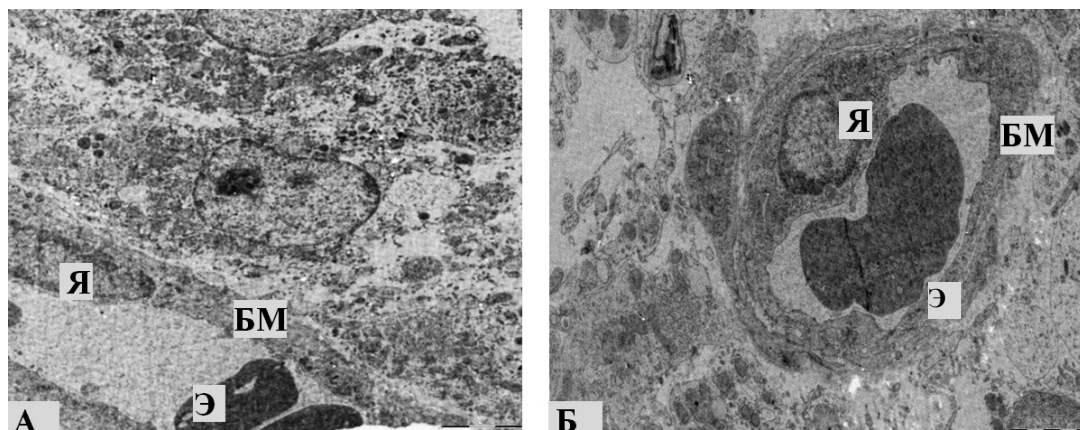


Рис. 1. Кровеносный капилляр семенника контрольной группы (А) и на 3-и сутки после воздействия ЛПС *S. marcescens* (Б). Отёк межканальцевой стромы и расширение кровеносного капилляра. Базальная мембрана эндотелиоцита (БМ), ядро эндотелиоцита (Я), эритроциты в просвете капилляра (Э). Масштабный отрезок равен 5 мкм. Электронограмма. Ув. 6000

Интерстициальные эндокриноциты опытных животных отличаются от контрольных данного срока исследования: клетки располагаются группами или поодиночке, расположение ядер в них – эксцентрично, ядрышки невысокой электронной плотности. Нередко наблюдается смещение ядрышек к ядерной оболочке, а также конденсация субъединиц рибосом вблизи внутренней ядерной мембраны в виде различных по форме и величине конгломератов. Плазмолемма приобретает неровные контуры и отличается невысокой электронной плотностью. Цитоплазма становится более электронноплотной. В ней присутствует большое количество митохондрий различной формы и размеров с единичными, неупорядоченно расположенными, кристами.

У животных опытной группы отмечается отечность базальной мембраны извитых семенных канальцев. Обнаруживаются изменения структуры sustentоцитов: плазмолемма приобретает гладкую форму, ядра клеток уменьшаются в размерах либо не обнаруживаются (рис. 2). Присутствуют участки скопления фаголизосом.

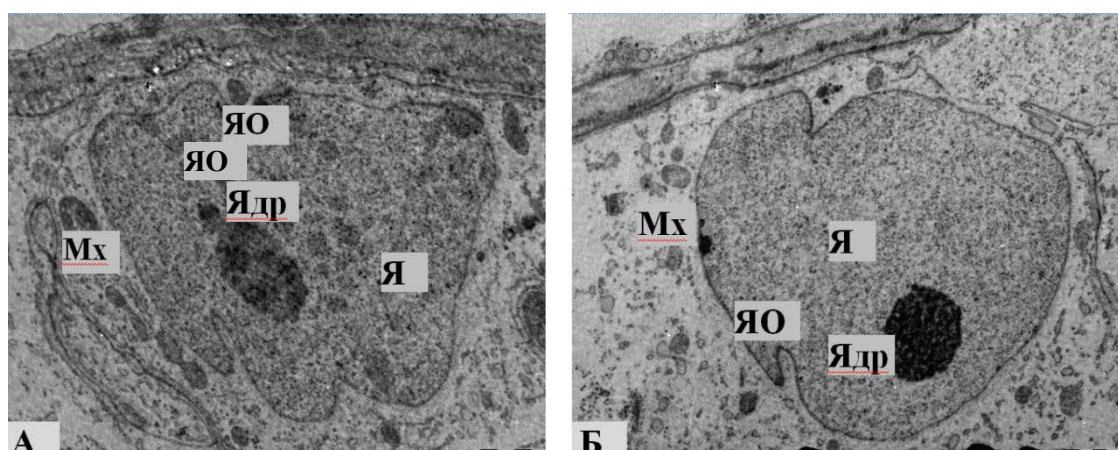


Рис. 2. Сустентоциты извитого семенного канальца семенника контрольной крысы (А) и на 3-и сутки после воздействия ЛПС *S. marcescens* (Б). Ядро (Я), ядрышко (Ядр), ядерная оболочка (ЯО), митохондрии (Мх). Масштабный отрезок равен 1 мкм. Электронограмма. Ув. 10000



Наблюдается появление широких вакуолеподобных пространств как между клетками сперматогенного эпителия, так и между поддерживающими клетками, часто достигающих значительных размеров (рис. 3). Обнаруживается гипертрофированный комплекс Гольджи.

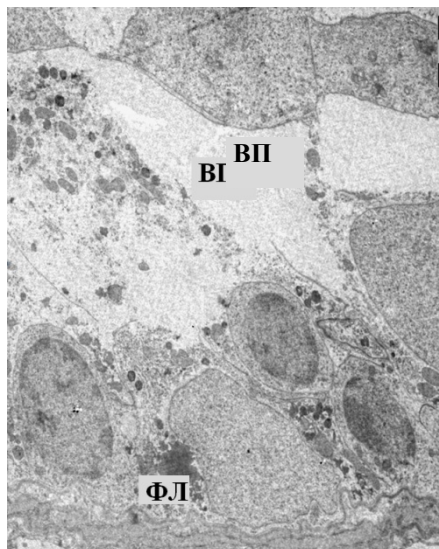


Рис. 3. Вакуолеподобные пространства между клетками эпителио-сперматогенного слоя извитого семенного канала семенника крысы на 3-и сут. после воздействия ЛПС *S. marcescens*. Отечность межклеточного пространства. Вакуолеподобные пространства (ВП), фаголизосомы (ФЛ), базальная мембрана (БМ), ядро sustentоцита (Я), ядерная оболочка (ЯО). Масштабный отрезок равен 2 мкм. Электронограмма. Ув. 6000

При воздействии ЛПС *S. marcescens* в цитоплазме sustentоцитов обнаруживаются электронноплотные скопления фаголизосом, которые, сливаясь, образуют огромные участки, что свидетельствует о гибели клеток. (рис. 4).

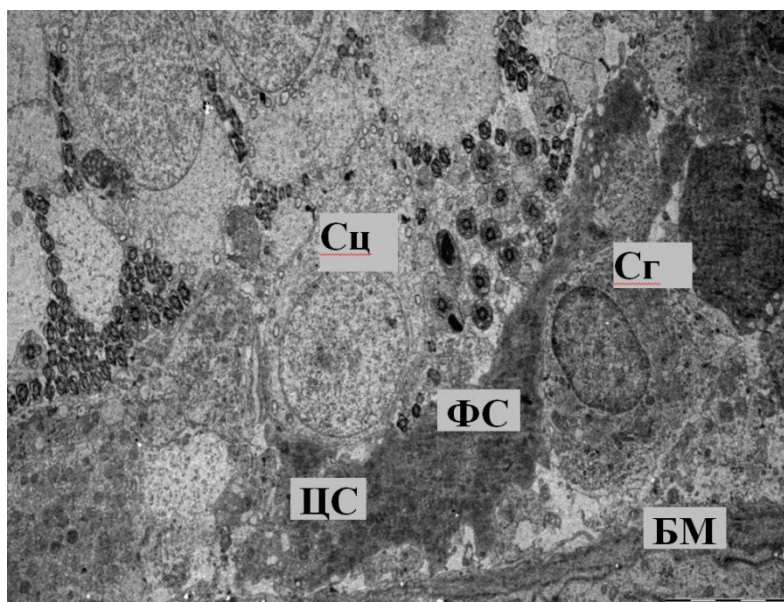


Рис. 4. Гибель sustentоцитов извитого семенного канала семенника крысы на 3-и сут. после воздействия ЛПС *S. marcescens*. Сперматогония (Сг), сперматоцит (Сц), базальная мембрана (БМ), цитоплазма sustentоцита (ЦС), фаголизосомы (ФС). Масштабный отрезок равен 2 мкм. Электронограмма. Ув. 6000

В извитых семенных канальцах животных опытных групп, по сравнению с контрольными, преобладают сперматогонии типа А, отличающиеся электронноплотным ядром крупноглыбчатым хроматином, имеющим различную локализацию. Ядрышки в ядре располагаются эксцентрично, с выраженным гранулярным компонентом. Цитоплазма сперматогоний типа А бедна органеллами, но встречаются рибосомы свободных форм. В некоторых – встречаются лизосомы, имеющие различную локализацию, а также незначительное количество митохондрий с разной степенью фрагментации и редукции крист и просветленным митохондриальным матриксом.

Первичные сперматоциты встречаются реже, чем в контроле, имеют овальную форму и располагаются на различном расстоянии друг от друга. Цитоплазма отличается слабой электронной плотностью с небольшим количеством органелл. Иногда встречается комплекс Гольджи, мембраны которого обладают более высокой электронной плотностью. Первичные сперматоциты имеют округлые, крупные ядра с неравномерно распределенным в кариоплазме крупноглыбчатым хроматином. Гладкая эндоплазматическая сеть умеренно или слабо развита. Встречаются полисомы и свободные рибосомы, среди которых встречаются чаще вторичные и третичные формы. Митохондрии имеют единичные кристы. Местами встречаются митохондрии увеличенной формы, но как правило, с единичными кристами и явлениями просветленного матрикса. Межклеточные пространства между клетками расширены.

Количество вторичных сперматоцитов в канальцах визуально ниже, чем в контроле. Ядра клеток округлые, гранулы хроматина в ядре распределены неравномерно в виде менее электронноплотных гранулярных нитей. Ядрышки со слабо выраженной электронной плотностью. Митохондрии встречаются редко, смещены к цитолемме, с единичными кристами. Цитолемма имеет многочисленные поры. Наблюдается формирование акросомального чехлика, образование которого идет медленнее, чем в контроле.

Сперматиды отличаются меньшими размерами и смещенным на периферию ядром. Рядом с ядром хорошо развит комплекс Гольджи с вакуольными и межвезикулярными образованиями и цистернами. Митохондрии имеют в основном периферическое расположение с неупорядоченно расположенными в цитоплазме кристами. Клетки бедны органеллами. Встречаются сперматиды с наличием признаков дегенерации как со стороны ядра, так и со стороны цитоплазмы и органелл (рис. 5).

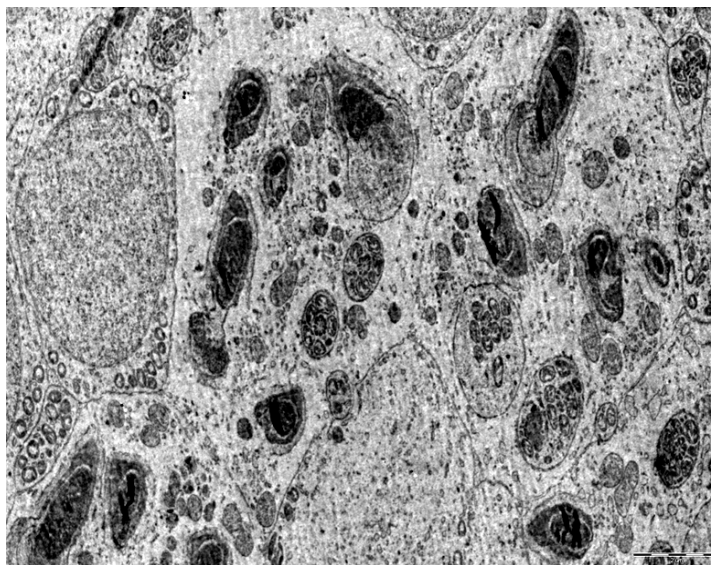


Рис. 5. Признаки дегенерации сперматид извитого семенного канальца семенника крысы на 3-и сут. после воздействия ЛПС *S. marcescens*. Масштабный отрезок равен 2 мкм. Электронограмма. Ув. 8000

Гибнущие сперматиды отличаются вакуолизированной цито- и кариоплазмой, обилием первичных и вторичных лизосом, липидных включений. В канальцах много формирующихся сперматидов, находящихся на разных этапах формирования, у которых встречаются головки различных размеров.



## Обсуждение результатов исследования

Результаты проведенного электронно-микроскопического исследования семенников крыс позволили оценить изменения, происходящие в изучаемом органе в ответ на воздействие бактериального липополисахарида *S. marcescens*. В процессе исследования установлено, что однократное внутрибрюшинное введение бактериального ЛПС *S. marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы самцам крыс на 3-и сутки после воздействия, приводит к выраженным ультраструктурным изменениям в семенниках животных опытных групп.

Отмечается отечность межканальцевой стромы и расширение кровеносных капилляров. Интерстициальные эндокриноциты опытных животных отличаются от таковых в контроле расположением клеток и в них ядер. Регистрируется смещение ядрышек к ядерной оболочке, а также конденсация субъединиц рибосом вблизи внутренней ядерной мембраны в виде различных по форме и величине конгломератов. Плазмолемма с неровными контурами и невысокой электронной плотностью, при этом, цитоплазма – более высокой электронной плотности, в которой присутствует большое количество митохондрий различной формы и размеров с единичными, неупорядоченно расположенными, кристами.

В большинстве исследованных извитых семенных канальцах семенников отмечается отечность базальной мембраны. Обнаруживаются изменения структуры суспендоцитов: практически отсутствуют складки в плазмолемме, ядра клеток уменьшаются в размерах, отличаются полиморфизмом. Ядерная оболочка и цитоплазма обладает более высокой электронной плотностью, чем в контроле. В цитоплазме наблюдаются многочисленные, местами сливающиеся участки скопления фаголизосом. Наряду с визуально нормальными, встречаются митохондрии, отличающиеся полиморфизмом с разной степенью фрагментации и редукции крист и просветленным митохондриальным матриксом. Кроме того, в семенниках опытных животных обнаруживается гипертрофированный комплекс Гольджи, наблюдается появление широких вакуолеподобных пространств как между суспендоцитами так, и между клетками сперматогенного эпителия, часто достигающих значительных размеров. В сперматогониях регистрируется активация ядерного аппарата, повреждение митохондрий и умеренная гиперплазия лизосомального аппарата. В цитоплазме первичных сперматоцитов: гипертрофия митохондрий и смещение их к плазмолемме, появление многочисленных фаголизосом в цитоплазме. Во вторичных сперматоцитах обращают на себя внимание смещенные к цитолемме редковстречающиеся митохондрии с единичными кристами. Цитолемма имеет многочисленные поры. Наблюдается формирование акросомального чехлика, образование которого идет медленнее, чем в контроле. Сперматиды отличаются меньшими размерами и смещенным на периферию ядром. Встречаются сперматиды с наличием признаков дегенерации как со стороны ядра, так и со стороны цитоплазмы и органелл, а также гибнущие сперматиды.

Выше указанные изменения свидетельствуют о напряженном функционировании клеток, обеспечивающем адаптационные изменения и их относительную устойчивость в условиях воздействия ЛПС. Поскольку установлено, что важную роль в обеспечении процессов сперматогенеза играют интерстициальные эндокриноциты, синтезирующие тестостерон, и суспендоциты, обеспечивающие развитие клеток сперматогенного эпителия извитых семенных канальцев семенника [13], логично предположить, что все вышеуказанные изменения в семенниках крыс опытных животных, которые также сопровождаются разнообразными структурными изменениями и нарушениями метаболизма в клетках сперматогенного эпителия [8-10], могут свидетельствовать о замедлении пролиферации и дифференцировки созревающих клеток, приводящие к нарушению их функций, что, в конечном итоге, может привести и к нарушению процесса образования мужских половых клеток.

## Выводы

1. Введение бактериального ЛПС *S. marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы внутрибрюшинно, однократно самцам крыс на 3-и сут. после воздействия приводит к разнообразным ультраструктурным изменениям в семенниках крыс: отечности межканальцевой стромы и расширение в ней гемокапилляров; отечности базальной мембраны извитых семенных канальцев семенников, изменениям ультраструктуры клеток межканальцевого интерстиция (интерстициальных эндокриноцитов) и эпителио-сперматогенного слоя (суспендоцитов, сперматогоний, сперматоцитов, сперматид).
2. Ультраструктурные изменения в семенниках крыс, вызванные введением бактериального ЛПС *S. marcescens*, могут привести к замедлению процессов пролиферации и дифференцировки клеток сперматогенного эпителия, нарушению их функций, и, в конечном итоге, к нарушению функции органа в целом.

## Литература (references)

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – №1. – С. 4-11. [Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Beshliev D.A. i dr. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija* Experimental and clinical urology. – 2010. – N1. – P. 4-11. (in Russian)]
2. Безруков Е.А., Проскура А.В. Влияние факторов окружающей среды и образа жизни на репродуктивный потенциал мужчины // Проблемы репродукции. – 2016. – №5. – С. 133-140. [Bezrukov E.A., Proskura A.V. *Problemy reprodukcii* Reproduction problems. – 2016. – N5. – P. 133-140. (in Russian)]
3. Божедомов В.А. Мужской фактор бездетного брака – пути решения проблемы // Урология. – 2016. – №1(Приложение 1). – С. 28-34 [Bozhedomov V.A. *Urologija* Urology. – 2016. – N1, Suppl.1. – P. 28-34. (in Russian)]
4. Бондаренко В.М., Рябиченко Е.В., Веткова Л.Г. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2004. – №3. – С. 98-105. [Bondarenko V.M., Rjabichenko E.V., Vetkova L.G. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii* Journal microbiology, epidemiology and immunobiology. – 2004. – N3. – P. 98-105. (in Russian)]
5. Карпов Е.И., Ананьин А.М., Ананьин Б.А. О чем говорит спермограмма: Методические рекомендации. Рязань, 2015. – 22 с. [Karpov E.I., Ananin A.M., Ananin B.A. *Methodical recommendations* – Ryazan, 2015 – 22 p. (in Russian)]
6. Логинов П.В. Репродуктивная функция мужчин, подверженных воздействию неблагоприятных факторов // Фундаментальные исследования. – 2015. – №2-27. – С. 6043-6049. [Loginov P.V. *Fundamental'nye issledovaniya*. Basicresearch. – 2015. – N2-27. – P. 6043-6049. (in Russian)]
7. Никитин А.И. Факторы среды и репродуктивная система человека. //Морфология. – 1998. – №6. – С. 7-16. [Nikitin A.I. *Morfologija*. Morphology. – 1998. – N6. – P. 7-16. (in Russian)]
8. Поплавская Е.А., Лис Р.Е. Влияние бактериальных липополисахаридов грамотрицательных бактерий, *E. coli* и *S. marcescens*, введенных самцам крыс, на активность ферментов в цитоплазме сперматоцитов 1-го порядка на 1,3,6 сутки после введения // Известия Национальной Академии Наук Беларуси. Серия биологических наук. – 2014. – №4. – С. 81-85. [Poplavskaja E.A., Lis R.E. *Izvestija Nacional'noj Akademi Nauk Belarusi. Serija biologicheskikh nauk*. News of the National Academy of Sciences of Belarus. Series of Biological Sciences. – 2014. – N4. – P. 81-85. (in Russian)]
9. Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю., Хильманович Е.Н. Структурные особенности семенников крыс при введении бактериального липополисахарида *Serratia marcescens* в ранние сроки после воздействия // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – №4, Т.17. – С. 5-11. [Poplavskaya E.A., Poplavskij D.YU., Hil'manovich E.N. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2018. – N4, T.17. – P. 5-11. (in Russian)]
10. Разниченко А.Г. Влияние химио- и радиотерапии на сперматогенез у онкологических больных // Проблемы репродукции. – 2007. – №4. – С. 70-75. [Raznichenko A.G. *Problemy reprodukcii*. Problems of reproduction. – 2007. – N4. – P. 70-75. (in Russian)]
11. Шевырин А.А. Современный взгляд на лечение нарушений мужской фертильной функции // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2018. – №12. – С. 30-35. [Shevyrin A.A. *RMZh «Medicinskoe obozrenie»* Russian Medical Journal "Medical Review". – 2018. – N12. – P. 30-35. (in Russian)]
12. Benchaib M., Braun V., Lornage J. et al. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique. // Human Reproduction. – 2003. – V.18, N5. – P. 1023-1028.
13. Johnson L., Thompson D.L.Jr, Varner D.D. Role of Sertoli cell number and function on regulation of spermatogenesis // Animal Reproduction Science. – 2008. – V.105, N1/2. – P. 23-51.
14. Millonig G. Advanvantges of a phosphate buffer for OsO<sub>4</sub> solutions in fixation // Journal of Applied Physics. – 1961. – V.32, N1. – P. 1637-1643.

## Информация об авторах

Поплавская Елена Александровна – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета. Гродно, Республика Беларусь. E-mail: Len.poplavska@mail.ru

Поплавский Денис Юрьевич – студент лечебного факультета Гродненского государственного медицинского университета. Гродно, Республика Беларусь. E-mail: denispoplavski@gmail.com

Хильманович Евгения Николаевна – студентка педиатрического факультета Гродненского государственного медицинского университета, Гродно, Республика Беларусь. E-mail: jenny-gr@yandex.ru

УДК 616.995.132:595.13

**ОБСЕМЕНЕННОСТЬ ПОЧВЫ ЯЙЦАМИ ГЕЛЬМИНТОВ *TOXOCARA CANIS* В УСЛОВИЯХ РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН**© Каюмова М.У.<sup>1</sup>, Одинаев Ф.И.<sup>1,2</sup>, Алиев С.П.<sup>1</sup>, Турсунов Р.А.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины, Таджикистан 734025, Душанбе, ул. Шевченко, 61<sup>2</sup>Таджикский национальный университет, медицинский факультет, Таджикистан, 734025, Душанбе, пр. Рудаки, 17*Резюме***Цель.** Изучить обсемененность почвы яйцами гельминтов *Toxocara canis* в условиях Республики Таджикистан.**Методика.** Санитарно-гельминтологическое исследование почвы было проведено в 2017 г. в различных территориях (26 населенных пунктах) – во всех климатогеографических зонах Республики Таджикистан. Проанализированы результаты исследований 4785 проб почвы на наличие яиц гельминтов токсокароза в разные сезоны года.**Результаты.** Из 4785 проб почвы на наличие яиц гельминтов токсокароза положительными оказались 1560 (32,6±0,5%). Наибольшие показатели яйца токсокар в почвах были выявлены в северных (37,6±1,7%) и юго-западных регионах (36,9±1,8%) республики, а также в Гиссарской долине – 366 (32,9±1,9%). Наименьшие показатели наличие яиц гельминтов в почвах обнаружены в Горно-Бадахшанской автономной области – 186 (19,2±1,6%). Наиболее высокие показатели обсемененности яйцами токсокар почвы установлено весной в приусадебных участках (огородах) и песочницах во дворах, что соответственно составили 17,9±3,4% и 16,1±2,4%; зимой – в игровых площадках (17,3±3,4%) и в песочницах детских садов (13,2±3,1%); осенью – в песочницах во дворах (15,5±3,1%) и в детских садах (12,5±2,8%), тогда как летом отмечается значительное снижение обсемененности почвы – в среднем от 5,8±1,5% до 10,4±1,9%.**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют об обсемененности яйцами *Toxocara canis* разных объектов окружающей среды во всех климатогеографических зонах Республики Таджикистан, что требует активизации проведения мероприятий по охране и оздоровления окружающей среды на территории Республики Таджикистан как в плане снижения или полного исключения риска новых заражений, так и для повышения эффективности мероприятий по профилактике гельминтозов.**Ключевые слова:** гельминтозы, почва, токсокароз, *Toxocara canis*, обсемененность**SOIL EXCHANGE BY *TOXOCARA CANIS* HELMINTHS EGGS IN THE CONDITIONS OF THE REPUBLIC OF TAJIKISTAN**Kayumova M.U.<sup>1</sup>, Odinaev F.I.<sup>1,2</sup>, Aliev S.P.<sup>1</sup>, Tursunov R.A.<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Tajik Scientific Research Institute of Preventive Medicine, 61, Shevchenko St., 734025, Dushanbe, Tajikistan<sup>2</sup>Tajik National University, Medical Faculty, 17, Rudaki Av., 734025, Dushanbe, Tajikistan*Abstract***Objective.** To study soil contamination with *Toxocara canis* helminth eggs in the Republic of Tajikistan.**Methods.** Sanitary and helminthological soil study was conducted in 2017 in various territories (26 settlements) – in all climatic and geographical zones of the Republic of Tajikistan. The results of studies of 4785 soil samples were analyzed for the presence of helminth eggs of toxocarosis in different seasons of the year.**Results.** Out of 4,785 soil samples, 1560 (32.6±0.5%) were positive for the presence of toxocarosis helminth eggs. The highest rates of toxocar eggs in soils were found in the northern (37.6±1.7%) and southwestern regions (36.9±1.8%) of the republic, as well as in the Gissar Valley - 366 (32.9±1.9%). The lowest indicators of the presence of helminth eggs in soils were found in the Gorno-Badakhshan Autonomous Region - 186 (19.2±1.6%). The highest rates of soil contamination by toksokar eggs were found in spring in the household plots (gardens) and sandboxes in the yards, which respectively amounted

to  $17.9 \pm 3.4\%$  and  $16.1 \pm 2.4\%$ ; in winter – in playgrounds ( $17.3 \pm 3.4\%$ ) and in the sandboxes of kindergartens ( $13.2 \pm 3.1\%$ ); in the autumn – in the sandboxes in the yards ( $15.5 \pm 3.1\%$ ) and in kindergartens ( $12.5 \pm 2.8\%$ ), whereas in summer there is a significant decrease in soil contamination – on an average from  $5.8 \pm 1.5\%$  to  $10.4 \pm 1.9\%$ .

**Conclusions.** The data obtained indicate that *Toxocara canis* eggs are infected with various environmental objects in all climatic-geographical zones of the Republic of Tajikistan, which requires intensified measures to protect and improve the environment in the Republic of Tajikistan, both in terms of reducing or eliminating the risk of new infections, and for increasing the efficiency measures for the prevention of helminthiasis.

*Key words:* helminthiasis, soil, toxocarosis, *Toxocara canis*, seeding

## Введение

Зараженность токсокарозом представляет экологическую проблему [1, 2], т.к. одна из стадий жизненного цикла токсокара проходит в окружающей среде, длительное время сохраняя инвазивность в почве. Ввиду растущей тенденции тесного обитания домашних животных – *Toxocara canis* (у собак) / *Toxocara mystax* (cati) – (у кошек) и человека приобретает особую значимость для общественного здравоохранения [7, 9, 11].

По данным Всемирной организации здравоохранения около 2 млрд. человек заражены гельминтозом, в том числе токсокарозом, передающимися через почву, куда инвазионный материал поступает с фекалиями собак [5, 14]. Почва играет ведущую роль в сохранении и распространении токсокароза. Почва и песок является наиболее эпидемиологически значимыми субстратами при геогельминтозах [12, 13]. При благоприятных климатических условиях яйца токсокар длительное время сохраняются, развиваются и достигают инвазионной стадии, способствуя распространению паразитарных болезней [3, 4, 10].

Яйца токсокар погибают при температуре  $38-40^{\circ}\text{C}$  и выше в течение 7 дней. Низкие же температуры яйцами токсокар переносятся хорошо. Несмотря на длительные сроки пребывания при низких температурах значительная часть яиц *Toxocara canis* сохраняют свою жизнеспособность [9]. В связи с этим, изучение зараженности яиц токсокар разных объектов окружающей среды при различных климатогеографических условиях, без сомнения, представляет особый интерес для исследователей.

Цель исследования – изучить встречаемость яиц гельминтов *Toxocara canis* в условиях Республики Таджикистан.

## Методика

Санитарно-гельминтологическое исследование почвы было проведено в 2015-2017 гг. в различных территориях (26 населенных пунктах) – во всех климатогеографических зонах Республики Таджикистан. Начиная с 2015 г., посезонно проводились специальные санитарно-гельминтологические исследования проб почвы городов Душанбе, Худжанда, Куляба и Хорога. Объектами исследования послужили яйца гельминтов *Toxocara canis*, обнаруженные в фекалиях собак. Исследовано 4785 проб почвы на наличие яиц гельминтов *Toxocara canis* по методу Н.А. Романенко. Пробу почвы отбирали с территории разных участков домовладений – у крыльца, вокруг туалетов, в местах содержания домашних животных (собак, кошек), на огородах, вдоль заборов, с территорий школ, детских игровых площадок, а также с полей, орошаемых арычными или сточными водами, удобряемыми их осадками, животноводческими стоками, теплиц, парников.

Обсемененность проб соответствовала не менее 10 яиц гельминтов в 3 г фекалий. Для изучения сроков развития и выживаемости яиц гельминтов мы проводили специальные эксперименты с искусственной закладкой проб фекалий, обсемененных яйцами *Toxocara canis*, на объектах окружающей среды (почва разной глубины).

Полученные данные обработаны с помощью программы «Статистика». Для каждого показателя вычисляли среднее значение и стандартное отклонение от среднего значения по выборке ( $M \pm m$ ). Также использовали t-критерий Стьюдента, при этом различия показателей считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Полученные данные исследования показывают, что из общего количества ( $n=4785$ ) проб почвы на наличие яиц гельминтов *Toxocara canis* в 1560 ( $32,6\pm 0,5\%$ ) случаях результаты оказались положительными, а яйца геогельминтов содержались в 1158 ( $74,2\pm 1,2\%$ ) пробах. Наибольшие показатели яйца токсокар в почвах выявлены на территории северной и юго-западной частях Таджикистана, соответственно – 532 ( $37,6\pm 1,7\%$ ) и 476 ( $36,9\pm 1,8\%$ ), а также в Гиссарской долине – 366 ( $32,9\pm 1,9\%$ ). Наименьшие показатели наличие яиц гельминтов в почвах обнаружены в Горно-Бадахшанской автономной области – 186 ( $19,2\pm 1,6\%$ ). Интенсивность обсеменения их в разных зонах зависят как от уровня пораженности населения, так и обсеменения внешней среды инвазионным материалом.

Данные показывают, что в частных домовладениях преимущественно яйцами токсокар обсеменены почва с участков вокруг домов, туалетов, у заборов, а также мест содержания скота и собак, где яйца гельминтов *Toxocara canis* обнаруживались от  $69,0\pm 1,1\%$  до  $87,7\pm 4,1\%$  исследованных проб почвы. Такая закономерность отмечается во всех климатогеографических зонах республики.

Нами также установлено, что степень обсемененности почвы яйцами гельминтов *Toxocara canis* варьирует в зависимости от сезона года (табл. 1, 2). Наиболее высокие показатели обсемененности яйцами токсокар почвы выявили весной в приусадебных участках (огородах) и песочницах во дворах, что соответственно составили  $17,9\pm 3,4\%$  и  $16,1\pm 2,4\%$ ; зимой – в игровых площадках ( $17,3\pm 3,4\%$ ) и в песочницах детских садов ( $13,2\pm 3,1\%$ ); осенью – в песочницах во дворах ( $15,5\pm 3,1\%$ ) и в детских садах ( $12,5\pm 2,8\%$ ), тогда как летом отмечается значительное снижение обсемененности почвы – в среднем от  $5,8\pm 1,5\%$  до  $10,4\pm 1,9\%$ .

Таблица 1. Пробы почвы, отобранные на территории частных домов и детских садов г. Душанбе (зима-весна)

Объект исследования	Зима			Весна		
	Всего	Из них		Всего	Из них	
		Полож.	% M±m		Полож.	% M±m
Приусадебных участков	28	11	9,1±2,6	62	41	17,9±3,4
Игровых площадок	32	21	17,3±3,4	49	18	7,8±1,7
Песочниц (во дворах)	30	13	10,7±2,8	63	37	16,1±2,4
Песочниц (в детских садах)	31	16	13,2±3,1	55	12	5,2±1,4
Итого	121	61	50,4±4,5	229	108	47,1±3,2

Таблица 2. Пробы почвы, отобранные на территории частных домов и детских садов г. Душанбе (лето-осень)

Объект исследования	Лето			Осень		
	Всего	Из них		Всего	Из них	
		Полож.	% M±m		Полож.	% M±m
Приусадебных участков	64	22	9,2±1,8	29	11	8,1±2,3
Игровых площадок	58	24	10,1±1,9	27	14	10,3±2,6
Песочниц (во дворах)	58	25	10,4±1,9	41	21	15,5±3,1
Песочниц (в детских садах)	59	14	5,8±1,5	38	17	12,5±2,8
Итого	239	85	35,5±3,1	135	63	46,6±4,2

Интенсивные показатели обсемененности неочищенных почв неодинаковы как по сезонам года, так и по месту проведения исследований. Аналогично экстенсивным показателям, наиболее высокое содержание яиц токсокар обнаруживались в осенне-зимне-весенние периоды.

Неравномерное содержание яиц токсокар в неочищенной почве, по-видимому, можно объяснить несколькими причинами: различным уровнем заболеваемости населения гельминтозами, степенью обеспечения канализации и, как следствие, разбавления хозяйственно-бытовых отходов.

Обращает на себя внимание то, что наблюдаются те же закономерности в содержании яиц токсокар в осадках, что в неочищенной почве; наибольшее их количество в 1 кг почвы были выявлены весной, осенью и зимой, наименьшее – летом.

Результаты санитарно-гельминтологических исследований твердых бытовых отходов (ТБО) свидетельствуют, что их летние образцы в 52,3%, а зимние – в 24,8% проб содержат жизнеспособные яйца гельминтов. В подавляющем большинстве это яйца аскарид (52-54%), токсокар (40-43%), власоглавов (8-3%), а в единичных случаях остриц. В 1 килограмме ТБО обнаруживается от 10 до 15 яиц токсокар.

Между тем, высокие показатели яйца геогельминтов были выявлены также в смывах, что составило  $45,5 \pm 0,6\%$ . При этом следует указать, что в смывах наряду с яйцами геогельминтов были обнаружены яйца остриц, токсокар и карликового цепня.

Безусловно, почва как инвазионный материал является одним из основных компонентов окружающей среды, который имеет большое значение в распространении гельминтозов, в том числе токсокароза. При этом как полагают некоторые авторы, наряду с оценкой интенсивности обсеменения яйцами гельминтов почвы, следует обратить внимание как видовому составу возбудителей, так и степени их жизнеспособности и инвазионности [8, 12, 13].

Выявленные в ходе нашего исследования яйца гельминтов были жизнеспособными и находились на разных стадиях развития. Высокие показатели загрязненности почвы в исследуемых нами объектах подтверждают данные других авторов о том, что степень загрязненности почвы по токсокарозу представляет особую тревогу в эпидемиологическом плане. Так как, такие факторы риска как рост числа собак в селах и городах, их высокая пораженность токсокарами, интенсивность экскреции яиц, а также устойчивость яиц во внешней среде являются основополагающими в тенденции роста токсокароза среди людей. При этом для снижения риска заражения населения токсокарозом необходимо осуществление мероприятий по исключению этого звена из эпидемического процесса при паразитозах [3, 6].

## Заключение

Полученные данные свидетельствуют об обсемененности яйцами *Toxocara canis* разных объектов окружающей среды во всех климатогеографических зонах Республики Таджикистан, что требует активизации проведения мероприятий по охране и оздоровления окружающей среды на территории Республики Таджикистан как в плане снижения или полного исключения риска новых заражений, так и для повышения эффективности мероприятий по профилактике гельминтозов.

## Литература (references)

1. Божко Г.Г., Масленникова Л.А., Гончарова Т.А., Надеяев В.Е. Встречаемость яиц токсокар в песочницах города // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №4. – С. 212-219. [Bozhko G.G., Maslennikova L.A., Goncharova T.A., Nadelyayev V.Ye. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2016. – N4. – P. 212-219. (in Russian)]
2. Горохов В.В., Успенский А.В., Пешков Р.А., Горохова Е.В. Токсокароз в современных условиях // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2011. – №2. – С. 3-6 [Gorokhov V.V., Uspenskiy A.V., Peshkov R.A., Gorokhova Ye.V. *Meditinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. Medical parasitology and parasitic diseases. – 2011. – N2. – P. 3-6. (in Russian)]
3. Димидова Л.Л., Хроменкова Е.П., Думбадзе О.С., Хуторянина И.В. Почва, как фактор поддержания риска заражения населения геогельминтозами // Теория и практика паразитарных болезней животных. – 2016. – № 17. – С. 155-157 [Dimidova L.L., Khromenkova Ye.P., Dumbadze O.S., Khutoryanina I.V. *Teoriya i praktika parazitarnykh bolezney zivotnykh*. Theory and practice of parasitic animal diseases. – 2016. – N17. – P. 155-157. (in Russian)]
4. Долбин Д.А., Лутфуллин М.Х., Соколина Ф.М. Обследования почвы на яйца гельминтов // Российский паразитологический журнал. – 2014. – №2. – С. 70-76. [Dolbin D.A., Lutfullin M.KH., Sokolina F.M. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal*. Russian Parasitological Journal. – 2014. – N2. – P. 70-76. (in Russian)]

5. Каюмова М.У., Одинаев Ф.И., Турсунов Р.А. Эпидемиологические аспекты токсокароза человека // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2019. – №2. – С. 34-39. [Kayumova M.U., Odinaev F.I., Tursunov R.A. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. Medical parasitology and parasitic diseases. – 2019. – N2. – P. 34-39. (in Russian)]
6. Малышева Н.С., Самофалова Н.А., Григорьева Д.Г. и др. Проблема токсокароза в современных условиях и совершенствование подходов к его профилактике // Ученые записки: Электронный научный журнал Курского государственного университета. – 2013. – №1(25). [Malysheva N.S., Samofalova N.A., Grigor'yeva D.G. i dr. *Uchenyye zapiski: Elektronnyy nauchnyy zhurnal Kurskogo gosudarstvennogo universiteta*. Uchenye zapiski: Electronic scientific journal of Kursk State University. – 2013. – №1(25). (in Russian)]
7. Масалкова Ю.Ю. Влияние влажности среды на развитие и выживаемость яиц *Toxocara canis* // Теория и практика паразитарных болезней животных. – 2016. – №17. – С. 244-247. [Masalkova Yu.Yu. *Teoriya i praktika parazitarnykh bolezney zivotnykh*. Theory and practice of parasitic animal diseases. – 2016. – N17. – P. 244-247. (in Russian)]
8. Новожилов К.А., Беробнев Б.Н., Черникова Е.А. Новый экспресс-метод исследования почвы на обнаружение яиц гельминтов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2015. – №1. – С. 51-52. [Novozhilov K.A., Berebnev B.N., Chernikova Ye.A. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. Medical parasitology and parasitic diseases. – 2015. – N1. – P. 51-52. (in Russian)]
9. Понамарев Н.М., Лунева Н.А. Выживаемость яиц *Toxocara Canis* в условиях Юга-Западной Сибири (на примере Алтайского края) // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2014. – №11. – С. 121 [Ponamarev N.M., Luneva N.A. *Vestnik Altayskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. Bulletin of the Altai State Agrarian University. – 2014. – N11. – P. 121. (in Russian)]
10. Прийма О.Б., Стибель В.В. Обсемененность яйцами *Toxocara canis* песочниц игровых детских площадок во Львове // Теория и практика паразитарных болезней животных. – 2010. – №11. – С. 371-373. [Priyma O.B., Stibel' V.V. *Teoriya i praktika parazitarnykh bolezney zivotnykh*. Theory and practice of parasitic animal diseases. – 2010. – N11. – P. 371-373. (in Russian)]
11. Старостина О.Ю., Березина Е.С., Романова С.Н. Токсокароз: современное состояние проблемы в Российской Федерации сообщение 1: риск заражения населения токсокарозом на территории России // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – №2. – С. 81. [Starostina O.YU., Berezina Ye.S., Romanova S.N. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. Epidemiology and vaccine prevention. – 2015. – N2. – P. 81. (in Russian)]
12. Хроменкова Е.П., Васерин Ю.И., Романенко Н.А. и др. Санитарно-паразитологическая характеристика объектов окружающей среды на юге России. Сточные воды и их осадки // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2008. – №4. – С. 7-11. [Khromenkova Ye.P., Vaserin Yu.I., Romanenko N.A., i dr. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. Medical parasitology and parasitic diseases. – 2008. – N4. – P. 7-11. (in Russian)]
13. Хуторянина И.В., Твердохлебова Т.И. Загрязненность почв по паразитологическим показателям. Почвы в биосфере // Сборник материалов Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 50-летию Института почвоведения и агрохимии СО РАН. – 2018. – С. 425-426. [Khutoryanina I.V., Tverdokhlebova T.I. *Sbornik materialov Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem, posvyashchennoy 50-letiyu Instituta pochvovedeniya i agrokhimii SO RAN*. Collection of materials of the All-Russian Scientific Conference with international participation, dedicated to the 50th anniversary of the Institute of Soil Science and Agrochemistry of the SB RAS. – 2018. – P. 425-426. (in Russian)]
14. Control and prevention of helminthiasis in countries of the European Region of WHO. – 2017. – 171 p.

### Информация об авторах

Каюмова Мархабо Узаковна – младший научный сотрудник лаборатории паразитологии ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины», Республика Таджикистан. E-mail: markhabo\_kayumova@mail.ru

Одинаев Фарход Исматуллаевич – иностранный член РАН, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии Медицинского факультета Таджикского национального университета, Республика Таджикистан. E-mail: nnnn70@mail.ru

Алиев Самардин Партоевич – доктор медицинских наук, директор ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины», Республика Таджикистан. E-mail: asamardin@mail.ru

Турсунов Рустам Абдусаматович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела эпидемиологии ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины», заместитель декана по науке и международным связям Медицинского факультета Таджикского национального университета, Республика Таджикистан. E-mail: trustam.art@mail.ru

УДК 519.253

## СПОСОБ ОЦЕНКИ ИНФОРМАТИВНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАКОЛОГИИ

© Лямец Л.Л., Евсеев А.В.

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

### Резюме

**Цель.** Оценка информативности диагностических признаков необходима для их объективного ранжирования по степени важности и определения порядка их рассмотрения в процессе постановки диагноза. Для признаков, которые являются непрерывными величинами с неизвестными функциями распределения вероятностей, оценка информативности по результатам выборочных исследований является сложной задачей. Цель теоретического исследования заключалась в разработке способа, который на основе индуктивных выводов, полученных в результате статистического исследования, позволяет произвести оценку их информативности на основе применения известных математических конструкций. Способ рекомендуется для оценки результатов как медико-биологических исследований, так и клинических данных при дифференциальной диагностике заболеваний, а также идентификации состояний, вызванных фармакологическим воздействием.

**Методика.** Проведен обзорный анализ публикаций по вычислительным диагностическим методам, основанным на статистических методах анализа экспериментальных медицинских данных. Описаны особенности признаков, являющихся непрерывными физическими величинами, для количественного представления которых используются действительные числа. Выявлены проблемные вопросы оценки информативности непрерывных признаков. Исследованы математические конструкции, которые на основании пороговых значений позволяют осуществить категоризацию непрерывных признаков по порогу и привести их к дихотомической порядковой шкале. Рассмотрено применение информационной меры Кульбака для оценки информативности категоризированных дихотомических признаков.

**Результаты.** Разработан способ оценки информативности непрерывных признаков. В основе способа лежит категоризация непрерывных признаков по пороговому значению, которое вычисляется на основании анализа эмпирических кумулятивных функций (ЭКФ). Оптимальное пороговое значение вычисляется для максимального модуля разности между исследуемыми ЭКФ. Пороговые значения диагностических признаков представляют самостоятельное научное и практическое значение для дифференциальной диагностики нозологических форм. Для выявления статистически значимого различия между ЭКФ показано применение критерия Колмогорова-Смирнова. Для выявления статистически значимого различия между категоризированными по пороговому значению признаками использовался критерий хи-квадрат (Пирсона) и точный критерий Фишера (для таблиц сопряженности  $2 \times 2$ ). Показана возможность применения этих статистических критериев для обоснования оптимального порогового значения для категоризации непрерывных признаков. Для оценки информативности признаков в разработанном способе использовалась информационная мера Кульбака.

**Заключение.** В результате теоретического исследования разработан способ оценки информативности непрерывных диагностических признаков. В основе способа лежит категоризация непрерывных признаков по оптимальному пороговому значению. Категоризация позволяет преобразовать непрерывный признак в порядковый дихотомический признак с двумя упорядоченными градациями. Это преобразование позволяет применить для оценки информативности диагностических признаков информационную меру Кульбака. Разработанный способ является информационной технологией, позволяющей на основании первичных статистических данных производить отбор признаков для дифференциальной диагностики на основе оценки их информативности. Способ оценки информативности может представлять практический интерес для научных работников, осуществляющих исследования в области доказательной медицины на основе вычислительных диагностических методов и использующих в своей работе статистические методы анализа экспериментальных данных и принятия решений.

**Ключевые слова:** непрерывные случайные величины, эмпирическая кумулятивная функция, категоризация непрерывных величин, пороговые значения, информативность признаков, вычислительные диагностические методы, дифференциальная диагностика



## METHOD OF EVALUATING THE INFORMATIVENESS OF DIAGNOSTIC FEATURES IN MEDICINE AND PHARMACOLOGY

Lyamec L.L., Evseev A.V.

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

**Objective.** Assessment of the information content of diagnostic signs is necessary for their objective ranking by importance and determining the order of their consideration in the process of diagnosis. For the signs that are continuous quantities with unknown probability distribution functions, evaluating the information content based on the results of sample studies is a difficult task. The purpose of the theoretical study was to develop a method that, based on inductive conclusions obtained as a result of statistical research, allows us to evaluate their information content based on the use of well-known mathematical constructs. The method is intended for use in biomedical research and in practical medical activities related to the differential diagnosis of diseases, as well as the identification of conditions caused by pharmacological effects.

**Method.** A review of publications on computational diagnostic methods based on statistical methods for analyzing experimental medical data was carried out. Peculiarities of features that are continuous physical quantities are described, for the quantitative representation of which real numbers are used. The problematic issues of evaluating the information content of continuous signs are identified. Mathematical constructs are studied, which, based on threshold values, allow the categorization of continuous features by a threshold and bring them to a dichotomous ordinal scale. The application of the Kullback information measure for evaluating the information content of categorized dichotomous features is considered.

**Results.** A method for evaluating the informative value of continuous features was developed. The method is based on the categorization of continuous features by a threshold value, which is calculated based on the analysis of empirical cumulative functions (ECF). The optimal threshold value is calculated for the maximum modulus of the difference between the studied ECF. The threshold values of diagnostic features are of an independent scientific and practical value for the differential diagnosis of nosological forms. To identify a statistically significant difference between ECF, the Kolmogorov-Smirnov criterion is shown. To identify a statistically significant difference between the criteria categorized by a threshold value, the chi-square test (Pearson) and the Fisher exact test were used (for contingency tables  $2 \times 2$ ). The possibility of applying these statistical criteria to substantiate the optimal threshold value for the categorization of continuous features is shown. To assess the information content of the signs in the developed method, the Kullback information measure was used.

**Conclusion.** As a result of theoretical research, a method was developed for evaluating the informative value of continuous diagnostic signs. The method is based on the categorization of continuous features by the optimal threshold value. Categorization allows to convert a continuous sign into an ordinal dichotomous sign with two ordered gradations. This transformation makes it possible to use the Kullback information measure to evaluate the information content of diagnostic signs. The developed method is an information technology that allows, on the basis of primary statistical data, to select features for differential diagnosis based on an assessment of their information content. The method of evaluating information content may be of practical interest for scientists carrying out research in the field of evidence-based medicine based on computational diagnostic methods and using statistical methods in their work to analyze experimental data and make decisions.

*Keywords:* continuous random variables, empirical cumulative function, categorization of continuous variables, threshold values, informative features, computational diagnostic methods, differential diagnostics

**Введение**

В наиболее простом случае диагностика представляет собой задачу распознавания двух состояний организма: в норме и при заболевании, которое однозначно определяется соответствующими патогномоничными признаками (симптомами). Особенность рассматриваемой в данном исследовании диагностической задачи состоит в том, что патогномоничные признаки заболевания в период обследования больного еще не проявились или по различным причинам не могут быть измерены и определены. Вместе с тем объективная реальность такова, что при обследовании больного имеется возможность измерять или оценивать диагностические признаки, которые в отличие от прямых (патогномоничных) признаков являются косвенными (непрямыми) и имеют

вероятностный характер, как в норме, так и при диагностируемом заболевании. Поэтому косвенные диагностические признаки (КДП) целесообразно рассматривать как случайные величины. Условия, при которых диагностическое решение принимается на основании КДП при отсутствии прямых (патогномоничных) признаков, в дальнейшем будем называть условиями неопределенности. При постановке диагноза в условиях неопределенности возможно возникновение диагностических ошибок первого рода (гипердиагностика) и ошибок второго рода (гиподиагностика). Для уменьшения неопределенности и снижения вероятностей диагностических ошибок можно использовать закономерности (знания) индуктивного характера. Они могут быть получены в результате специально спланированных выборочных статистических исследований и анализа статистических распределений КДП в норме и при диагностируемом заболевании. Эти знания в дальнейшем позволяют разработать дедуктивные диагностические критерии (правила) постановки диагноза в условиях неопределенности, практическое применение которых направлено на уменьшение вероятностей ошибок первого и второго рода. В качестве индуктивных закономерностей, полезных для диагностики, можно использовать значимые статистические различия между эмпирическими кумулятивными функциями, вычисленными для КДП в норме и при определенном заболевании. Также можно сказать, что полезные для диагностики знания могут содержаться в статистических показателях, характеризующих значимые различия между соответствующими эмпирическими кумулятивными функциями (ЭКФ). Косвенные диагностические признаки, у которых ЭКФ в норме и при диагностируемом заболевании значительно различаются, могут быть включены в диагностический критерий. Для этого необходимо оценить их информативность. Следовательно, для включения определенного КДП в диагностический критерий необходимо сначала выявить значимые различия между ЭКФ этого признака в норме и при заболевании, а затем оценить информативность этого признака. С формальной точки зрения диагностика заболевания в условиях неопределенности представляет собой задачу статистического распознавания нозологической формы на основе информативных КДП. Для этого могут быть использованы соответствующие математические методы.

## Методика

Для получения новых знаний о вероятностных особенностях проявления КДП в норме и при диагностируемом заболевании необходимо организовать и провести выборочное статистическое исследование. Это исследование предполагает формирование двух выборочных совокупностей, одна из которых представляет норму, а другая – диагностируемое заболевание. В основе формирования выборочных совокупностей лежит принцип случайного отбора. Включение случайно отобранных единиц наблюдения в выборочные совокупности происходит на основе определенных в ходе обследования прямых (патогномоничных) признаков. Желательно, чтобы сформированные выборочные совокупности не являлись малыми, т.е. объем каждой выборки должен быть более 30 единиц наблюдения. Исходя из целей и задач исследования, а также фактического наличия диагностических приборов и устройств формируется список признаков, подлежащих исследованию. В выборочных статистических совокупностях у каждой единицы наблюдения регистрируются результаты измерения КДП. В результате для каждого исследуемого признака получают две выборочные статистические совокупности, одна из них представляет множество измерений признака для единиц наблюдения, отнесенных к норме, а другая – для единиц наблюдения, у которых по зафиксированным патогномоничным признакам диагностировано заболевание. Априорно предполагается, что эти выборки могут содержать информацию, которая может быть использована для построения диагностического правила в условиях неопределенности при отсутствии патогномоничных признаков.

Для понимания сущности методики следует коротко пояснить смысловое значение признака при диагностике заболеваний. В живом организме одновременно протекает множество сложных и взаимосвязанных процессов. Для количественного описания свойств организма в норме и в определенных нозологических формах используются признаки (параметры). Признаком будем называть величину, количественно характеризующую свойство процесса, явления или организма в целом. Организм характеризуется множеством параметров, которые необходимо измерить для описания его состояния. Медицинские параметры могут определяться на организменном, органном и тканевом уровнях. В общем случае признаки измеряются в определенных шкалах. Наиболее часто в медицинской практике используются следующие шкалы: номинальная шкала, порядковая шкала, шкала интервалов и шкала отношений [1, 3]. Результатом измерения признака является число, свойства которого и допустимые математические операции определяются используемой измерительной шкалой. Для каждой измерительной шкалы разработаны соответствующие методы анализа экспериментальных данных.

Численные значения признаков организма содержат в себе важную медицинскую информацию. Для измерения и регистрации медицинских признаков широко применяются специальные технические устройства (приборы и системы). Измерение медицинских признаков (параметров) при помощи технических устройств обычно производится в шкале интервалов или шкале отношений. По своей сути эти измерения являются физическими, а их результаты описываются действительными числами. Следовательно, признаки, измеряемые в шкале интервалов и шкале отношений, являются непрерывными величинами. Поскольку результат измерения является заранее неизвестным, то результат физического измерения представляет собой непрерывную случайную величину. При проведении выборочных статистических исследований одной из задач, предшествующей оценке информативности признаков, является обоснование закона распределения для исследуемых непрерывных случайных величин. Обычно при помощи критериев согласия проверяется гипотеза о соответствии выборочных данных нормальному закону распределения. По причине малого объема выборочных данных или в силу особенностей исследуемых признаков обосновать нормальность их распределения или соответствие иному теоретическому закону распределения вероятностей не всегда представляется возможным. В этом случае для статистического описания исследуемых признаков на основании выборочных данных можно вычислять эмпирическую кумулятивную функцию (ЭКФ) [1, 3]. Исследуемый признак является информативным для диагностики определенной нозологической формы, если соответствующие кумулятивные функции в норме и при данной нозологической форме значительно различаются. Чем больше различие между ЭКФ, тем выше диагностическая информативность признаков.

Для выявления значимых различий между ЭКФ исследуемого признака в норме и при определенном заболевании можно использовать критерий Колмогорова-Смирнова [3]. Реализация этого критерия позволяет вычислить пороговое значение признака, при котором имеет место максимум модуля разности между ЭКФ в норме и при заболевании. В случае если модуль разности между ЭКФ превосходит критическое значение для заданного уровня значимости (вероятности ошибки первого рода), то можно различия между ЭКФ обоснованно считать значимыми, а исследуемый признак отнести к классу информативных. Относительно порогового значения можно осуществить категоризацию информативного признака, который является результатом физического измерения и с формальной точки зрения представляет собой непрерывную величину. Категоризация по порогу позволяет преобразовать непрерывную величину в порядковую дихотомическую величину, имеющую две категории: допороговую категорию, включающую в себя значения меньшие или равные порогу; надпороговую категорию, которая включает в себя значения больше порога. Для категоризированных признаков в норме и при заболевании можно составить таблицы сопряженности признаков формата  $2 \times 2$ . Для составленных таблиц сопряженности признаков проверяется статистическая гипотеза об отсутствии статистической зависимости (сопряженности) между номинальным признаком, характеризующим состояние организма (норма и заболевание), и порядковым дихотомическим признаком, имеющим две градации – допороговую и надпороговую. Проверить статистическую гипотезу о независимости указанных признаков можно при помощи критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера, если анализируются выборки малого объема. Отклонение статистической гипотезы о независимости признаков будет являться подтверждением состоятельности порогового значения. Пороговые значения, вычисленные для анализируемых КДП, имеют важное самостоятельное практическое и научное значение. Категоризация КДП позволяет вычислить их информативность. Для этого можно использовать информационную меру Кульбака. Вычисление информативности КДП по Кульбаку позволяет осуществить их ранжирование и определить порядок их включения в диагностический критерий. Описанная методика, по сути, является информационной технологией, которая определяет порядок действий и математических вычислений, необходимых для вычисления информативности КДП, являющихся непрерывными физическими величинами.

Цель исследования заключалась в разработке способа, который на основе индуктивных выводов, полученных в результате статистического исследования, позволяет произвести оценку их информативности на основе применения известных математических конструктов. Способ рекомендуется для оценки результатов как медико-биологических исследований, так и клинических данных при дифференциальной диагностике заболеваний, а также идентификации состояний, вызванных фармакологическим воздействием.

## Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного теоретического исследования был разработан способ оценки информативности КДП, являющихся непрерывными физическими величинами. Способ

представляет собой последовательность действий с первичными данными, полученными в результате выборочного статистического исследования. В основе этих действий лежит последовательное преобразование первичных данных и их математическая обработка в соответствии с изложенной выше методикой. Используемое ниже математическое описание приводится без строгого обоснования и адаптировано для понимания исследователями, которые не имеют специальной математической подготовки.

Для представления и обсуждения результатов исследования сформулируем задачу, для решения которой будет применен и подробно описан разработанный способ. Пусть имеются две выборочные совокупности  $V_1$  и  $V_2$ , одна из которых ( $V_1$ ) представляет норму, а другая ( $V_2$ ) – заболевание. Объемы выборочных совокупностей соответственно равны  $N_1$  и  $N_2$ . В этих выборочных совокупностях исследуется некоторый КДП, в отношении которого предполагается, что он содержит полезную диагностическую информацию и, следовательно, может быть использован в диагностическом критерии. Исследуемый КДП является непрерывной случайной величиной. В результате сбора первичной информации проведено измерение исследуемого КДП у каждой единицы наблюдения в выборочных совокупностях  $V_1$  и  $V_2$ . Для обоснованного включения исследуемого КДП в диагностический критерий необходимо оценить его информативность. Разработанный способ оценки информативности признаков, являющихся непрерывными величинами, состоит из следующих пяти этапов.

На первом этапе в каждой выборочной совокупности  $V_1$  и  $V_2$  на основании первичных данных для исследуемого КДП строится вариационный ряд и ЭКФ [1]. Для построения вариационного ряда для исследуемой выборки определяются варианты  $x$  и соответствующие им абсолютные частоты  $f(x)$  встречаемости в выборке. Варианты – это конкретные значения признака, которые реализовались в исследуемой выборке. В качестве значений аргумента ЭКФ используются выборочные значения вариант построенного вариационного ряда. В данном случае ЭКФ является функцией  $F(x)$  действительного аргумента  $x$ , определяющая относительную частоту (эмпирическую вероятность) события  $X \leq x$ , где  $X$  – выборочные значения исследуемого признака;  $x$  – выборочные значения вариант в соответствующей выборке. Множество вариант в выборке  $V_1$  обозначим через  $W_1$ , а множество вариант в выборке  $V_2$  – через  $W_2$ . Эмпирическую вероятность события  $X \leq x$ , запишем как  $P(X \leq x)$ . В общем случае формальное определение ЭКФ имеет вид:  $F(x) = P(X \leq x) = \frac{n_x}{N}$ , где  $n_x$  – число выборочных значений признака, которые не превосходят значение варианты  $x$ , т.е. выполняется условие  $X \leq x$ . Соответственно для выборочной совокупности  $V_1$  строится ЭКФ  $F_1(x) = \frac{n_{1x}}{N_1}$ , а для выборочной совокупности  $V_2$  – ЭКФ

$F_2(x) = \frac{n_{2x}}{N_2}$ . Аргументом  $x$  для функции  $F_1(x)$  являются значения вариант из множества  $W_1$ , а аргументом  $x$  для функции  $F_2(x)$  – выборочные значения вариант из множества  $W_2$ . Значения  $n_{1x}$  вычисляются на основании анализа первичных данных в выборке  $V_1$  при выполнении условия  $X \leq x$ , где значения  $x$  принадлежат множеству  $W_1$ . Аналогично значения  $n_{2x}$  вычисляются при выполнении условия  $X \leq x$  в выборке  $V_2$ , где значения  $x$  принадлежат множеству  $W_2$ .

Для автоматизации преобразования первичных данных и математических вычислений можно использовать статистические функции табличного процессора Microsoft Excel. Целесообразно представить эмпирические кумулятивные функции  $F_1(x)$  и  $F_2(x)$  в табличном и графическом виде. Графическое представление ЭКФ для значений исследуемых выборок позволяет визуально оценить различия между ними. На этом первый этап можно считать завершенным.

На втором этапе вычисляется модуль максимальной разности между функциями  $F_1(x)$  и  $F_2(x)$ , а также значение аргумента, при котором достигается этот максимум. Для этого необходимо построить ЭКФ для выборок  $V_1$  и  $V_2$  на одном множестве значений аргумента. Такое множество  $W$  формируется в результате объединения множества вариант  $W_1$  выборки  $V_1$  и множества вариант  $W_2$  выборки  $V_2$ , т.е.  $W = W_1 \cup W_2$ . Множество вариант  $W$ , полученное в результате объединения необходимо проранжировать. Значения полученного ранжированного множества обозначим через  $y$ , т.е.  $y \in W$ . Эти значения используются в качестве аргумента для построения

ЭКФ  $F_1(y) = \frac{n_{1y}}{N_1}$  и  $F_2(y) = \frac{n_{2y}}{N_2}$  в исследуемых выборках  $V_1$  и  $V_2$ . Для построенных функций  $F_1(y)$  и  $F_2(y)$  вычисляется максимальное значение модуля разности между ними, т.е.  $d_{\max} = \max|F_1(y) - F_2(y)|$ . Одновременно определяется значение аргумента  $y_p$ , при котором выполняется это условие. Значение  $y_p$  будем называть пороговым. В дальнейшем пороговое значение будет использоваться для категоризации первичных данных в выборках  $V_1$  и  $V_2$ . На этом второй этап можно считать выполненным.

На третьем этапе проверяется статистическая гипотеза  $H_0$  об отсутствии значимых различий между ЭКФ  $F_1(y)$  и  $F_2(y)$ . По сути, под проверкой этой статистической гипотезы понимаются действия, направленные на ее опровержение. Для проверки гипотезы  $H_0$  необходимо зафиксировать ошибку первого рода (уровень значимости)  $\alpha$  и выбрать соответствующий статистический критерий. Уровень значимости, например, можно зафиксировать на уровне 0,05. Для проверки гипотезы  $H_0$  следует использовать критерий Колмогорова-Смирнова [3]. В том случае, когда гипотеза  $H_0$  отклоняется по причине ее малой вероятности, то принимается альтернативная гипотеза  $H_1$ , состоящая в том, что ЭКФ  $F_1(y)$  и  $F_2(y)$  значимо различаются. Мерой различия  $F_1(y)$  и  $F_2(y)$  может являться статистика Колмогорова-Смирнова  $\lambda$ , которая вычисляется

по формуле:  $\lambda = d_{\max} \sqrt{\frac{N_1 \cdot N_2}{N_1 + N_2}}$  Для принятия решения в отношении проверяемой гипотезы  $H_0$

необходимо сравнить эмпирическое значение статистики Колмогорова-Смирнова  $\lambda$  с критическим значением  $\lambda_{кр}$ , которое зависит от выбранного уровня значимости. Для уровня значимости  $\alpha = 0,05$  критическое значение статистики Колмогорова-Смирнова равно  $\lambda_{кр}(0,05) = 1,36$ . Решение в отношении гипотезы  $H_0$  принимается на основании следующего правила: если  $\lambda < \lambda_{кр}$ , то нет основания отклонить гипотезу  $H_0$ , различия между ЭКФ  $F_1(y)$  и  $F_2(y)$  статистически незначимы; если  $\lambda \geq \lambda_{кр}$ , то есть основание отклонить гипотезу  $H_0$  и принять гипотезу  $H_1$ , для выбранного уровня значимости  $\alpha$  различия между ЭКФ  $F_1(y)$  и  $F_2(y)$  статистически значимы. На этом третий этап вычислений можно считать выполненным.

На четвертом этапе выполняется категоризация исследуемого непрерывного КДП, для которого обосновано значимое различие между ЭКФ  $F_1(y)$  и  $F_2(y)$ . На этом же этапе производится проверка гипотезы об отсутствии значимых различий между категоризированными распределениями КДП, построенными для выборок  $V_1$  и  $V_2$ . Категоризация статистических распределений в выборочных совокупностях  $V_1$  и  $V_2$  осуществляется на основе вычисленного значения  $y_p$ , которое выбирается в качестве порогового значения. В результате категоризации образуются две категории. Первая категория – это категория допороговых значений, для которой выполняется условие  $X \leq y_p$ . Вторая категория – это категория надпороговых значений, для которой выполняется условие  $X > y_p$ . Указанные категории будем обозначать соответственно  $K_1$  и  $K_2$ . Категоризация непрерывного КДП, по сути, является преобразованием непрерывного признака в порядковый дихотомический признак, имеющий две упорядоченные категории. Упорядоченность категорий выражается в том, что значения КДП, отнесенные к категории  $K_2$ , больше значений признака, отнесенных к категории  $K_1$ . В образованных категориях производится подсчет абсолютного числа значений и соответствующих им относительных частот.

Таблица 2. Таблица сопряженности категоризированного косвенного диагностического признака (КДП)

Выборочные совокупности	Категории признака	
	$K_1$	$K_2$
$V_1$	$f_{11}; p_{11} = \frac{f_{11}}{N_1}$	$f_{12}; p_{12} = \frac{f_{12}}{N_1}$
$V_2$	$f_{21}; p_{21} = \frac{f_{21}}{N_2}$	$f_{22}; p_{22} = \frac{f_{22}}{N_2}$

В таблице 2 использованы следующие обозначения:  $N_1$  – число единиц наблюдения в выборке  $V_1$ ;  $N_2$  – число единиц наблюдения в выборке  $V_2$ ;  $f_{11}$  – число единиц наблюдения (абсолютная частота) в выборке  $V_1$ , у которых зафиксирована категория  $K_1$ ;  $f_{12}$  – число единиц наблюдения в выборке  $V_1$  у которых зафиксирована категория  $K_2$ ;  $f_{21}$  – число единиц наблюдения в выборке  $V_2$ , у которых зафиксирована категория  $K_1$ ;  $f_{22}$  – число единиц наблюдения в выборке  $V_2$ , у которых зафиксирована категория  $K_2$ . Величины  $p_{11}$ ,  $p_{12}$ ,  $p_{21}$ ,  $p_{22}$  являются относительными частотами (долями), которые соответствуют абсолютным частотам  $f_{11}$ ,  $f_{12}$ ,  $f_{21}$ ,  $f_{22}$ . Относительные частоты  $p_{11}$  и  $p_{12}$  в первой строке таблицы 2 представляют выборочное дискретное статистическое распределение  $D_1(K)$  категоризированного признака  $K$  в выборке  $V_1$ . Относительные частоты  $p_{21}$  и  $p_{22}$  во второй строке таблицы 2 представляют выборочное дискретное статистическое распределение  $D_2(K)$  категоризированного признака  $K$  в выборке  $V_2$ . Категоризированный признак  $K$ , являющийся аргументом дискретных статистических распределений  $D_1(K)$  и  $D_2(K)$ , может принимать два значения:  $K_1$  и  $K_2$ . Если существует значимое различие между ЭКФ  $F_1(y)$  и  $F_2(y)$ , то после категоризации по порогу и преобразований оно должно сохраниться и между дискретными статистическими распределениями  $D_1(K)$  и  $D_2(K)$ .

Для проверки гипотезы  $H_0$  об отсутствии значимых различий между дискретными распределениями  $D_1(K)$  и  $D_2(K)$ , представленными таблицей 2, можно использовать критерий хи-квадрат (Пирсона) [1, 3] или точный критерий Фишера [2], если анализируются выборки малого объема. Сущность и алгоритмы реализации этих критериев описаны, например, в [2]. Указанные критерии, в случае отклонения гипотезы  $H_0$  и принятия гипотезы  $H_1$  о существовании значимых различий, можно также использовать для обоснования оптимального порогового значения для категоризации непрерывного КДП. При оптимальном по критерию Колмогорова–Смирнова пороговом значении  $y_p$  величина статистики хи-квадрат, вычисленная по таблице 2, будет иметь наибольшее значение. При этом вероятность, вычисляемая в точном критерии Фишера, будет минимальной. После завершения описанных выше преобразований и вычислений четвертый этап можно считать законченным.

На пятом, заключительном, этапе производится оценка информативности исследуемого КДП. Для оценки информативности КДП используется информационная мера Кульбака, в основе которой лежит расхождение (дивергенция) между дискретными статистическими распределениями  $D_1(K)$  и  $D_2(K)$ . Информативность КДП по Кульбаку вычисляется по формуле:

$$J[D_1(K), D_2(K)] = \left[ 10 \lg \left( \frac{p_{11}}{p_{21}} \right) \cdot 0,5(p_{11} - p_{21}) \right] + \left[ 10 \lg \left( \frac{p_{12}}{p_{22}} \right) \cdot 0,5(p_{12} - p_{22}) \right].$$

В приведенной формуле используются эмпирические вероятности  $p_{11}$ ,  $p_{12}$ ,  $p_{21}$ ,  $p_{22}$ , вычисленные ранее в таблице 2. Величины  $10 \lg \left( \frac{p_{11}}{p_{21}} \right) = S(K_1)$  и  $10 \lg \left( \frac{p_{12}}{p_{22}} \right) = S(K_2)$  являются диагностическими коэффициентами для категорий  $K_1$  и  $K_2$  соответственно. Коэффициент 0,5 в формуле используется для усреднения и приближения к среднему диагностическому порогу при последующем использовании КДП в диагностическом критерии. С учетом введенных обозначений формула для вычисления информативности КДП имеет вид:

$$J[D_1(K), D_2(K)] = [S(K_1) \cdot 0,5(p_{11} - p_{21})] + [S(K_2) \cdot 0,5(p_{12} - p_{22})].$$

Вычисление величины  $J[D_1(K), D_2(K)]$  для исследуемого КДП завершает пятый этап и в целом весь разработанный способ оценки информативности признака.

## Заключение

Способ оценки информативности непрерывных КДП содержит пять основных этапов обработки первичных статистических данных. Для автоматизации вычислений можно, например, использовать математические и статистические функции табличного процессора Microsoft Excel. Оценка информативности непрерывных КДП с использованием разработанного способа позволяет выделить из множества исследуемых косвенных признаков те, которые несут полезную

информацию. Выделенные признаки могут быть проранжированы по их информативности и в дальнейшем использованы для построения диагностического алгоритма. В заключении следует отметить, что оценка информативности и выделение непрерывных признаков, имеющих значение для диагностики, являются первоосновой для построения диагностического алгоритма. Разработка диагностического алгоритма под конкретное заболевание является отдельной самостоятельной исследовательской задачей.

### Литература (references)

1. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Руководство в 2-х томах. Т.1. Теоретическая статистика / Под редакцией Ю.М. Комарова. – М.: Медицина, 2000. – 412 с. [Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. *Statistika v medicine i biologii: Rukovodstvo v 2-h tomah. T.1. Teoreticheskaja statistika*. Statistics in medicine and biology: Guide in 2 volumes. V.1. Theoretical statistics. – Moscow: Medicine, 2000. – 412 p. (in Russian)]
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с. [Glanc S. *Mediko-biologicheskaja statistika*. Medical and biological statistics. Per. with English. – Moscow: Praktika, 1998. – 459 p. (in Russian)]
3. Сидоренко Е.В. Методы математической обработки в психологии. – СПб: ООО «Речь», 2003. – 350 с. [Sidorenko E.V. *Metody matematicheskoy obrabotki v psihologii*. Methods of mathematical processing in psychology. – Saint-Petersburg: ООО "Rech", 2003. – 350 p. (in Russian)]

### Информация об авторах

*Лямец Леонид Леонидович* – кандидат технических наук, доцент, заведующий кафедрой физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: LLL190965@yandex.ru

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

## ОБЗОРЫ

*УДК 612.823***РАЗВИТИЕ, СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ СЕПТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ**  
**© Бонь Е.И.***Гродненский государственный медицинский университет, 230009, Беларусь Гродно, ул. Горького, 80**Резюме*

**Цель.** Анализ и обобщение данных литературы о развитии, строении и функциях септальной области головного мозга крыс.

**Методика.** Основой исследования стал обзор современной литературы по заявленной теме.

**Результаты.** В септальной области располагаются четыре группы ядер: латеральная, медиальная, каудальная и вентральная. Нейроны, их образующие, весьма разнообразны по своей нейромедиаторной природе. Ядер септальной области образует морфофункциональные связи, по крайней мере, с тремя другими отделами головного мозга: гипоталамусом, гиппокампом и миндалиной.

**Заключение.** Септальная область представляет собой сложный комплекс ядерных структур, нейроны которого весьма разнообразны по своей нейромедиаторной природе и формируют многочисленные афферентные и эфферентные связи с другими отделами головного мозга. Ядра септальной области вовлечены в широкий спектр вегетативных, нейроэндокринных, поведенческих и когнитивных реакций организма и дальнейшее их изучение в норме и при экспериментальной патологии дает фундаментальную основу для внедрения результатов в клинические исследования.

*Ключевые слова:* септальная область, крысы, головной мозг

**DEVELOPMENT, STRUCTURE AND FUNCTIONS OF THE SEPTAL REGION OF THE RAT'S BRAIN**  
**Bon' L.I.***Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230009, Grodno, Republic Belarus**Abstract*

**Objective.** Analysis and generalization of literature data on the development, structure and functions of the septal region of the rat's brain.

**Methods.** For this research, various literature on the relevant topic was collected and analyzed.

**Results.** Four groups of nuclei are located in the septal region: lateral, medial, caudal and ventral. The neurons forming them are very diverse in their neurotransmitter nature. The nucleus of the septal region forms morphofunctional connections with at least three other brain regions: the hypothalamus, the hippocampus and the amygdala.

**Conclusion.** The septal region is a complex of nuclear structures, the neurons of which are very diverse in their neuromediator nature and form numerous afferent and efferent connections with other parts of the brain. The nuclei of the septal region are involved in a wide range of neuroendocrine, behavioral and cognitive reactions and their further study in normal conditions and in experimental pathology provides a fundamental basis for integrating the results into clinical studies.

*Keywords:* septal region, rats, brain

**Введение**

Крыса является частым объектом экспериментальных исследований, в том числе, связанных с изучением структуры и функции головного мозга. Сведения об особенностях строения и развития различных отделов головного мозга крысы создают фундаментальную основу для проведения различных научных проектов. Некоторые отделы головного мозга получили свое название в связи со своей формой (гиппокамп, миндалина), текстурой (стриатум), локализацией (паравентрикулярные ядра) или даже цветом (черная субстанция), хотя зачастую в то, время когда они были



обнаружены, исследователи еще ничего не знали об их цито-и миелоархитектонике. В соответствии с этой общей тенденцией, медиальная межжелудочковая перегородка конечного мозга получила название septum (латинское «перегородка, стена»), у человека – septum pellucidum из-за прозрачности [22, 23]. В течение XX в. в септальной области были выделены несколько скоплений тел нейронов, то есть ядер, и были установлены проекционные связи ее с гиппокампом [15]. Все ядра септальной области были предметом очень немногих исследований и остаются достаточно мало изученными [1, 18, 19, 23, 26, 27]. Даже границы септальной области до сих пор обсуждаются, и представленные в данном обзоре основаны на исследованиях Swanson L.W. [23] с небольшими модификациями [1, 18].

Цель обзора – анализ и обобщение данных литературы о развитии, строении и функциях септальной области головного мозга крыс для дальнейшего изучения в норме и при экспериментальной патологии, что послужит созданию фундаментальной основы клинических исследований.

### **Анатомическая организация септальной области**

В септальной области располагаются четыре группы ядер. Латеральная группа содержит латеральное септальное ядро, септофимбриальное и септогиппокампальное ядра. Медиальный септальный комплекс включает медиальное септальное ядро и ядро диагональной полосы. Каудальная группа состоит из треугольного ядра, ядра передней комиссуры и медуллярной полосы. Наконец, ядро терминальной полосы образует вентральную группу [20, 23]. Большая часть нейронов ядер септальной области образует морфофункциональные связи, по крайней мере, с тремя другими отделами головного мозга: гипоталамусом, гиппокампом и миндалиной [18, 23].

### **Развитие нейронов ядер септальной области**

Ядра септальной области развиваются из перегородки, которую образует ростровентромедиальная стенка конечного мозга. На ранних стадиях эмбриогенеза этот зачаток лежит рострально к полосатому и паллидальному гребнями вентрально к ростромедиальному кортикальному зародышевому нейроэпителлию. Ядро терминальной полосы развивается из передней части вентрального угла рога бокового желудочка. Слияние правого и левого зачатка септальной области происходит на 15 сут. эмбриогенеза, затем происходит интенсивное развитие остальных базальных ядер и передней комиссуры (17 сут. эмбриогенеза). Большинство нейронов септальной области генерируются с 12 по 18 сут. пренатального онтогенеза [2].

Нейроны медиальной, каудальной и вентральные группы ядер развиваются раньше (12-16 сут. эмбриогенеза), чем нейроны латерального септального комплекса (14-18 сут. эмбриогенеза). Пространственно-временные закономерности генезиса этих групп клеток также различны. Медиальное и вентральное ядра распространяются в ростральном и каудальном направлении, тогда как латеральное – в латерально-медиальном.

Первые восходящие моноаминергические (серотонинергические) волокна из ствола мозга входят в септальную область от медиального пучка переднего мозга на 15-16 сут. эмбриогенеза. Большинство афферентных волокон (из гипоталамуса и среднего мозга) развиваются позже (с 18-х суток), распространяясь в латерально-медиальном направлении [2].

Формирование связей с гиппокампом начинается в эмбриогенезе. Предполагается, что клетки латеральной группы ядер начинают дифференцироваться, когда афференты гиппокампа входят в это ядро. Но развитие большинства катехоламинергических и пептидергических трактов происходит значительно позднее (на 1-6 сут. после рождения). В этот период в латеральных ядрах происходит снижение плотности перикарионов нейронов, увеличение размеров клеток, дифференцировка органелл. Полного своего развития синаптические контакты между нейронами различных ядер септальной области, а также с гиппокампом, миндалиной, гипоталамусом и средним мозгом достигают к 3-й нед. постнатального развития [2, 6, 7, 14, 18, 24].

### **Миело- и цитоархитектоника ядер септальной области. Миелоархитектоника**

Афферентные и эфферентные волокна септальной области образуют четыре тракта: свод, терминальную полосу, медиальный пучок переднего мозга и медуллярную полосу. Латеральная и медиальная группы связаны с гиппокампом через фимбрию, вентральная группа связана с миндалиной через терминальную полосу, а каудальная группа формирует медуллярную полосу и свод. Все септальные ядра получают обильные афферентные входы из медиального пучка переднего мозга, и большинство септальных нейронов образуют также и эфферентные

волокна. Вентральная группа ядер получает афференты от латеральной области гипоталамуса и наружных отделов бледного шара, формирует связи с медиальным ядром миндалины, вентромедиальным преоптическим, медиальным преоптическим и вентральным преамиллярным ядрами гипоталамуса. Латеральные области ядра терминальной полоски образуют синаптические связи с ядерными структурами ствола мозга [6, 7, 18, 23-25].

#### **Цитоархитектоника латеральной группы ядер септальной области**

Латеральная группа представляет собой самое крупное скопление тел нейронов в септальной области. Ядра не являются однородной структурой, нейроны в них отличаются по размерам. Существуют области с различной плотностью расположения клеток. Обычно в ядрах латеральной группы выделяют дорсальную, промежуточную и вентральную часть, хотя эти границы достаточно спорны. Дендриты нейронов ядер латеральной группы имеют развитый шипиковый аппарат, однако в латеральном септальном ядре обнаружен особый класс нейронов, у которых шипики расположены на самом теле клетки. Септофимбриальные нейроны в среднем имеют большие размеры, по сравнению с другими нейронами ядер латеральной группы. Аксоны некоторых нейронов образуют коллатерали, что предполагает наличие локальных тормозных влияний, однако виды этих интернейронов не установлены и не описаны [1, 23].

#### **Цитоархитектоника медиальной группы ядер септальной области**

Цитоархитектонические границы между медиальным септальным ядром и ядром диагональной полоски не выражены, оба скопления тел нейронов связаны аксонами нейронов ядра диагональной полоски. В медиальной группе ядер септальной области описаны несколько типов нейронов. Некоторые из нейронов крупные, гиперхромные, а другие – мелкие веретеновидные [18, 20, 23].

#### **Цитоархитектоника каудальной группы ядер септальной области**

Треугольное ядро и ядро передней комиссуры образованы плотно расположенными перикарионами нейронов. Нейроны медуллярной полоски намного меньше по размерам, их цитоплазма лишь слегка окрашивается тионином [15, 20, 23].

#### **Цитоархитектоника вентральной группы ядер септальной области**

Существуют противоречивые данные о гистологической организации ядра терминальной полоски. Предлагается разделение ядра на несколько субъядер. Кроме того, сведения о точной топографии афферентных и эфферентных связей между данным ядром и другими структурами (миндалины, гипоталамус, ствол мозга) также неоднозначны [6, 7, 23]. Классификация нейронов данной области в основном базируется не на морфологических различиях, а на нейромедиаторной природе, которая будет описана ниже.

#### **Нейромедиаторы септальной области**

Вся септальная область богата ГАМК-эргическими нейронами, которые экспрессируют декарбоксилазу глутаминовой кислоты [29]. Однако ГАМК-эргические нейроны не образуют гомогенную популяцию – в септальной области встречаются и другие нейроны.

#### **Нейромедиаторы латеральной группы ядер септальной области**

Хемоархитектоника ядер латеральной группы крайне неоднородна. Каудальную промежуточную часть латерального септального ядра подразделяют на четыре вентродорсально ориентированных слоя, соответствующих попеременному распределению кальбиндина и тирозингидроксилазы. С помощью гибридизации *in situ*, было установлено, что роstralная часть латерального септального ядра содержит в основном энкефалинергические и нейротензинергические нейроны, каудальная часть – соматостатинергические, а вентральная – нейроны, экспрессирующие эстроген  $\alpha$ . Септогиппокампальное ядро содержит нейроны, экспрессирующие соматостатин и нейропептид Y. В септофимбриальном ядре находятся энкефалинергические нейроны [4, 8, 11, 12].

#### **Нейромедиаторы медиальной группы ядер септальной области**

Медиальное септальное ядро и диагональная полоска содержит большое количество холинергических нейронов. Это является отличительной чертой данной группы, однако

хемоархитектоника, в целом, довольно сложна. Описаны по крайней мере 3 различных по типу вырабатываемого нейромедиатора класса нейронов: 1) Холинергические нейроны, которые содержат ферменты холинацетилтрансферазу и ацетилхолинэстеразу, наиболее многочисленны. Кроме того, холинергические нейроны содержат глутамат, оксид азота, нейропептиды. Коэкспрессия этих молекул в холинергических нейронах или их возможные взаимодействия с ацетилхолином достаточно сложны и не все аспекты их интеграции достаточно изучены. 2) Вторую группу образуют ГАМК-эргические нейроны. Большинство из них синтезируют и ряд других соединений: кальцийсвязывающие белки, и трофические факторы. Некоторые ГАМК-эргические нейроны, возможно, являются локальными интернейронами. 3) Нейроэндокринные нейроны образуют третий класс. Они вырабатывают глутамат, ацетилхолин, серотонин, дофамин и норэпинефрин. Многие из этих нейронов формируют афферентные связи с гиппокампом [3, 4, 8, 11-13, 17].

### **Нейромедиаторы каудальной группы ядер септальной области**

В ядрах данной группы наблюдается большое разнообразие различных по нейромедиаторной природе нейронов. В треугольном ядре преобладают нейроны, экспрессирующие кальретинин, кальбиндин и фермент аденозин-деаминазу. Энкефалин продуцируют нейроны всех ядер каудальной группы [17]. К каудальным ядрам подходят афферентные волокна из ствола мозга. В частности, в ядре передней комиссуры обнаружены многочисленные норадренергические синапсы. Кроме того, это ядро и треугольное ядро содержат и холинергические синапсы, содержащие ферменты холинацетилтрансферазу и ацетилхолинэстеразу [4, 8, 11-13].

### **Нейромедиаторы вентральной группы ядер септальной области**

В ядре терминальной полоски отмечена интенсивная экспрессия вещества Р, но, кроме этого, у нейронов к эстрогенам и андрогенам [10].

### **Функции ядер септальной области.**

Ядра септальной области вовлечены в широкий спектр вегетативных, нейроэндокринных, поведенческих и когнитивных реакций [21, 22]. Повреждение латеральной группы ядер приводит к значительным изменениям в эмоциональном поведении – так называемой «септальной ярости». Последующие эксперименты позволили уточнить, что латеральное септальное ядро является основной структурой, отвечающей за возникновение «септальной ярости» [21, 23].

Повреждения медиальной группы ядер вызывают ряд когнитивных нарушений (расстройства внимания и памяти), а также приводят к десинхронизации электрической тета-активности гиппокампа, связанной с механизмами памяти. ГАМК-эргические и холинергические нейроны медиальной группы ядер септальной области играют важную роль в синхронизацию биоэлектрической активности интернейронов гиппокампа. Иногда их называют «кардиостимуляторами гиппокампа». Сами же септальные нейроны под контролем ствола мозга [5, 9, 16, 28]. Ядра латеральной, медиальной, каудальной и вентральной групп принимают участие, в том числе посредством связей с гипоталамусом, в пищевом и сексуальном поведении, формировании доминантно-подчиненных отношений и родительской привязанности к детям [21-23].

### **Заключение**

Таким образом, септальная область представляет собой сложный комплекс ядерных структур, нейроны которого весьма разнообразны по своей нейромедиаторной природе и формируют многочисленные афферентные и эфферентные связи с другими отделами головного мозга. Ядра септальной области вовлечены в широкий спектр вегетативных, нейроэндокринных, поведенческих и когнитивных реакций организма и дальнейшее их изучение в норме и при экспериментальной патологии дает фундаментальную основу для внедрения результатов в клинические исследования.

### **Литература(references)**

1. Alonso J.R., Frotscher M. Organization of the septal region in the rat brain: A Golgi/EM study of lateral septal neurons // *Neurology*. – 1989. – N286. – P. 472-487.

2. Alvarez-Bolado G., Swanson L.W. Developmental brain maps: Structure of the embryonic rat brain. – Elsevier, Amsterdam, 1986. – 289 p.
3. Barnes N.M., Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function // *Neuropharmacology*. – 1999. – N38. – P. 1083-1152.
4. Castro-Sierra E., Chico P.F., Portugal R.A. Neurotransmitters of the limbic system. Amygdala. I. Part one // *Brain Research*. – 2005. – N28 – P. 27-32.
5. Denham M.J., Borisjuk R.M. A model of theta rhythm production in the septal-hippocampal system and its modulation by ascending brainstem pathways // *Hippocampus*. – 2000. – N10. – P. 698-716.
6. Dong H.W., Petrovich G.D., Swanson L.W. Organization of projections from the juxtacapsular nucleus of the BST: A PHAL study in the rat // *Brain Research*. – 2000. – N859. – P. 1-14.
7. Dong H.W., Petrovich G.D., Swanson L.W. Topography of projections from the amygdala to bed nuclei of the stria terminalis // *Brain Research*. – 2001. – N38. – P. 192-246.
8. Gonzalo-Ruiz A., Morte L. Localization of amino acids, neuropeptides and cholinergic markers in neurons of the septum-diagonal band complex projecting to the retrosplenial granular cortex of the rat // *Brain Research*. – 2000. – N52. – P. 499-510.
9. Hirase H., Leinekugel X., Csicsvari J. et al. Behavior-dependent states of the hippocampal network affect functional clustering of neurons // *Neuroscience*. – 2001. – N21. – P. 145-150.
10. Ljungdahl A., Hokfelt T., Nilsson G. Distribution of substance P-like immunoreactivity in the central nervous system of the rat. I. Cell bodies and terminals // *Neuroscience*. – 1978. – N3. – P. 861-943.
11. Lorén I., Emson P., Fahrenkrug J. et al. Distribution of vasoactive intestinal polypeptide in the rat and mouse brain // *Neuroscience* – 1979. – N4. – P. 1953-1976.
12. Lucas L.R., Hurley D.L., Krause J.E. Harlan R.E. Localization of the tachykinin neurokinin B precursor peptide in rat brain by immunocytochemistry and in situ hybridization // *Neuroscience*. – 1992. – N51. – P. 317-345.
13. Ma Q.P., Yin G.F., Ai M.K., Han J.S. Serotonergic projections from the nucleus raphe dorsalis to the amygdala in the rat // *Neuroscience Letters*. – 1991. – N134. – P. 21-24.
14. Majak K., Pikkarainen M., Kemppainen S. et al. Projections from the amygdaloid complex to the claustrum and the endopiriform nucleus: A Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in the rat // *Neurology*. – 2002. – N451. – P. 236-249.
15. Ramón y Cajal S. *Histologie du système nerveux de l'Homme et des Vertèbres*. – Maloine: Paris, 1911. – 314 p.
16. Shin J., Talnov A. A single trial analysis of hippocampal theta frequency during nonsteady wheel running in rats // *Brain Research*. – 2001. – N897. – P. 217-221.
17. Shouse M.N., Staba R.J., Saquib S.F., Farber P.R. Monoamines and sleep: Microdialysis finding in pons and amygdala // *Brain Research*. – 2000. – N860. – P. 181-189.
18. Sparks P.D., Ledoux J.E. The septal complex as seen through the context of fear. *The Behavioral Neuroscience of the Septal Region*. – Springer-Verlag, New York, 2000. – 269 p.
19. Staiger J.F. Pattern of afferents to the lateral septum // *Cell Tissue Research*. – 1989. – N257. – P. 471-490.
20. Swanson L.W. *Brain Maps: Structure of the Rat Brain*. – Elsevier, Amsterdam, 1998. – 267 p.
21. Swanson L.W. Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior // *Brain Research*. – 2000. – N886. – P. 113-164.
22. Swanson L.W. What is the brain? // *Trends Neuroscience*. – 2000. – N23. – P. 519-527.
23. Swanson L.W., Risold P.Y. On the basic architecture of the septal region. *The Behavioral Neuroscience of the Septal Region*. – Springer-Verlag, New York, 2000. – 14 p.
24. Totterdell S., Meredith G.E. Topographical organization of projections from the entorhinal cortex to the striatum of the rat // *Neuroscience*. – 1997. – N78. – P. 715-729.
25. Vertes R.P., Mckenna J.T. Collateral projections from the supramammillary nucleus to the medial septum and hippocampus // *Synapse*. – 2000. – N38. – P. 281-293.
26. Walsh T.J. The medial septum and working/episodic memory. *The Behavioral Neuroscience of the Septal Region*. – Springer-Verlag, New York, 2000. – 362 p.
27. Whishaw I.Q. The septohippocampal system and path integration. *The Behavioral Neuroscience of the Septal Region*. – Springer-Verlag, New York, 2000. – 297 p.
28. Wiebe S.P., Staubli U.V. Recognition memory correlates of hippocampal theta cells // *Neuroscience*. – 2001. – N21. – P. 3955-3967.
29. Wu, M., Shanabrough, M., Leranth, C., Alreja, M. Cholinergic excitation of septohippocampal GABA but not cholinergic neurons: Implications for learning and memory // *Neuroscience*. – 2000. – N20. – P. 3900-3908.

### Информация об авторе

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

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА****ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ***УДК 616.72-002-07-08***ПОВЫШЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГОНАРТРОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОЙ СХЕМЫ ТЕРАПИИ****© Рябинин С.В., Самодай В.Г., Пелешенко Е.И.***Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10**Резюме*

**Цель.** Сравнительный анализ эффективности схем лечения с использованием различного набора фармакотерапевтических средств из предусмотренных стандартами терапии деформирующего остеоартроза коленного сустава, а также схемы лечения с включением дополнительно к стандарту богатой тромбоцитами аутоплазмы (АутоБоТП) и препаратов гиалуроновой кислоты (ПГП).

**Материалы.** Выполнено обследование и лечение 63 пациентов с диагнозом гонартроз II-III стадии. Пациенты I группы получали стандартное лечение (СтТ), II группы – к СтТ добавляли инъекции АутоБоТП, III группы – к СтТ добавляли ПГК и АутоБоТП. Состояние пациентов до и после лечения оценивали с использованием общепринятых шкал и опросников и электролитному составу синовиальной жидкости (СЖ).

**Результаты.** Наилучший результат терапии у пациентов III группы. Наблюдалось уменьшение выраженности болевых ощущений с большим периодом ремиссии, увеличение объема движения и нормализация минерального обмена в СЖ, за счет снижения соотношения  $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}$ .

**Заключение.** Использование предложенной системы терапия гонартроза по схеме СтТ с ПГК и АутоБоТП позволяет улучшить результаты лечения и повысить качество жизни пациентов.

*Ключевые слова:* гонартроз, схемы терапии, богатая тромбоцитами аутоплазма, гиалуронаты, синовиа, показатели минерального обмена

**IMPROVEMENT OF CLINICAL EFFECTIVENESS OF GONARTHROSIS TREATMENT USING PERSONALIZED THERAPY SCHEME****Ryabinin S.V., Samodai V.G., Peleshenko E.I.***Voronezh N.N. Burdenko State Medical University, 394036, 10, Studencheskaya Street, Voronezh, Russia**Abstract*

**Objective.** Comparative analysis of therapy regimens efficacy with the use of different numbers of pharmacotherapeutic remedies from the therapy standards provided for deforming knee joint osteoarthritis as well as therapy regimens supplemented with autoplasm rich in platelet growth factor and hyaluronic acid preparations.

**Materials.** Examination and treatment of 63 patients with the diagnosis of 2<sup>nd</sup> or 3<sup>d</sup> stage of gonarthrosis were performed. The first group patients were given standard therapy (ST). In the second group ST was coupled with injections of autoplasm rich in platelet growth factor. In the third group ST was added with hyaluronic acid preparations and autoplasm rich in platelet growth factor. The patients' conditions before and after the therapy were assessed using conventional scales and questionnaires and by electrolytic composition of synovial fluid (synovia).

**Results.** The best therapy results were observed in the 3<sup>d</sup> group of patients. Reduction of painful sensations intensity and longer remission period were observed. Increased range of motions and mineral metabolism normalization in synovial fluid (synovia) due to decreased ratio of  $\text{Ca}^{2+}/\text{PO}_4^{3-}$  were also present.

**Conclusion.** The use of the proposed gonarthrosis therapy regimen according to the scheme ST accompanied by hyaluronic acid preparations and autoplasm rich in platelet growth factor allows to improve the treatment results and increase the patients' life quality.

**Keywords:** gonarthrosis, therapy regimens, autoplasm rich in platelet growth factor, hyaluronates, synovia, mineral metabolism rates

## Введение

Остеоартроз (ОА) является прогрессирующим заболеванием, которое сопровождается постоянной болью в суставах и функциональными ограничениями, что значительно снижает качество жизни пациентов и приводит к инвалидности. В России ОА страдают 13% взрослого населения, в 68% случаев поражаются коленный или тазобедренный суставы [2]. В терапии данной патологии используется широкий спектр немедикаментозных и медикаментозных методов, однако ведение пациентов с ОА сопряжено с необходимостью принятия решений выбора наиболее адекватной схемы терапии индивидуально для пациента, включающей определенные фармако-терапевтические средства из всего арсенала разрешенных стандартами терапии [3, 9].

Для оценки эффективности полученного курса лечения часто используют специальные опросники позволяющие обнаружить связь между выраженностью боли и нарушениями функционального состояния пациентов. Однако следует учитывать, что клиническая симптоматика является обобщающим критерием, включающим субъективные ощущения пациента, значительно варьирующиеся в зависимости от личностных особенностей. В этом отношении перспективным представляется лабораторное исследование электролитного состава синовиальной жидкости (СЖ). Использование объективных количественных критериев внутрисуставной среды позволит оценить выраженность патологии сустава, а также сравнить эффективность внутрисуставной терапии, оказывающей влияние на синовиальную среду сустава.

Цель исследования – выполнение сравнительного анализа эффективности схем лечения с использованием различного набора фармакотерапевтических средств из предусмотренных стандартами терапии деформирующего остеоартроза коленного сустава, а также схемы лечения с включением дополнительно к стандарту АутоБоТП и препаратов гиалуриновой кислоты.

## Методика

Исследование выполнено на базе травматологического отделения Воронежской городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1 (БУЗ ВО «ВГКБСМП №1») и медицинского центра «Газпроектинжиниринг» г. Воронежа. Под наблюдением находилось 63 пациента с диагнозом гонартроз (артроз коленного сустава) (код М17 по МКБ-10). Клинический диагноз установлен на основании диагностических критериев предложенных на первом съезде ревматологов России в 1993 г. [1]. Рентгенологическую стадию определяли по классификации Kellgren и Lawrence, разработанную для оценки тяжести ОА коленного сустава. Критерии включения: длительность эпизода боли в области коленного сустава не менее четырех месяцев подряд; наличие на рентгенограммах признаков остеоартроза II-III стадии; тяжесть гонартроза не менее 4 баллов по альгофункциональному индексу Лекена, неэффективность предшествующего лечения, в том числе с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Критерии исключения: ревматоидный или серонегативный артрит, коагулопатия, болезни внутренних органов в стадии субкомпенсации и декомпенсации, болезни сосудов нижних конечностей, онкологическая патология, отсутствие остеопороза второй и более высоких степеней по данным денситометрии. С каждым пациентом заключали договор об информированном согласии на участие в клиническом исследовании.

Методом простой рандомизации пациенты были разделены на три группы по 21 человеку, сопоставимые по возрастному-половому составу, длительности заболевания, выраженности рентгенологических изменений и функциональных нарушений суставов. Пациенты I группы получали комплексное лечение остеоартроза коленных суставов согласно принятым стандартам [3, 9], а именно, физиотерапию, блокаторы протонного насоса, общее и местное использование НПВП, хондропротекторы. Физиотерапия состояла из магнитотерапии и фонофореза с гидрокортизоновой мазью на область коленного сустава (курс лечения – 10 процедур). В качестве НПВП пациенты получали «Артрозан» (действующее вещество – мелоксикам) по 2,5 мл (15 мг) по

схеме 2 внутримышечные инъекции в сут. №5, затем переходили на пероральный прием препарата «Целебрекс» (Целекоксиб) по 200 мг 2 раза в сут. после еды в течении 14 сут. В качестве блокатора протонного насоса применялся «Омепразол» в дозировке 20 мг (утром внутрь за 30 минут до еды на протяжении всего приема НПВП). В качестве хондропротектора назначали препарат «Алфлутоп» по схеме 1 мл внутримышечно 1 раз в сут. №20. Местно использовали «Фастум-Гель» (активное вещество – кетопрофен) 2 раза в сут. местно на область коленного сустава в течении 20 сут. В схему были включены миорелаксанты центрального действия и витамины [3]. В качестве центрального миорелаксанта назначали препарат «Мидокалм» (тольперизона гидрохлорид 100 мг) по схеме 1 внутримышечная инъекция (1 мл) 1 раз в сут. №10. «Мильгамма» (пиридоксин гидрохлорид (B6), тиамин бромид (B1), цианкобаламин (B12)) по схеме 2 мл внутримышечно 1 раз в сут. через день №10. Пациенты II группы получали лечение по стандартной схеме, описанной выше, с добавлением инъекций в полость коленного сустава АутоБоТП с интервалом одна процедура в неделю №5. Пациенты III группы наряду со стандартным лечением получали препарат гиалуроновой кислоты и АутоБоТП. В качестве ПГК использовали «СИНВИСК I», производитель Джензайм Биосерджерс (США), объемом 6 мл. Вначале проводили инъекцию АутоБоТП, затем через неделю – ПГК, далее лечение АутоБоТП по прежней схеме в течение 3-х нед.

В каждой из групп пациентов клинические параметры оценивали выраженность боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в покое и при ходьбе по ровной поверхности в мм; индексы WOMAC по шкалам боли, скованности, функциональной активности; суммарный альго-функциональный индекса Лекена для гонартроза в баллах [7]. Контроль за эффективностью лечения осуществлялся через 3, 6, 12 и 24 нед. терапии. Помимо применения нескольких шкал, тестов и опросников, для полноты характеристики основных клинико-функциональных проявлений и увеличения достоверности результатов, оценивали электролитный состав синовиальной жидкости, в частности соотношение  $Ca^{2+}/PO_4^{3-}$ , до лечения и через 6 нед. после окончания курса терапии. Для исследования получали пунктаты синовиальной жидкости объемом 1 мл. Количественное определение концентрации общего кальция и неорганического фосфата в СЖ изучали с помощью биохимического анализатора «Stat Fax 1904 Plus» (США), с применением набора реагентов Vital Diagnostics (Россия, Санкт-Петербург), путем измерения оптической плотности пробы с последующим пересчетом результатов измерений с помощью встроенных градуированных графиков в необходимый параметр (концентрацию). Специальных исследований здоровых добровольцев, которые могли составить контрольную группу, мы не проводили, поскольку для взятия пунктаты синовиальной жидкости необходимы веские клинические обоснования, выполнение исследования не может послужить этически необходимым и достаточным условием для такой процедуры. В качестве контрольных показателей, соответствующих уровню нормы лабораторно-диагностических маркеров синовиальной жидкости использовали данные, полученные другими исследователями [6].

Достоверность результатов оценивали с использованием параметрического критерия Стьюдента ( $p < 0,05$ ) с предварительной оценки нормальности распределения. Для построения оценки вероятной эффективности схем терапии по критерию увеличения объема движений в коленном суставе использовали теорему Байеса.

## Результаты исследования

Всего обследовано 37 (58,7%) женщин и 26 (41,3%) мужчин в возрасте от 45 до 63 лет. Первая группа (контрольная) состояла из 21 пациента (13 женского и 8 мужского пола) средний возраст  $54,42 \pm 7,32$  года; индекс массы тела  $31,53 \pm 1,5$  кг/м<sup>2</sup>; длительность заболевания  $5,42 \pm 0,72$  года; объем безболевых пассивных движений  $126,25 \pm 3,8$  градусов; рентгенологическая стадия заболевания по Келгрену-Лоуренсу  $2,25 \pm 0,13$ . Вторая группа состояла из 21 пациента (12 женского и 9 мужского пола) средний возраст  $53,93 \pm 5,15$  года; индекс массы тела  $30,36 \pm 1,4$  кг/м<sup>2</sup>; длительность заболевания  $5,21 \pm 0,41$  года; объем безболевых пассивных движений  $120,36 \pm 3,72$  градусов; рентгенологическая стадия заболевания по Келгрену-Лоуренсу  $2,36 \pm 0,13$ . В третью группу входили 21 пациент (12 женского и 9 мужского пола) средний возраст  $55,65 \pm 6,12$  года; индекс массы тела  $29,45 \pm 1,2$  кг/м<sup>2</sup>; длительность заболевания  $6,2 \pm 0,33$  года; объем безболевых пассивных движений  $121,25 \pm 2,59$  градусов; рентгенологическая стадия заболевания по Келгрену-Лоуренсу  $2,25 \pm 0,1$ .

Таким образом, до начала исследования распределение пациентов по группам позволяет утверждать, что исключена предвзятость и/или изначально более легкое течение заболеваний у

пациентов какой-либо из групп. В табл. 1 представлены данные клинических и лабораторных показателей пациентов в группах исследования до и после начала лечения.

Таблица 1. Динамика клинических и лабораторных показателей после лечения в группах

Показатель / Сроки наблюдения	Группа исследования			Коэффициент достоверности различий по Стьюденту
	I группа	II группа	III группа	
ВАШ: боль в покое (мм) / боль при движении по ровной поверхности (мм)				
до лечения	27,5±4,70	28,1±3,60	28,0±2,90	$p_{1-2} - 0,9034; p_{1-3} - 0,9301; p_{2-3} - 0,8598$
	36,87±5,14	35,74±7,24	33,33±4,66	$p_{1-2} - 0,9731; p_{1-3} - 0,6740; p_{2-3} - 0,7848$
3 нед.	15,01±3,06	15,40±2,89	14,72±2,91	$p_{1-2} - 0,75278; p_{1-3} - 0,58105; p_{2-3} - 0,85149$
	22,67±4,05	14,57±4,57	14,01±3,63	$p_{1-2} - 0,0480*; p_{1-3} - 0,0362*; p_{2-3} - 0,4580$
6 нед.	22,33±2,38	21,07±3,15	15,29±2,32	$p_{1-2} - 0,34913; p_{1-3} - 0,0509*; p_{2-3} - 0,04971*$
	29,33±5,81	19,67±4,32	20,94±3,44	$p_{1-2} - 0,0419*; p_{1-3} - 0,0481*; p_{2-3} - 0,4725$
12 нед.	26,87±3,36	21,71±1,99	16,4±2,19	$p_{1-2} - 0,04913*; p_{1-3} - 0,02446*; p_{2-3} - 0,01698*$
	31,67±4,84	25,36±2,93	23,15±3,85	$p_{1-2} - 0,0631*; p_{1-3} - 0,0795*; p_{2-3} - 0,4398$
24 нед.	27,92±3,41	26,84±2,85	17,02±2,52	$p_{1-2} - 0,86551; p_{1-3} - 0,05094*; p_{2-3} - 0,0478*$
	33,24±3,98	27,63±2,94	25,43±3,29	$p_{1-2} - 0,0132*; p_{1-3} - 0,0417*; p_{2-3} - 0,3179$
Индекс WOMAC: боль / скованность / функциональная активность				
до лечения	15,25±2,04	16,79±2,54	14,1±1,48	$p_{1-2} - 0,3713; p_{1-3} - 0,6530; p_{2-3} - 0,6418$
	6,83±1,27	6,79±1,03	6,15±0,70	$p_{1-2} - 0,6134; p_{1-3} - 0,6422; p_{2-3} - 0,9770$
	58,92±6,56	58,36±6,79	56,85±4,52	$p_{1-2} - 0,8550; p_{1-3} - 0,7978; p_{2-3} - 0,9532$
3 нед.	7,33±1,33	7,86±1,87	7,85±1,31	$p_{1-2} - 0,99753; p_{1-3} - 0,78418; p_{2-3} - 0,82113$
	3,50±0,89	3,70±0,55	3,41±0,84	$p_{1-2} - 0,5852; p_{1-3} - 0,4540; p_{2-3} - 0,2803$
	39,50±6,59	34,64±7,26	30,75±5,12	$p_{1-2} - 0,6649; p_{1-3} - 0,3051; p_{2-3} - 0,6247$
6 нед.	9,42±1,1	8,43±1,43	7,45±0,89	$p_{1-2} - 0,5663; p_{1-3} - 0,0476*; p_{2-3} - 0,5885$
	4,75±0,80	3,90±0,39	3,43±0,73	$p_{1-2} - 0,7861; p_{1-3} - 0,1006*; p_{2-3} - 0,0235*$
	39,08±5,89	33,64±5,87	31,05±3,48	$p_{1-2} - 0,3441; p_{1-3} - 0,0303*; p_{2-3} - 0,2673$
12 нед.	12,25±1,54	9,64±1,54	8,35±0,91	$p_{1-2} - 0,62236; p_{1-3} - 0,05611*; p_{2-3} - 0,24285$
	5,67±1,02	4,15±0,46	3,51±0,73	$p_{1-2} - 0,98039; p_{1-3} - 0,0663*; p_{2-3} - 0,0903*$
	43,33±7,97	36,86±5,25	31,7±3,49	$p_{1-2} - 0,3235; p_{1-3} - 0,01255*; p_{2-3} - 0,1397$
24 нед.	14,92±1,60	11,29±1,75	8,94±1,16	$p_{1-2} - 0,8636; p_{1-3} - 0,0420*; p_{2-3} - 0,0521*$
	6,25±1,05	4,25±0,39	3,82±0,98	$p_{1-2} - 0,0227*; p_{1-3} - 0,0617*; p_{2-3} - 0,1699$
	50,92±7,33	39,64±5,12	34,05±4,42	$p_{1-2} - 0,0165; p_{1-3} - 0,0110*; p_{2-3} - 0,8000$
Индекс Лекена, баллы				
до лечения	12,38±1,28	12,79±1,47	12,98±1,09	$p_{1-2} - 0,1654; p_{1-3} - 0,0853; p_{2-3} - 0,7648$
3 нед.	8,96±1,26	7,14±1,52	6,75±1,17	$p_{1-2} - 0,6649; p_{1-3} - 0,3051; p_{2-3} - 0,6247$
6 нед.	9,92±1,50	7,04±1,24	6,83±0,85	$p_{1-2} - 0,3441; p_{1-3} - 0,0303*; p_{2-3} - 0,2673$
12 нед.	10,87±1,6	7,09±1,33	6,87±0,76	$p_{1-2} - 0,3236; p_{1-3} - 0,0125*; p_{2-3} - 0,1397$
24 нед.	11,29±1,76	7,24±1,55	6,89±0,84	$p_{1-2} - 0,0237*; p_{1-3} - 0,0236*; p_{2-3} - 0,6897$
$Ca^{2+}/PO_4^{3-}$ , усл.ед				
до лечения	1,39±0,03	1,41±0,02	1,42±0,03	$p_{1-2} - 0,7962; p_{1-3} - 0,7463; p_{2-3} - 0,8872$
6 нед.	1,25±0,02	1,07±0,01	1,06±0,02	$p_{1-2} - 0,0416*; p_{1-3} - 0,0197*; p_{2-3} - 0,6160$

Примечание:  $p_{1-2}$  – различия между первой и второй группами;  $p_{1-3}$  – различия между первой и третьей группами;  $p_{2-3}$  – различия между второй и третьей группами; знаком \* – статистически значимые отличия при уровне достоверности более 95%



Согласно полученным данным, до начала лечения группы не различались по выраженности боли, скованности, функциональной активности и соотношению  $Ca/PO_4^{3-}$ , колебания величин показателей между группами не превышали нескольких процентов и не имели статистической значимости. В ранние сроки после окончания курса (3 нед.) пациенты всех групп отмечали уменьшение боли и скованности, увеличение функциональной активности сустава. Однако у пациентов I группы снижение болевых проявлений по ВАШ в движении были незначительными, достоверно более значимые уменьшения показателя наблюдались во II и III группах. На 6-й нед. наблюдения во всех группах отмечена тенденция снижения клинических эффектов, полученных сразу после окончания курса терапии, выраженность которых существенно различается в зависимости от выбранной схемы лечения. Так, у пациентов III группы наблюдалось незначительный рост выраженности болевых ощущений, скованности и функциональной неактивности в сравнении с третьей неделей, тогда как в I группе возврат клинических показателей к уровню до начала лечения более выражен. Клинические показатели II группы были существенно лучше, чем у пациентов получивших только стандартную терапию, отличия от значений показателей пациентов III группы не имели статистической значимости. Оценка электролитного состава синовиальной жидкости по соотношению  $Ca/PO_4^{3-}$ , показала уменьшение величины данного параметра во всех исследуемых группах, причем более значимые изменения наблюдаются у пациентов II и III групп.

К 12-й нед. после окончания курса терапии сохранялись тенденции, выявленные на 6-й нед., а именно существенный прирост клинических показателей во II группе и практически его отсутствие в III группе. К 24-й нед. после окончания курса терапии в I группе выраженность боли по ВАШ составила  $27,92 \pm 3,41$ , что на 12,5 балла больше, чем на 3-й нед. после окончания курса терапии. Во II группе прирост показателя составил 11,8 балла, в III группе только 2,3 балла в сравнении с показателями на 3-й нед. наблюдения. Статистическая значимость различий этого показателя в группах наблюдения сохранялась. Следует отметить, что у пациентов II и III групп через полгода после окончания курса лечения отмечается наименьший прирост болевых ощущений при движении, скованности и функциональной неактивности в сравнении с I группой. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что длительность ремиссии в группах пациентов, получавших дополнительно к стандартной терапии АутоБоТП или её сочетание с препаратами гиалуроновой кислоты существенно превышала этот показатель для группы, получавшей только стандартную терапию.

Даже в отдаленный период наблюдения выраженность болевых ощущений у пациентов III группы до 25% меньше, чем до начала лечения. У пациентов I группы, получавших лечение по стандартной схеме, через 12 нед. после окончания курса происходит возвращение болезненности в области коленного сустава как в покое, так и при двигательной активности практически до уровня, указанного пациентами до проведения курса терапии. Картина изменения субъективных и объективных параметров у пациентов II группы, получавших терапию по стандартной схеме с добавлением инъекций в полость коленного сустава АутоБоТП, неоднозначна. Проявления возвращения болезненности в области коленного сустава в покое, через 12 нед. после окончания курса, аналогичны с пациентами I группы, тогда как двигательная активность улучшается. Выраженность болевых ощущений при движении по ровной поверхности, скованность и функциональная неактивность у пациентов II группы меньше, чем до начала лечения соответственно на 28%, 38% и 35%.

Таким образом, на основе ВАШ и индекса WOMAC по шкале боль наиболее эффективна комбинированная терапия с АутоБоТП и гиалуронатами. Различия абсолютных величин выраженности боли между I и II группами на всех сроках наблюдения не носили статистически значимого характера. Иная зависимость эффективности схемы лечения гонартроза прослеживается на основе индекса WOMAC по шкалам скованность, функциональная активность. Хороший результат показали две схемы: комбинированная терапия с АутоБоТП и гиалуронатами и с дополнительным включением к стандарту только АутоБоТП. Следует отметить, что полученный результат хорошо согласуется с оценкой течения заболевания по индексу Лекена (табл. 1).

## Обсуждение результатов исследования

Лечение ОА является актуальной проблемой травматологии. Согласно [3, 9] в дополнение к основному лечению ОА могут быть назначены внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты (ПГК). Эффективность локальной терапии препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленного сустава продемонстрирована в ряде рандомизированных контролируемых исследований [2]. Внутрисуставное введение ПГК одобрено ведущими международными ревматологическими и ортопедическими организациями и рекомендовано пациентам, не отвечающим на нефармакологические методы лечения, простые анальгетики и при

непереносимости или наличии противопоказаний к терапии НПВП [2]. Арсенал препаратов гиалуроновой кислоты широк и на сегодняшний день насчитывает более 20 наименований. В работе [8] установлено, что инъекции препарата «СИНВИСК I» в дополнении к стандартной терапии дает 20% увеличение эффекта по сравнению с таковым в группе, получавшей только стандартное лечение.

В последние годы проводятся активные исследования клинической эффективности новых подходов к лечению гонартроза с применением АутоБоТП. Положительный эффект, получен при интраартикулярном введении АутоБоТП, в сравнении с таковыми при применении стандартных методов терапии и препаратами гиалуроновой кислоты [5]. В данной работе показано, что богатая тромбоцитами плазма может быть использована в качестве препарата, дополняющего стандарты лечения остеоартроза с существенным усилением клинического эффекта. При изучении литературы, нам удалось обнаружить лишь одно упоминание о совместном применении АутоБоТП и гиалуронатов [10]. По мнению авторов введение в полость сустава данных препаратов позволяет суммировать их положительный эффект.

Исследование эффективности различных методов лечения ОА включает использование разных шкал и опросников, чаще всего исследователи применяют шкалу ВАШ. Преимуществом данной шкалы является простота и удобство, а недостатком ее одномерность – по этой шкале пациент отмечает лишь интенсивность боли. Существенные погрешности в показатель ВАШ вносит эмоциональная составляющая болевого синдрома. В связи с этим Международной ассоциацией по изучению боли (IASP, 1994) рекомендуется применение комплекса оценочных средств, для более детальной оценки болевого синдрома. Поэтому нами помимо шкалы ВАШ были использованы опросники: индекс остеоартрита WOMAC и альгофункциональный индекс Лекена. Данные опросники оценивают степень выраженности гонартроза как с субъективной (самим пациентом), так и с объективной (врачом) точки зрения. При сравнительном анализе эффективности рассматриваемых в работе схем лечения по ВАШ, индексу WOMAC и индексу Лекена, было установлено, что хорошие результаты терапии наблюдались у пациентов II и III групп. Однако на основании динамики средних значений показателей в группе исследования сложно с большой точностью ориентироваться в предпочтении той или иной схемы, тем более давать однозначные рекомендации по использованию только такой и никакой иной комбинации.

Поэтому следующими этапами нашего исследования было изучение электролитного состава синовиальной жидкости и использование более точных статистических методов, позволяющих оценить выраженности влияния выбранных схем лечения на каждый из исследованных показателей.

Оценка физико-химических свойств синовиальной жидкости имеет большую диагностическую ценность, так как является своеобразным индикатором жизнедеятельности сустава, чутко реагирует изменением своего состава и свойств на любые внутрисуставные процессы и важна для принятия решений при терапевтическом лечении и восстановительной хирургии сустава. Изменения электролитного состава СЖ служит причиной нарушения суставного гомеостаза. В работе [4] доказано, что для оценки состояния коленного сустава при дегенеративно-дистрофических изменениях наиболее показательным является соотношение  $Ca^{2+}/PO_4^{3-}$ . При оценке степени сдвига лабораторного маркеров синовиальной жидкости у пациентов мы ориентировались на данные, полученные другими исследователями [6]. Средние значения и границы доверительных интервалов соотношения  $Ca^{2+}/PO_4^{3-}$  в норме составляют 1,068 (0,865;1,2), при I-II стадия гонартроза – 1,28 (0,97;1,61), а при III стадия – 1,26 (0,83;1,62).

Из приведенных данных (табл. 1) видно, что у всех пациентов до начала лечения в СЖ наблюдается повышение  $Ca^{2+}/PO_4^{3-}$  относительно нормы, что характерно для минерального состава СЖ при развитии дегенеративно-дистрофических поражений суставов [4]. Через 6 нед<sub>2+</sub> после окончания курса лечения у пациентов всех групп наблюдалось снижение соотношения  $Ca^{2+}/PO_4^{3-}$  (рис.). Однако, если во II и III группах величина данного параметра соответствовала норме, то в первой группе она превышала значения нормы.

Применение анализа на основе дерева решений позволило описать в численном выражении вероятность увеличения объема движений при условии использования определенной схемы лечения в группе пациентов (рис.). Согласно полученным данным, представленным на рисунке, вероятность достичь наилучшего результата – увеличения объема движений в коленном суставе более чем на 10,5% от уровня до начала лечения у большей части пациентов (56%) есть при использовании сочетания стандартной терапии с АутоБоТП и препаратами гиалуроновой кислоты. При усилении схемы путем добавления АутоБоТП объем движений может возрасти на 7,2% у 50% пациентов. Стандартная терапия позволяет увеличить объем движения после окончания курса лечения в среднем на 4,4% в сравнении с уровнем до начала лечения, причем у половины (50%) пациентов вероятность увеличения амплитуды движений в суставе составляет не более 3%.

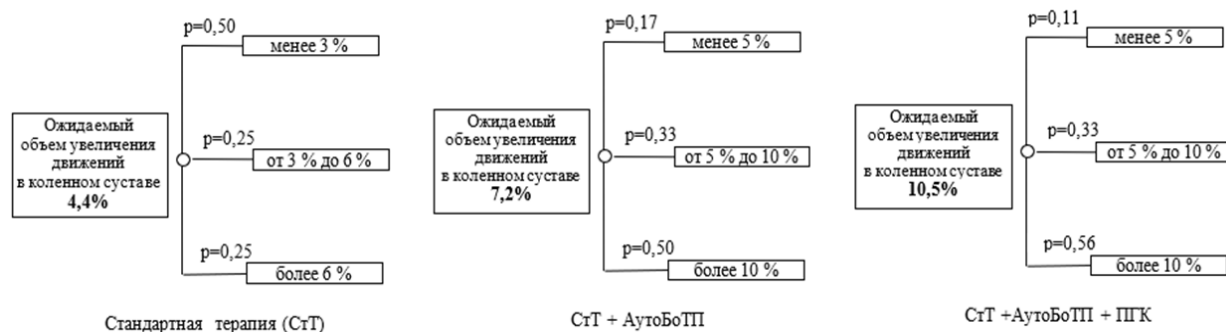


Рис. Соотношение шансов вероятности увеличения объема движений в коленном суставе через 6 нед. после курса лечения при использовании различных схем терапии

## Заключение

При лечении гонартроза наиболее эффективна комбинированная терапия с АутоБТП и гиалуронатами, хороший результат показывает схема СтТ с АутоБоТП, наименьший эффект при использовании стандартной терапии. Интраартикулярное введение АутоБоТП и ПГК или АутоБоТП способствует снижению болевых ощущений, улучшению функциональных возможностей коленного сустава на протяжении всего периода наблюдений, способствует нормализации минерального обмена в СЖ. При лечении по стандартной схеме уже через 6 нед. после лечения происходит возвращение болевого синдрома и ограничение функциональной активности, а через полгода наступает рецидив, требующие повторного прохождения курса. Стандартная схема терапии практически не оказывает влияния на минеральный обмен в коленном суставе. Таким образом, использование предложенной схемы терапии гонартроза с дополнительным включением к стандарту АутоБоТП и ПГК позволяет улучшить результаты лечения и повысить качество жизни пациентов.

## Литература (references)

1. Беневоленская Л.И., Алексеева Л.И. Диагностические критерии остеоартроза. Современные проблемы ревматологии // I съезд ревматологов России. – Оренбург, 1993. – С. 191-192. [Benevolenskaya L.I., Alekseeva L.I. *I s'ezd revmatologov Rossii*. I Congress of rheumatologists of Russia. – 1993. – P. 191-192. (in Russian)]
2. Васькова Н.В., Лесняк О.М. Сравнительная эффективность локальной терапии гонартроза препаратами гиалуроновой кислоты разной молекулярной массы (результаты двойного слепого рандомизированного исследования) // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – Т.17, №2. – С. 16-21. [Vas'kova N.V., Lesnyak O.M. *Osteoporoz i osteopatii*. Osteoporosis and osteopathy. – 2014. – V.17, N2. – P. 16-21. (in Russian)]
3. Диагностика, лечение и профилактика остеоартроза (остеоартрита) в общей врачебной практике // Клинические рекомендации для врачей общей практики (семейных врачей). – Казань, 2013. – 30 с. [Klinicheskie rekomendatsii dlya vrachei obshchei praktiki (semeinykh vrachei). Clinical guidelines for General practitioners (family doctors). – Kazan', 2013. – 30 p. (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. – Т.61, №10. – С. 690-692. [Luneva S.N., Gasanova A.G., Matveeva E.L. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. Clinical laboratory diagnosis. – 2016. – V.61, N10. – P. 690-692. (in Russian)]
5. Маланин Д.А., Новочадов В.В., Демкин С.А. и др. Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма в лечении пациентов с гонартрозом III стадии // Травматология и ортопедия России. – 2014. – Т.3, №73. – С. 52-59. [Malanin D.A., Novochadov V.V., Demkin S.A. i dr. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and orthopedics of Russia. – 2014. – V.3, N73. – P. 52-59. (in Russian)]
6. Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г., Спиркина Е.С., Чегуров О.К. Изменение электролитного состава синовиальной жидкости у больных остеоартрозом коленного сустава на разных стадиях заболевания // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №3. – С. 191. [Matveeva E.L., Gasanova A.G., Spirskina E.S., Chegurov O.K. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. – 2015. – №3. – P. 191. (in Russian)]

- Spirkina E.S., Chegurov O.K. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. Modern problems of science and education. – 2015. – N3. – P. 191. (in Russian)]
7. Меньщикова И.А., Колесников С.В., Новикова О.С. Оценка болевого синдрома и степени выраженности коксартроза по различным шкалам и тестам // Гений ортопедии. – 2012. – №1. – С. 30-33. [Men'shchikova I.A., Kolesnikov S.V., Novikova O.S. *Genii ortopedii*. Genius orthopedics. – 2012. – N1. – P. 30-33. (in Russian)]
  8. Чичасов Н.В. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза. Синвиск® (гилан G-F 20): эффективность и безопасность // Современная ревматология. – 2013. – №4. – С. 85-91. [Chichasov N.V. *Sovremennaya revmatologiya*. Modern rheumatology. – 2013. – N4. – P. 85-91. (in Russian)]
  9. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // *Semin Arthritis Rheum*. – 2014. – V. 44, N3. – P. 253-263
  10. Chen W.H, Lo W.C, Hsu W.C. et al. Synergistic anabolic actions of hyaluronic acid and platelet-rich The Conservative Management of Osteoarthritis — Hyaluronic Acid, Platelet Rich Plasma or the Combination // *Bioma-terials*. – 2014. – V.35, N36. – P. 9599-9607.

### Информация об авторах

*Рябинин Станислав Викторович* – врач-травматолог-ортопед, слушатель кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж. Email: stanislav.ryabinin@mail.ru

*Самодай Валерий Григорьевич* – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж. Email: v\_samoday@mail.ru

*Пелешенко Елена Ивановна* – кандидат технических наук, начальник отдела защиты объектов интеллектуальной собственности, маркетинга и менеджмента научных разработок ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж. Email: elena.vsm@mail.ru

УДК 616-006-053.2:616.712.1-089.844

**СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОСТНОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ КОСТНЫХ КИСТ У ДЕТЕЙ**© Дроздецкий А.П.<sup>1</sup>, Овсянкин А.В.<sup>1,2</sup>, Кузьминова Е.С.<sup>1</sup>, Прохоров А.Н.<sup>1</sup>, Попов Ю.С.<sup>2</sup>, Шаров В.А.<sup>2</sup>, Попов И.В.<sup>2</sup>, Кузьминова А.Д.<sup>2</sup><sup>1</sup>Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Россия, 214031, Смоленск, пр-т Строителей, 29<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

**Цель.** Проанализировать результаты применения ряда костнопластических материалов при лечении детей с опухолями и опухолеподобными заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

**Методика.** Проведен анализ лечения 83 детей. Средний возраст 11,3±3,97. Основная патология – костные кисты 49 (59,1%). Наиболее часто процесс локализовался в плечевой кости 31 (37,3%), большеберцовой кости 19 (22,4%) и бедренной кости 18 (21,2%). Клинические параметры: возраст, пол, локализация процесса, используемый костнопластический материал. Хирургическая тактика имела свои особенности в зависимости от диагноза и размера дефекта. С целью верификации диагноза, проводилось гистологическое исследование. Для пластики дефекта использовались аллоимплантаты, синтетические костнопластические материалы, композиционные костнопластические материалы. В трех случаях применялась аутокость. Рекомендовался рентген-контроль через 3, 6 и 12 мес. после операции. Оценка качества замещения костного дефекта проводилась по данным лучевой диагностики с использованием модифицированной классификации Neer.

**Результаты.** Полное восстановление органотипической структуры костной ткани в зоне оперативного вмешательства (Neer 1) в 77 случаях (90,6%). Неполное излечение (Neer 2, 3, 4) – 8 случаев (9,4%) из них 7 случаев (87,5%) неполного заживления – после вмешательства при аневризмальных кистах. При заполнении обширных дефектов комбинацией материалов с различной скоростью биодеградации выявлена большая частота неполного замещения (31%). Лучшую перестройку продемонстрировали «chronOS» (β-трикальцийфосфат), «BoneMedik-S» (кремнийсодержащий, коралловый гидроксипатитный костный заменитель) и Остеоматрикс (костный аллоколлаген, костные аллосульфатированные гликозаминогликаны, ксеногидроксипатиты). От использования «Остеоматрикаса» было решено отказаться, так как у детей часто отмечалась фебрильная лихорадка. У одного пациента в результате несоблюдения двигательного режима через 2 мес. после операции диагностирован патологический перелом бедренной кости в области замещенного дефекта.

**Заключение.** Практика показывает, что ни одни из представленных на рынке материалов не лишен недостатков. Следовательно, вопрос выбора остеозамещающих материалов остается актуальным и требует дальнейшего изучения.

*Ключевые слова:* дети, костная пластика, костные кисты

**OUR EXPERIENCE OF THE USE OF OSTEOPLASTIC MATERIALS IN THE SURGICAL TREATMENT OF BONE CYSTS IN CHILDREN**Drozdetskiy A.P.<sup>1</sup>, Ovsyankin A.V.<sup>1,2</sup>, Kuzminova E.S.<sup>1</sup>, Prokhorov A.N.<sup>1</sup>, Popov Yu.S.<sup>2</sup>, Sharov V.A.<sup>2</sup>, Popov I.V.<sup>2</sup>, Kuzminova A.D.<sup>2</sup><sup>1</sup>Federal Center of Trauma, Orthopedics and Endoprosthesis, 29, Stroitelej Av., 214031, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, Russian Federation, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** To analyze the use of a number of osteoplastic materials in the treatment of children with tumors and tumor-like diseases of the musculoskeletal system.

**Methods.** Treatment of 83 children was analyzed. Average age – 11.3±3.97. Main pathology – bone cyst 49 (59.1%). Most frequent localizations: humerus 31 (37.3%), tibia 19 (22.4%), femur 18 (21.2%).

Clinical parameters: age, gender, process localization, used osteoplastic material. Surgical tactics depended on the diagnosis, size of the defect. Histological examination was performed to verify the diagnosis. Alloimplants, synthetic osteoplastic materials, composite osteoplastic materials were used to fill the defects. In 3 cases autologous bone was applied. X-ray control was recommended in 3, 6 and 12 months after surgery. The assessment of bone defect replacement quality was carried out according to the X-ray results and modified Neer classification.

**Results.** Complete healing of the bone defect (Neer 1) was observed in 77 cases (90.6%). Incomplete (Neer 2, 3, 4) – in 8 cases (9.4%). 7 cases (87.5%) of incomplete healing were registered after surgery of aneurysmal cysts. A higher frequency of incomplete substitution was found (31%) if large defects were filled with a combination of materials with different rates of biodegradation. The best rearrangement was demonstrated by «chronOS» ( $\beta$ -tricalcium phosphate), «BoneMedik-S» (silicon-containing coral hydroxyapatite), «Osteomatrix» (bone allocollagen, bone allosulfatedglycosaminoglycans, xenohydroxyapatites). Children with Osteomatrix often had febrile fever. There was one pathological fracture 2 months after surgery.

**Conclusions.** All materials have flaws. The choice of osteoplastic materials is requires further study.

*Keywords:* children, bone grafting, bone cysts

## Введение

Диспластические и опухолеподобные поражения скелета у детей достаточно часто встречаются в практике врача-травматолога-ортопеда, ставя перед ним непростую задачу дифференциальной диагностики и выбора адекватного метода лечения. Единого стандарта в диагностике и лечении этой группы пациентов нет. В 2016 г. опубликованы клинические рекомендации АТОР по диагностике и лечению фиброзной дисплазии, куда были включены аневризмальная и солитарная кисты. В них отражены недостатки консервативных методик лечения. Оперативное вмешательство является единственным радикальным методом лечения костной патологии [9]. Распространенность вышеуказанных заболеваний долгое время была недостаточно освещена в литературе. Одним из обстоятельств, существенно повлиявшим на это явилось: отсутствие в ряде стран регистров больных с диспластическими и опухолеподобными поражениями скелета. Однако сегодня с уверенностью можно утверждать, что за последние десятилетия количество детей и подростков с различными опухолями и опухолеподобными заболеваниями опорно-двигательного аппарата не снижается, многие из них нуждаются в хирургическом лечении. Одной из наиболее часто встречающихся патологий скелета детского возраста является солитарная костная киста, распространенность по данным разных авторов от 21% до 57% от всех доброкачественных опухолей и опухолеподобных процессов костей у детей [6].

По данным литературы аневризмальные костные кисты встречаются значительно реже простых костных кист. Они составляют 1% среди всех первичных новообразований в кости, отправленных на гистологическое исследование. Ежегодная заболеваемость первичными аневризмальными костными кистами приблизительно составляет 0,1 на 109 человек. Около 70% пациентов с данной патологией находятся в возрастном промежутке от 5 до 20 лет. Связи с полом не выявлено [10]. Последние цитогенетические данные показывают, что развитие аневризмальных кист связано с перегруппировкой локусов хромосом 16q22 и 17p13 [11]. В 30% случаев аневризмальные кисты являются вторичными опухолями [13]. По другим данным преимущественный возраст начала заболевания от 12 до 15 лет. Соотношение мужчин и женщин 2:1 [8].

Во время операции требуется только эффективное и безопасное замещение дефектов костной ткани. Вопрос выбора костнопластического материала при хирургическом лечении опухолеподобных заболеваний, из которых наиболее часто встречаются солитарные и аневризмальные кисты остается актуальным [3, 7]. Принцип костной пластики мелкими частями костей обоснован и изложен на XVII съезде российских хирургов. Методика лечения, разработанная на основе данного принципа впервые внедрена в практику в 1924 г. Н.А. Богоразом [1]. В настоящее время в качестве пластического материала используются ауто-, алло- или ксеноткани, а также комбинации из биологических и синтетических компонентов. В детском возрасте возможности аутопластики ограничены, в связи с повышением травматизма вмешательства при заборе ауто трансплантата, недостаточным количеством материала, возможностью инфицирования, поэтому важно использовать полноценные заменители костной ткани. Применение алло- и ксеноматериала так же может иметь нежелательные последствия: асептический некроз используемого материала, гнойное воспаление в месте пластики, общая реакция организма на чужеродный материал [4, 5].

В 1975 г. были сформулированы важнейшие свойства, которыми должны обладать остеопластические материалы, предназначенные для имплантации в костный дефект: 1) биосовместимость; 2) биодegradация; 3) пористость; 4) сохранение кости при стерилизации; 5) остеоиндуктивность [3].

Разнообразие представленных на территории России материалов для костной пластики отечественного и зарубежного производства ставит перед хирургами вопрос выбора материала, оптимального для определенной клинической ситуации [2, 12]. Данное исследование демонстрирует результаты применения различных костнопластических материалов для замещения костных дефектов при хирургическом лечении опухолей и опухолеподобных образований у детей.

Цель исследования – проанализировать результаты применения ряда костнопластических материалов при лечении детей с опухолями и опухолеподобными заболеваниями опорно-двигательного аппарата на основании накопленного материала в детском травматолого-ортопедическом отделении ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## Методика

В детском травматолого-ортопедическом отделении ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Смоленск) с января 2013 по август 2018 г. было прооперировано в общей сложности 127 пациентов с опухолями и опухолеподобными заболеваниями. Показаниями к операции являлись патологический перелом, высокий риск патологического перелома, наличие болевого синдрома. 43 человека были исключены из анализа по ряду факторов: отсутствие костной пластики (32), неяска для проведения контроля (9), невозможность выяснить какой костнопластический материал применялся (2).

В итоге проведен анализ лечения 83 детей (55 мальчиков, 28 девочек). Средний возраст  $11,3 \pm 3,97$  (от 2,2 лет до 17,9 лет). Основная патология – костные кисты: аневризмальные – 38(45,8%), солитарные – 11 (13,3%). В остальных случаях встречались следующие нозологические единицы: остеонид-остеома 12 (14,5%), фиброзная дисплазия 12 (14,5%), остеобластокластома 2 (2,4%), прочие 7(8,4%). Во всех случаях, с целью верификации диагноза, проводилось гистологическое исследование. В одном случае имело место несоответствие клинического и гистологического диагноза. Средний срок наблюдения составил 18,9 мес. (от 2 мес. до 64 мес.). Наиболее часто процесс локализовался в плечевой кости 31 (37,3%), большеберцовой кости 19 (22,4%) и бедренной кости 18 (21,2%). В двух случаях имело место одновременное поражение двух костей. Клинические параметры: возраст, пол, локализация процесса и используемый костнопластический материал. Хирургическая тактика имела свои особенности в зависимости от диагноза и размера дефекта. Методика удаления костных кист наиболее полно отражает основные этапы оперативного вмешательства при опухолях и опухолеподобных заболеваниях.

Данная методика включает внутрикостное выскабливание содержимого патологического образования через отверстие в кортикальном слое, с последующим кюретажем выстилки и стенок кисты. При помощи системы пульс-лаваж проводилось окончательное промывание дефекта (ультразвуковая кавитация с антисептиком), его подготовка к заполнению костнопластическим материалом (рис. 1). После чего осуществлялась пластика дефекта. В случае обширных дефектов, операция дополнялась интрамедуллярным введением титановых эластических стержней (Titanium Elastic Nail – TEN). Полученные при выскабливании материалы отправлялись на гистологическое исследование.

Используемые костнопластические материалы. Для пластики дефекта были применены следующие материалы: аллоимплантаты, синтетические костнопластические материалы, композиционные костнопластические материалы. Краткая характеристика использованных материалов приведена в табл. 1. В 3-х случаях для замещения дефекта применялась аутокость.

В послеоперационном периоде всем пациентам с локализацией процесса в нижних конечностях было рекомендовано ограничение нагрузки на прооперированную конечность в течение мес. после вмешательства, с последующим постепенным увеличением функциональной нагрузки. Пассивные движения конечности были разрешены в полном объеме сразу после операции. Рекомендовался рентген-контроль через 3, 6 и 12 мес. после операции, фактические сроки варьировали в зависимости от комплаентности пациентов.





Рис. 1. Внешний вид операционной раны. Произведен лаваж полости кисти, дефект заполнен костным материалом (кортикальные аллотрансплантаты). В связи с большим размером дефекта, выполнен остеосинтез при помощи ТЕН

Таблица 1. Используемые костнопластические материалы

Тип материала	Название и производитель	Состав
Аллоимплантаты	Лиопласт (ООО Лиоселл, ИИР СамГМУ, Россия)	Очищенная аллокость
Синтетические костно-пластические материалы	Osteoset (Wright Medical Technology, США)	Кальция сульфат
	Minimiig (Wright Medical Technology, США)	Кальция сульфат
	ChronOS (Syntes, Швейцария)	$\beta$ -трикальцийфосфат
	SBM (Biosorb) (SBM, Франция)	В-трикальцийфосфат
Композиционные костно-пластические материалы	Депротекс (Новосибирский НИИТО, Россия)	Депротеинизированная костная мука, коллагеновая добавка, антибиотик
	Костма (Новосибирский НИИТО, Россия)	Нативная аллогенная костная мука, коллагеновая добавка, антибиотик
	Остеоматрикс (КОНЕКТБИОФАРМ, Россия)	Костный аллоколлаген, костные аллосульфатированные гликозаминогликаны, ксеногидроксиапатиты
	Allomatrix (Wright Medical Technology, США)	Деминерализованный костный матрикс в среде «Osteoset»
	BoneMedik-S (МЕТА-БИОМЕД, Республика Корея)	Кремнийсодержащий, коралловый гидроксиапатитный костный заменитель
	Gamalant (ФИЛИАЛ «МЕДГАМАЛ» НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия)	Ксеногенный костный материал с включением факторов роста и регенерации тканей, рекомбинантных белков rhBMP-2 и rhBMP-7
	IGNITE (Wright Medical Technology, США)	Кальция сульфат, аспират клеток красного костного мозга



Радиологическая оценка динамики замещения дефекта. Оценка качества замещения костного дефекта проводилась по данным лучевой диагностики с использованием модифицированной классификации Neer [14] (табл. 2). Оценивались, полноценность органотипической перестройки и отсутствие рецидивов. Всем пациентам была выполнена рентгенография. В случае необходимости дополнительно проводились КТ, МРТ.

Таблица 2. Модифицированная классификация Neer

Баллы	Исход	Описание
1	Излечение	Патологическая область заполнена новой костью без или с рентгенпрозрачной зоной (зонами) менее 1 см.
2	Излечение с дефектами	Рентгенпрозрачная зона (зоны) меньше 50% от диаметра кости с достаточной кортикальной толщиной для предотвращения патологического перелома
3	Сохраняющийся дефект кости	Рентгенпрозрачная зона больше 50% диаметра кости и с тонком кортикальным слоем; нет увеличения размеров кисты.
4	Рецидив	Патологический очаг вновь возник в прооперированной зоне или рентгенпрозрачная зона увеличилась в размерах.

### Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании чаще использовали синтетические материалы «chronOS» (18 случаев из них 8 в комбинации с другим материалом) и «Osteoset» (14 случаев, из них 6 – в комбинации), аллоимплант «Лиопласт» (всего 15, из них 6 в комбинации), композиционные материалы «BoneMedik-S» (всего 14, из них 4 в комбинации) и «Остеоматрикс» (всего 11, из них 2 – в комбинации). Результаты лечения на основании модифицированной шкалы Neer представлены в табл. 3.

Таблица 3. Результаты лечения на основании модифицированной шкалы Neer

Параметры	Полное излечение (Neer 1)	Неполное излечение (Neer 2-4)
Мужской пол	48 (87,3%)	7 (12,7%)
Женский пол	29 (96,7%)	1 (3,3%)
Очаг в плечевой кости	25 (80,6%)	6 (19,4%)
Очаг в большеберцовой кости	19 (100%)	0
Очаг в бедренной кости	16 (88,9%)	2 (11,1%)
Другая локализация очага	17 (100%)	0
Возраст до 10 лет	31 (93,9%)	2 (6,1%)
Возраст от 10 до 18 лет	46 (88,5%)	6 (11,5%)
Аллоимпланты	9 (100%)	0
Синтетические костно-пластические материалы	26 (96,3%)	1 (3,7%)
Композиционные костно-пластические материалы	28 (93,3%)	2 (6,7%)
Аутотрансплантат	3 (100%)	0
Комбинация материалов	11 (68,75%)	5 (31,25%)
Аневризмальная киста	33 (82,5%)	7 (17,5%)
Солитарная киста	10 (90,9%)	1 (9,1%)
Другая патология	34 (100%)	0

Полное восстановление органотипической структуры костной ткани в зоне оперативного вмешательства (1 балл по классификации Neer) наблюдались у 77 пациентов (90,6%). У 1 пациента (1,2%) имело место неполное заживление с дефектами (2 балла по классификации Neer). Помимо этого у 1 ребенка (1,2%) выявлен сохраняющийся дефект кости (3 балла по классификации Neer).

Рецидив опухоли диагностирован у 4 больных (4,7%) (рис. 5). При этом 6 случаев неполного замещения (75%) отмечались в плечевой кости, и еще 2 случая (25%) – в бедренной кости. Практически все случаи неполного заживления (87,5%) диагностированы после оперативного вмешательства по поводу аневризмальной кисты (рис. 2-5).



Рис. 2. Пациент К . 2005 года рождения. Диагноз: аневризмальная киста верхней трети правой малоберцовой кости, фиброзная дисплазия нижней трети левой большеберцовой кости. Костнопластический материал – «BoneMedik-S». Срок наблюдения 35 мес. Степень заживления по модифицированной классификации Neer – 1. Рентгенограммы костей голени а – до операции; б – после операции; в – через 1 год после операции (правая малоберцовая кость), через 2 года и 11 мес. после операции (левая большеберцовая кость)

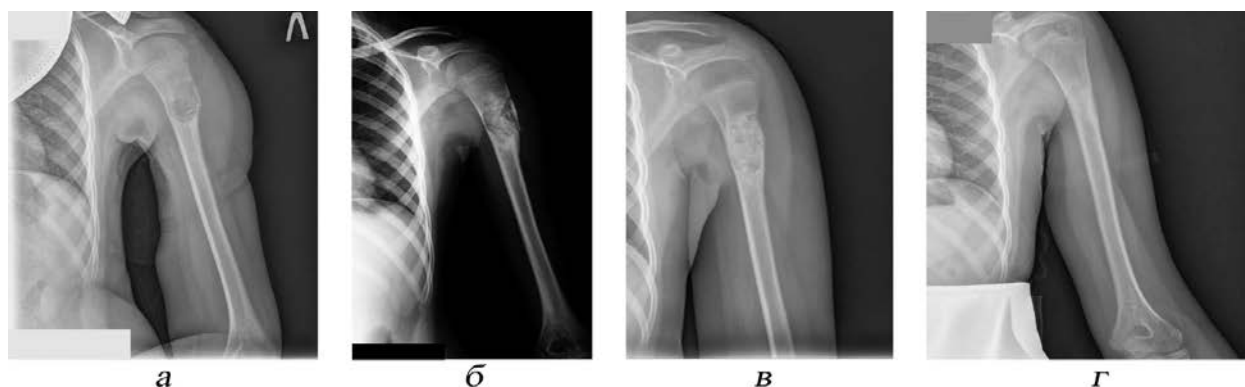


Рис. 3. Пациентка П. 2006 года рождения. Диагноз: аневризмальная киста верхней трети левой плечевой кости. Костнопластический материал – «Лиопласт». Срок наблюдения 17 мес. Степень заживления по модифицированной классификации Neer – 1. Рентгенограммы плечевой кости: а – до операции; б – через 3 мес. после операции; в – через 5 мес. после операции; г – через 1 год и 5 мес. после операции

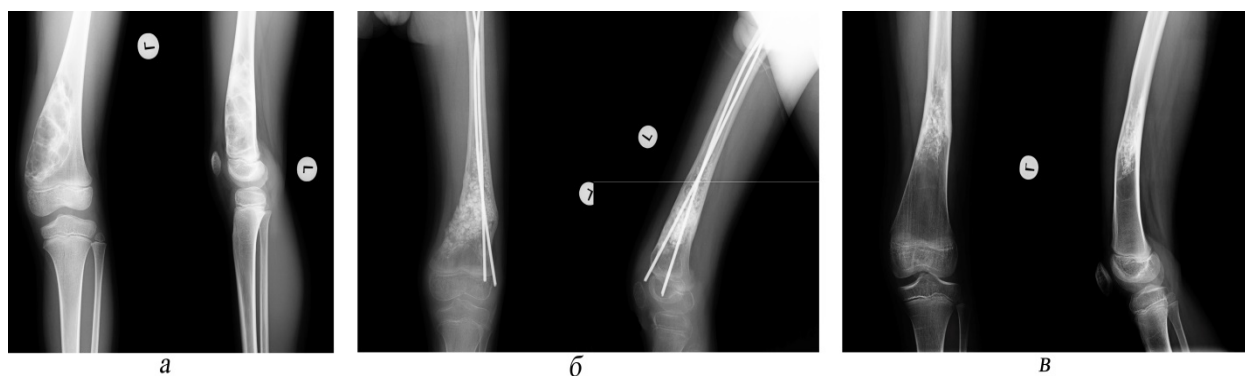


Рис. 4. Пациент Б. 2008 года рождения. Диагноз: аневризмальная киста нижней трети левой бедренной кости. Применялась комбинация материалов «chronOS» и «Allomatrix». Срок наблюдения 40 мес. Степень заживления по модифицированной классификации Neer – 1. Рентгенограммы бедренной кости: а – до операции; б – через 4 мес. после операции; в – через 3 года и 4 мес. после операции

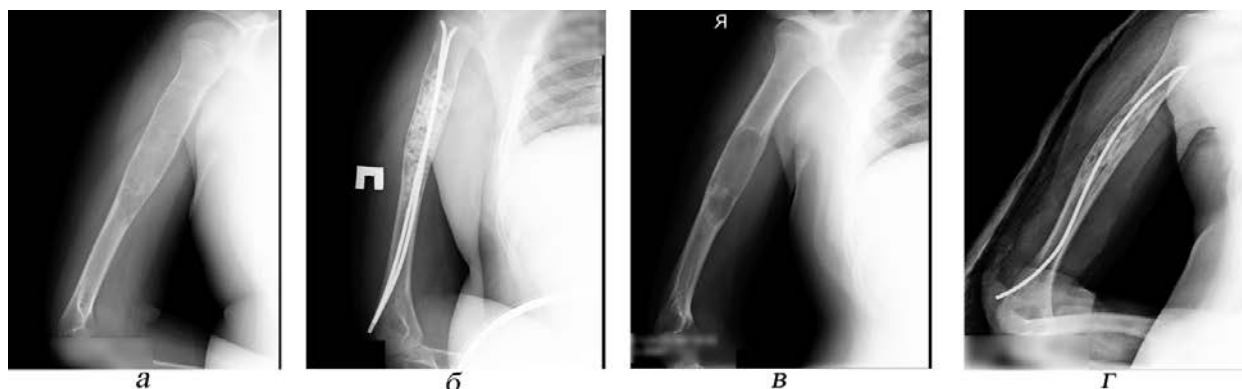


Рис. 5. Пациент Ю. 2003 года рождения. Диагноз: аневризмальная киста верхних 2/3 правой плечевой кости. Срок наблюдения 41 мес. Степень заживления по модифицированной классификации Neer – 4. Рентгенограммы плечевой кости: а – до операции; б – после операции (костнопластический материал – «Allomatrix»); в – через 3 года после операции – рецидив аневризмальной кисты; г – после оперативного вмешательства по поводу рецидива (костнопластический материал кортикальные аллотрансплантаты – «Костма»)

Следует отметить, что, несмотря на некоторые различия частоты рецидивирования в зависимости от пола и возраста, мы не можем однозначно утверждать, что эти показатели коррелируют. Для подтверждения такой взаимосвязи необходимо проведение дальнейшего исследования с увеличением выборки и расширением числа исследуемых параметров. Так же не выявлено достоверной зависимости качества замещения костной ткани от используемого материала. Однако, при заполнении обширных дефектов комбинацией материалов с различной скоростью биодеградации была выявлена большая частота неполного замещения (31%).

Лучшую перестройку костной ткани по результатам анализа продемонстрировали «chronOS» ( $\beta$ -трикальцийфосфат), «BoneMedik-S» (кремнийсодержащий, коралловый гидроксипатитный костный заменитель) и «Остеоматрикс» (костный аллоколлаген, костные аллосульфатированные гликозаминогликаны, ксеногидроксипатиты).

Несмотря на качественную перестройку, от использования «Остеоматрикса» было решено отказаться, так как у детей часто отмечалось повышение температуры до фебрильных цифр, что требовало дополнительного назначения антибактериальных препаратов и повышало риски развития осложнений.

Осложнения. У одного пациента в результате несоблюдения двигательного режима через 2 мес. после операции был диагностирован патологический перелом бедренной кости в области замещенного дефекта. По этому поводу было выполнено оперативное вмешательство, включающее повторное заполнение дефекта костнопластическим материалом и установку TEN. Сращение перелома произошло через 4 мес. Через 1 год отмечалось полное замещение дефекта (1 балл по классификации Neer) и было произведено удаление TEN.

## Заключение

Оперативное вмешательство на сегодняшний день признано наиболее эффективным методом лечения опухолей и опухолеподобных заболеваний. Образующиеся в результате операции дефекты требуют качественного и полноценного замещения. В связи с тем, что в детском возрасте возможности применения аутокости ограничены рядом факторов, вопрос выбора оптимального костнопластического материала особенно актуален для данной группы пациентов.

В настоящее время имеется большое количество материалов обладающих различными свойствами, что позволяет врачу подобрать наиболее подходящий для определенной клинической ситуации. Однако, практика показывает что ни один из представленных на рынке материалов не лишен недостатков. В связи с этим, активно ведется разработка и внедрение в клиническую практику новых заменителей костной ткани. Исходя из вышесказанного, без сомнения можно

утверждать, что вопрос выбора остеозамещающих материалов является весьма перспективным и требует дальнейшего изучения.

## Литература (references)

1. Волков М.В. Костная патология детского возраста. – М.: Медицина, 1968. – 496 с. [Volkov M.V. *Kostnaya patologiya detskogo vozrasta*. Bone pathology in childhood. – Moscow: Meditsina, 1968. – 496 p. (in Russian)]
2. Кирилова И.А., Садовой М.А., Подорожная В.Т. Сравнительная характеристика материалов для костной пластики: состав и свойства // Хирургия позвоночника. – 2012. – №3. – С.72-83. [Kirilova I.A., Sadovoy M.A., Podorozhnaya V.T. *Khirurgiya pozvonochnika*. Spine Surgery. – 2012. – N3. – P. 72-83. (in Russian)]
3. Краснояров Г.А., Цыбанов А.С., Ваулина А.В., Козлов О.О. Костная пластика у детей и подростков // Вестник БГУ. Медицина и фармация. – 2009. – №12. – С. 90-92. [Krasnoyarov G.A., Tsybanov A.S., Vaulina A.V., Kozlov O.O. *Vestnik BGU. Meditsina i farmatsiya*. BSU Bulletin. Medicine & Pharmacy. – 2009. – N12. – P. 90-92. (in Russian)]
4. Краснояров Г.А., Цыбанов А.С., Цыренов Ц.Б., Эрдынеев К.Ц. Аллоимплантаты в лечении костной патологии у детей и подростков // Acta Biomedica Scientifica. – 2008. – №3. – С. 86. [Krasnoyarov G.A., Tsybanov A.S., Tsyrenov Ts.B., Erdyneev K.Ts. *Acta Biomedica Scientifica*. Acta Biomedica Scientifica. – 2008. – N3. – P. 86. (in Russian)]
5. Морозов В.П., Петрова Е.Г. Оперативное лечение детей с доброкачественными опухолями и опухолеподобными заболеваниями длинных трубчатых костей // Новости хирургии. – 2012. – №5. – С. 91-99. [Morozov V.P., Petrova E.G. *Novosti Khirurgii*. Surgery news. – 2012. – N5. – P. 91-99. (in Russian)]
6. Поздеев А. П., Белоусова Е. А. Солитарные костные кисты у детей // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2017. – №2. – С. 65-74. [Pozdeev A.P., Belousova E.A. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery. – 2017. – N2. – P. 65-74. (in Russian)]
7. Приходько С.А., Котельников Г.П., Николаенко А.Н. и др. Применение 3D-моделирования и компьютерной навигации в хирургическом лечении пациентов с доброкачественными опухолями и опухолеподобными заболеваниями трубчатых костей скелета // Современные технологии в медицине. – 2017. – №3. – С. 64-70. [Prikhod'ko S.A., Kotel'nikov G.P., Nikolaenko A.N. i dr. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. Modern Technologies in Medicine. – 2017. – N3. – P. 64-70. (in Russian)]
8. Снетков А.И., Батраков С.Ю., Морозов А.К. и др. / Под ред. С.П. Миронова. Диагностика и лечение доброкачественных опухолей и опухолеподобных заболеваний костей у детей – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 352 с. [Snetkov A.I., Batrakov S.Yu., Morozov A.K. i dr. *Diagnostika i lecheniye dobrokachestvennykh opuholey i opuholepodobnykh zabolevaniy kostey u detey*. Diagnosis and treatment of benign tumors and tumor-like bone diseases in children. – Moscow: GEOTAR-media, 2017. – 352 p. (in Russian)]
9. Фиброзная дисплазия. Федеральные клинические рекомендации. МЗ РФ «АТОР». – Москва. 2016 г. [Fibroznayadislaziya. *Federal'nye klinicheskiy erekomendatsii*. MZ RF «ATOR». Fibrous dysplasia. Federal clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation "ATOR" –Moscow, 2016. (in Russian)]
10. Herring J. A. Tachdjian's Pediatric Orthopaedics: from the Texas Scottish Rite Hospital for Children. 5th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2014. – 2479 p.
11. Kaloostian S.W., Tara K., Vartanian T.K. et al. Concomittant fibrous dysplasia with aneurysmal bone cyst formation within the skull, humerus and rib //Journal of Surgical Case Reports. – 2018. – N7. – P. 1-4.
12. Nogueira Drumond J.M. Benign bone tumors and tumor-like bone lesions: treatment update and new trends // Revista Brasileira de Ortopedia (English Edition). – 2019. – V.44, N5. – P. 386-390.
13. Palmerini E., Ruggieri P., Angelini A. et al. Denosumab in patients with aneurysmal bone cysts: A case series with preliminary results // *Tumori Journal*. – 2018. – V.104, N5. – P. 344-351.
14. Po-Kuei Wu, Cheng-Fong Chen, Chao-Ming Chen et al. Grafting for bone defects after curettage of benign bone tumor e Analysis of factors influencing the bone healing // Journal of the Chinese Medical Association. – V.81, Iss.7. – P. 643-648.

## Информация об авторах

Дроздецкий Алексей Поликарпович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением травматологии-ортопедии (детское) ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России. E-mail: alex.drozdetsky@yandex.ru

Овсянкин Анатолий Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент, главный врач ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, заведующий кафедрой травматологии и

ортопедии с ВПХ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: contacts@orthosmolensk.ru

*Кузьмина Елена Станиславовна* – заведующая консультативной поликлиникой ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России. E-mail: elena.kuzminova@orthosmolensk.ru

*Прохоров Александр Николаевич* – кандидат медицинских наук, врач отделения травматологии-ортопедии (детское) ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России. E-mail: contacts@orthosmolensk.ru

*Попов Юрий Сергеевич* – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: yuriy.popovsgmu@mail.ru

*Шаров Владислав Андреевич* – студент лечебнофакультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sharov.vlad397@gmail.com

*Попов Игнат Вячеславович* – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: popov.ignat.v@yandex.ru

*Кузьмина Анастасия Дмитриевна* – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: a.kuzya.27.10@gmail.com

УДК 616.61-053.3.612.0

## НАРУШЕНИЕ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ С ВТОРИЧНОЙ ОКСАЛАТНОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

© Артикова М.А., Шарипов А.М.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, 100140, Ташкент, ул. Богишамол, 223

### Резюме

**Цель.** Определение видового и количественного состава микробиоты кишечника у детей с вторичной оксалатной нефропатией, получавших в анамнезе антибиотикотерапию.

**Методика.** Проведено общеклиническое обследование мочи и кала. Степень выраженности дисбиотических изменений в кишечнике у обследованных детей была определена с учетом Отраслевого стандарта 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

Степень выраженности дисбиотических изменений в кишечнике у обследованных детей была определена с учетом Отраслевого стандарта 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

**Результаты.** При изучении предрасполагающих факторов развития вторичной оксалатной нефропатии у детей в основной группе, установлено что чаще всего определялась частые респираторные инфекции у детей в 92% случаев (более 10 раз за 1 год), в связи с чем дети интенсивно принимали антибиотикотерапию более 6 раз в год. При анализе анамнеза жизни в основной группе, было выявлено, что дети из групп ЧБД (36 детей, 60%) имели фоновые заболевания, такие как анемия (12 детей 33%), глистные инвазии (14 детей, 23%), БЭН по типу гипотрофии (6 детей, 60%) и паратрофии (13, 22%), аденоидные вегетации 2-3 степени (7, 12%), хронический тонзиллит (11, 18%), рахит (9 детей, 15%).

**Заключение.** В большинстве случаев у детей с вторичной оксалатной нефропатией было выявлено использование антибиотиков и установлено нарушение микробиоты кишечника. Включение в комплексную терапию вторичной оксалатной нефропатией пробиотиков и улучшение состояния микробиоты кишечника достоверно снизило уровень оксалурии у детей.

**Ключевые слова:** гипероксалурия, вторичная оксалатная нефропатия, микробиота, *Oxalobacter formigenes*, оксалотрофные бактерии

## VIOLATION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA IN CHILDREN WITH SECONDARY OXALATE NEPHROPATHY

Artikova M.A., Sharipov A.M.

Tashkent Pediatric Medical Institute, 223, Bogishamol St., 100140, Tashkent, Republic of Uzbekistan

### Abstract

**Objective.** To analyze the use of a number of osteoplastic materials in the treatment of children with tumors and tumor-like diseases of the musculoskeletal system.

**Methods.** Treatment of 83 children was analyzed. Average age – 11.3±3.97. Main pathology – bone cyst 49 (59.1%). Most frequent localizations: humerus 31 (37.3%), tibia 19 (22.4%), femur 18 (21.2%). Clinical parameters: age, gender, process localization, used osteoplastic material. Surgical tactics depended on the diagnosis, size of the defect. Histological examination was performed to verify the diagnosis. Alloimplants, synthetic osteoplastic materials, composite osteoplastic materials were used to fill the defects. In 3 cases autologous bone was applied. X-ray control was recommended in 3, 6 and 12 months after surgery. The assessment of bone defect replacement quality was carried out according to the X-ray results and modified Neer classification.

**Results.** Complete healing of the bone defect (Neer 1) was observed in 77 cases (90.6%). Incomplete (Neer 2, 3, 4) – in 8 cases (9.4%). 7 cases (87.5%) of incomplete healing were registered after surgery of aneurysmal cysts. A higher frequency of incomplete substitution was found (31%) if large defects were

filled with a combination of materials with different rates of biodegradation. The best rearrangement was demonstrated by «chronOS» ( $\beta$ -tricalcium phosphate), «BoneMedik-S» (silicon-containing coral hydroxyapatite), «Osteomatrix» (bone allocollagen, bone allosulfatedglycosaminoglycans, xenohydroxyapatites). Children with Osteomatrix often had febrile fever. There was one pathological fracture 2 months after surgery.

*Keywords:* hyperoxaluria, secondary oxalate nephropathy, microbiota, Oxalobacter formigenes, oxalotrophic bacteria

## Введение

За рубежом активно обсуждается влияние представителя кишечной флоры *Oxalobacter formigenes* на концентрацию оксалата в моче. *Oxalobacter formigenes* впервые был выявлен из рубца овцы К. Dawson и М. Allison. Открытие бактерии в 1980 г. дало начало многочисленным исследованиям, которые проводились с целью изучения роли *Oxalobacter formigenes* в развитии оксалатной нефропатии. Основной целью первоначальных исследований являлось уменьшение экскреции оксалатов мочой и предотвращение образования кальций-оксалатных камней [9]. *Oxalobacter formigenes* проявляет симбиотические отношения с организмом человека путем снижения абсорбции оксалатов в просвете кишечника с дальнейшим снижением их концентрации в плазме и моче. *Oxalobacter formigenes* грамотрицательная, облигатно анаэробная, неподвижная, необразующая спор бактерия, которая относится к роду *Betaproteobacteria* class и *Burkholderial*. Вследствие сравнения последовательности генов *O. formigenes* с другими бетапротееобактериями выяснилась значительное родство с другими родами бактерий: *Telluria*, *Janthinobacterium* и *Duganella* которые в настоящее время относятся к семейству *Oxalobacteraceae* [14]. Для организма человека характерны две группы *Oxalobacter formigenes*: I группа характеризуется содержанием циклических 17 углеродных жирных кислот и II группа циклических 19 углеродных кислот [14]. *Oxalobacter formigenes* у всех детей к 6-8 годам определяется, но у взрослых выявляется в 75 % случаях [18, 19]. Возможно, причиной этому является использование антибиотикотерапии [18, 19], ограниченное содержание оксалатов в пище, а также ограниченная чувствительность ПЦР диагностики бактерии. Колонизация пациентов *Oxalobacter formigenes* показали положительные результаты. В своих исследованиях Duncan и др. показали, что однократный прием *Oxalobacter formigenes* (штамм HC1) в дозе  $5 \times 10^{10}$  вместе с приемом оксалата (2 ммоль/70 кг) обеспечил колонизацию в течении 4-х и 9 мес. в 2-х исследованиях соответственно [5]. В другом исследовании проведенным Норре и соавт. в 2006 г. колонизация была временной. Такой результат, возможно, был вследствие использования препарата у пациентов с первичной гипероксалурией, либо штаммы бактерий не были специфичны для исследуемой группы. В связи с приведенными данными, целью нашего исследования явилось определение видового и количественного состава микробиоты кишечника у детей с вторичной оксалатной нефропатией, получавших в анамнезе антибиотикотерапию.

## Методика

Под наблюдением находились 103 пациента (из них 53 девочек и 50 мальчиков) с вторичной оксалатной нефропатией (гипероксалурией) в возрасте от 6 месяцев до 7 лет со скоростью клубочковой фильтрацией выше 60 мл/мин. Медиана возраста пациентов составила 3,48. Дети были разделены на 2 группы: основную и контрольную. Основную группу составили 60 детей с вторичной оксалатной нефропатией, получавших в анамнезе более 4-х раз антибиотикотерапию за последние 6 мес.; контрольную группу составили 43 детей, не получавших антибиотикотерапию в анамнезе.

Всем детям проведено общеклиническое обследование: определены оксалаты в суточной моче, проведена проточная цитометрия мочи, определены микроальбумины в моче, сделаны биохимические анализы крови, бактериологическое исследование кала на количественный и качественный состав микрофлоры. Степень выраженности дисбиотических изменений в кишечнике у обследованных детей была определена с учетом Отраслевого стандарта 91500.11.0004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника».

## Результаты исследования и их обсуждение

При изучении предрасполагающих факторов развития вторичной оксалатной нефропатии у детей в основной группе, установлено, что чаще всего определялась частые респираторные инфекции у детей в 92% случаев (более 10 раз за 1 год), в связи с чем дети интенсивно принимали антибиотикотерапию более 6 раз в год. При анализе анамнеза жизни в основной группе, было выявлено, что дети из групп часто болеющих (36 детей, 60%) имели фоновые заболевания, такие как анемия (12 детей 33%), глистные инвазии (14 детей, 23%), белково-энергетическая недостаточность по типу гипотрофии (6 детей, 60%) и паратрофии (13, 22%), аденоидные вегетации 2-3 степени (7, 12%), хронический тонзиллит (11, 18%), рахит (9 детей, 15%).

Причиной белково-энергетической недостаточности по типу паратрофии являлось ранний переход на искусственное и/или смешанной вскармливание детей, употребление в большом количестве жареной, углеводной пищи, а также частое употребление газированных напитков таких как кока-кола, фанта и т.д., ежедневный прием какао молока и шоколадных продуктов (молочный шоколад). При проведенном анализе причин развития рахита было отмечено, что все дети находились на естественном вскармливании, но отмечался нерегулярный прием витамина Д в профилактических дозах, а также редкое пребывание на солнце.

Употребление в малом количестве жидкости (в расчете на физиологические потребности) явилось основной причиной развития вторичной оксалатной нефропатии у детей в контрольной группе. При опросе родители 22 детей признались, что пациенты ежедневно употребляли шоколадные изделия и какао-молочные продукты в течение более 6 мес. Клиническое проявление функциональных нарушений пищеварения умеренной степени выраженности (срыгивание, метеоризм, диарея, запоры, отрыжка, изжога) отмечены у 52 (87%) детей в основной группе.

Известно, что все лица, часто получающие антибиотикотерапию, относятся к группе риска развития дисбиоза кишечника, как побочного эффекта действия антибактериальных препаратов. Поэтому всем детям основной группы было проведено бактериологическое исследование фекалий в динамике через 1 мес. от момента обследования и после назначения традиционного лечения и пробиотиков. По результатам исследования содержимого толстой кишки у 60 детей в основной группе отмечались изменения качественного и/или количественного состава микрофлоры толстой кишки.

Таблица 1. Степень выраженности дисбиоза кишечника у детей в основной и в контрольной группе

Группы	Число детей со степенью дисбиоза:							
	1		2		3		Норма	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Основная (n=60)	19	31	35	58	6	10	-	-
Контрольная (n=43)	8	19	-	-	-	-	32	81

Как видно из табл. 1, изменения количественного состава микробиоты толстой кишки у 60 детей, в основной группе с вторичной оксалатной нефропатией при обследовании были различными. По тяжести преобладал дисбиоз 2 степени у 35 (58%) детей ( $p < 0,01$ ), у 19 детей (31%) был выявлен дисбиоз 1 степени, у 6 детей (10%) впервые выявлен дисбиоз кишечника 3 степени. У 32 детей (81%) в контрольной группе показатели микробиоты были в пределах возрастной нормы. Нарушение микробиоты кишечника были связаны с имеющийся пищевой аллергией у детей.

Дети основной группы были разделены на 2 подгруппы (основная группа 1, основная группа 2). Детям основной группы 1 была назначена стандартная терапия, включающая в себе увеличение питьевого режима, гипооксалатная диета, Пиридоксин гидрохлорид и витамины А и Е в возрастных дозировках. Дети основной группы 2 принимали стандартную терапию и дополнительно был назначен пробиотик с содержанием *Lactobacillus acidophilus*  $2,5 \times 10^9$ , *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis* и фруктоолигосахариды. Продолжительность терапии 3 нед. В динамике были анализированы показатели количественного и качественного состава микрофлоры кишечника, а также, оксалаты в суточной моче.

У детей во 2-й основной группе динамика показателей оксалата в суточной моче в течение месяца, снизился на 50% (42 мг/кг/сут) приближаясь к норме. Отмечались уменьшение мочевых симптомов таких как, микрогематурия, лимфоцитарная лейкоцитурия.



Таблица 2. Динамика уровня оксалатов до и после терапии у пациентов с нарушением микробиоты кишечника

Группа больных	Терапия	Время обследования	Уровень оксалатов в суточной моче (мг/сут)
Дети с нарушением микробиоты кишечника. Основная группа 1 (N=30)	Стандартная (гипооксалатная диета, питьевой режим, витамин В-6, А, Е)	До лечения	88
		После лечения (через 14 дней)	65 (25%)
Дети с нарушением микробиоты кишечника. Основная группа 2 (N=30)	Стандартная терапия+ пробиотик (Лакто-Джи В 1 капсуле содержится <i>Lactobacillus acidophilus</i> – не меньше $2,5 \times 10^9$ КУО (30 мг))	До лечения	82
		После лечения (через 14 дней)	42 (50%)

Таблица 3. Особенности видового состава кишечной микробиоты у детей в основной группе до и после лечения

Признак	До лечения. Основная группа 1 (n=30)	После лечения. Основная группа 1 (n=30)	До лечения. Основная группа 2 (n=30)	После лечения. Основная группа 2 (n=30)
Лактобактерии в норме	-	-	-	25 (83%)
Количество лактобактерий снижено	12 (40%)	13 (43%)	10 (33%)	5 (16,6%)
Лактобактерии не обнаружены	18 (60%)	17 (56,6%)	20 (56,6%)	-
Бифидобактерии в норме	6 (20%)	6 (20%)	5 (16,6%)	29 (96,6%)
Количество бифидобактерии снижены	24 (80%)	24 (80%)	25 (83%)	1 (3%)
Бифидобактерии не обнаружены	-	-	-	-
Кишечные палочки с нормальной ферментативной активностью сохраняются	6 (20%)	6 (20%)	5 (16,6%)	24 (80%)
Кишечные палочки с нормальной ферментативной активностью снижены	21 (70%)	21 (70%)	22 (73,3%)	5 (16,6%)
Кишечные палочки с нормальной ферментативной активностью не обнаружены	3 (10%)	3 (10%)	3 (10%)	1 (3%)

Качественный состав микрофлоры кишечника у детей основной группы отличался от детей контрольной группы: с более высокой частотой у детей, больных с вторичной оксалатной нефропатией выделялись клостридии ( $p > 0,05$ ), кандиды и стафилококки (эпидермальный и сапрофитный) ( $p < 0,01$ ).

Через 1 мес. на фоне проводимого традиционного лечения с подключением пробиотика у 60 (100%) детей отмечалась нормализация количественного и качественного состава микробиоты кишечника, а также степени дисбиотических нарушений кишечника. Количественный состав лактобактерий полностью нормализовался у 25 детей (83%) в основной группе 2 (3%), только у 5 детей (16,6%) оставался сниженным.

В настоящее время *Oxalobacter formigenes* является наиболее эффективным оксалат абсорбирующим микробиотом кишечника. Несмотря на это, ученые не исключают роль других микроорганизмов в снижение абсорбции оксалатов. V.R. Abratt и S. Reid (2010 г.) предлагают использовать наряду с *Oxalobacter formigenes*, бифидо и лактобактерии в качестве пробиотика для пациентов с гипероксалурией, учитывая филогенетическую схожесть этих микроорганизмов. Клинические исследования, в которых изучают снижение гипероксалурии путем введения *oxalobacter formigenes* или его ферментов, показывают многообещающую тенденцию, но данные

нуждаются в подтверждении в более масштабных, хорошо контролируемых исследованиях. Аналогичные исследования с использованием *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* также показывают снижение оксалата *in vivo*, но эти данные по-прежнему противоречивы. В частности, дальнейшие исследования должны определить, существует ли прямая связь между отсутствием бактерий, абсорбирующих щавелевую кислоту, и гипероксалурией, и является ли их отсутствие фактором риска для развития вторичной гипероксалурии [22]. M. Hatch и др. (2015) продемонстрировали на моделях мыши получающих оксалатную диету, значительное снижение экскреции оксалатов при колонизации кишечника *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* DSM 10140 и *B. adolescentis* ATCC 15703 [9]. В исследование южноафриканских мужчин учеными С.А. Magwira и др. в (2012) было изучено и доказана роль лактобактерий которые приводили к уменьшению оксалатно-кальциевых камней в почках [2]. Campieri С. (2001) показал, что молочнокислые бактерии при пероральном приеме, в условиях *in vitro* деградируют оксалат, тем самым уменьшая его экскрецию с мочой [3].

Исходя из вышеуказанного, можно рассматривать возможность использования пробиотиков обладающих оксалотрофным эффектом и в тоже время являющихся безопасным для организма, не только для терапии, но и для профилактики развития гипероксалурии.

## Заключение

В большинстве случаев у детей с вторичной оксалатной нефропатией было выявлено использование антибиотиков и установлено нарушение микробиоты кишечника. Включение в комплексную терапию вторичной оксалатной нефропатией пробиотиков и улучшение состояния микробиоты кишечника достоверно снизило уровень оксалурии у детей.

## Литература (references)

1. Kelly J.P., Curhan G.C., Cave D.R. et al. Factors related to colonization with *Oxalobacter formigenes* in U.S. adults // *Journal of endourology / Endourological Society*. – 2011. – V.25, N4. – P. 673-679.
2. Kharlamb V., Schelker J., Francois F. et al. Oral antibiotic treatment of *Helicobacter pylori* leads to persistently reduced intestinal colonization rates with *Oxalobacter formigenes* // *Journal of endourology / Endourological Society*. – 2011. – N25. – P. 1781-1785.
3. Mittal R.D., Kumar R., Bid H.K. et al. Effect of antibiotics on *Oxalobacter formigenes* colonization of human gastrointestinal tract // *Journal of endourology / Endourological Society*. – 2005. – N19. – P. 102-106.
4. Sidhu H., Schmidt M.E., Cornelius T. JG. et al. Direct correlation between hyperoxaluria/oxalate stone disease and the absence of the gastrointestinal tract dwelling bacterium *Oxalobacter formigenes*: Possible prevention by gut recolonization or enzyme replacement therapy // *J Am Soc Nephrol*. – 1999. – N10. – P. 334-340.
5. Sidhu H., Hoppe B., Hesse A. et al. Absence of *Oxalobacter formigenes* in cystic fibrosis patients: a risk factor for hyperoxaluria // *Lancet*. – 1998. – 352 p.
6. Worcester E.M., Coe F.L. Clinical practice. Calcium kidney stones // *The New England Journal of Medicine*. – 2010. – P. 954-963.
7. Lange J.N., Wood K.D., Wong H. et al. Assimos DG. Sensitivity of human strains of *Oxalobacter formigenes* to commonly prescribed antibiotics // *Urology*. – 2012. – V.79, N6. – P. 1286-1289.
8. Massey L.K., Liebman M., Kynast-Gales S.A. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk // *Journal of Nutrition*. – 2005. – V.135, N7. – P. 1673-1677.

## Информация об авторах

*Артикова Магина Акмаловна* – аспирант кафедры неотложной педиатрии и медицины катастроф Ташкентского педиатрического медицинского института, Узбекистан. E-mail: artikova\_m@list.ru

*Шарипов Алишер Мирхамидович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры неотложной педиатрии и медицины катастроф Ташкентского педиатрического медицинского института, Узбекистан. E-mail: artikova\_m@list.ru

УДК 615.849.1

## МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ С ОБРАТНОЙ СВЯЗЬЮ: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

© Морозова Т.Г.<sup>1</sup>, Чухонцева Е.С.<sup>2</sup>, Борсуков А.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Россия, 214006, Смоленск, ул.Фрунзе, 40

### Резюме

**Цель.** Оценить клинические возможности совместного применения МРТ головного мозга и транскраниальной электростимуляции с обратной связью (ТЭТОС) как метода стандартизированного раздражителя коры головного мозга.

**Методика.** Пациентам с функциональной астенией в возрасте  $22\pm 1,9$  года проводились: анализ анамнестических данных, общий клинический и неврологический осмотр, магнитно-резонансная томография головного мозга, транскраниальная электростимуляция методом ТЭТОС. Принципиальным в исследовании стала оценка церебрального кровотока до ТЭТОС и после с помощью режима перфузионной МРТ без введения контрастного вещества (ASL).

**Результаты.** Все пациенты предъявляли жалобы характерные для функциональной астении. Очаговой патологии в неврологическом статусе в 100% случаев выявлено не было. У 71,4% пациентов отмечено колебания артериального давления дистонического характера, смешанный дермографизм, у 28,6% – без отклонений. При оценке МРТ головного мозга у 100% испытуемых патологии вещества и сосудов головного мозга не выявлено, у 43% – незначительное расширение ликворных пространств. Абсолютные значения скорости церебрального кровотока (СВФ) в покое до ТЭТОС  $53\pm 3,5$  мл/100г/мин. Далее пациенты проходили сеанс транскраниальной электростимуляции с обратной связью (ТЭТОС). Время воздействия корригирующей стимуляции 5 минут, сила тока индивидуально до 1,0 мА. После ТЭТОС при анализе повторной перфузионной МРТ наблюдается увеличение церебральной перфузии в пределах нормальных значений в зависимости от выбранной зоны измерения.

**Заключение.** При воздействии на головной мозг пациентов с функциональной астенией транскраниальной электростимуляцией методом ТЭТОС отмечается гемодинамический ответ в виде усиления церебрального кровотока. ТЭТОС целесообразно использовать в протоколах фМРТ ASL в качестве стандартизированного раздражителя коры головного мозга.

**Ключевые слова:** перфузионная МРТ, транскраниальная электростимуляция с обратной связью, функциональная МРТ, церебральная перфузия

## MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE BRAIN AND TRANSCRANIAL ELECTRIC STIMULATION WITH MONITORING: PROSPECTS FOR USE

Morozova T.G.<sup>1</sup>, Chuhonцева E.S.<sup>2</sup>, Borsukov A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

<sup>2</sup>Clinical Hospital N1, 40, Frunze St., 214006, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** Assessment of the clinical possibilities of joint use of MRI of the brain and TETOS (transcranial electrical stimulation with feedback) as a method of standardized stimulation of the cerebral cortex.

**Methods.** Analysis of anamnestic data, general clinical and neurological examination, magnetic resonance imaging of the brain, transcranial electrostimulation using the TETOS method were carried out in patients with functional asthenia at the age of  $22\pm 1.9$  years. Essential in the study was the assessment of cerebral blood flow before TETOS and after using the perfusion MRI without the introduction of a contrast agent (ASL).

**Results.** All patients had complaints characteristic for functional asthenia. Focal pathology in the neurological status in 100% of cases was identified. 71.4% of patients had fluctuations in blood pressure, mixed dermographism, 28.6% of patient had not deviations. 100% of patients had no pathology of the substance and cerebral vessels on the MRI of the brain, and 43% of patient had slight expansion of the

cerebrospinal fluid spaces. Absolute values of cerebral blood flow rate (CBF) at rest up to TETOC were  $53 \pm 3.5 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ . Next, the patients underwent a transcranial electrostimulation session with feedback (TETOS). The exposure time of the corrective stimulation was 5 minutes; the current strength was individually up to 1.0 mA. After TETOS, the analysis of repeated perfusion MRI shows an increase in cerebral perfusion within the normal range depending on the selected measurement zone.

**Conclusion.** When exposed to the brain of patients with functional asthenia by transcranial electrostimulation by the TETOS method, a hemodynamic response is noted in the form of increased cerebral blood flow. TETOS should be used in the fMRI ASL protocols as a standardized stimulus of the cerebral cortex.

*Keywords:* perfusion MRI, transcranial electric stimulation with monitoring, functional MRI, cerebral perfusion

## Введение

Функционирование головного мозга невозможно без полноценного снабжения его кислородом и другими питательными веществами. Не имея энергетических депо, мозг нуждается в постоянной перфузии, поддерживаемой механизмами ауторегуляции. Изучение перфузии мозга является крайне важным для изучения различных неврологических и психиатрических расстройств – цереброваскулярных и дегенеративных заболеваний, когнитивных и психических нарушений, старения [6]. Одним из основных параметров перфузии мозга является скорость мозгового кровотока (CBF). Она соответствует объему крови, проходящему через паренхиму мозга за единицу времени, и измеряется в  $\text{мл}/100 \text{ г}/\text{мин}$ . В различных методах оценка CBF происходит на основании изменения концентрации в ткани какого-либо маркера – красителя, радиофармпрепарата или контрастного вещества, введенного в сосудистое русло, что делает исследование трудоемким и более затратным. К данным методикам относятся перфузионная компьютерная томография (ПКТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), перфузионно-взвешенная МРТ и «золотой» стандарт количественного измерения перфузии мозга – позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с использованием короткоживущих радиоактивных маркеров ( $^{15}\text{O}_2$ ,  $\text{C}^{15}\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ -дезоксиглюкоза) [4].

Как известно, перфузионная МРТ – метод чувствительный к микроциркуляции, позволяющий определить и оценить прохождение крови через ткань органа. В настоящее время разработаны два подхода к перфузионной МРТ: с использованием экзогенного контрастного вещества и без него. В первом случае метод контрастирования необходим для клинической оценки перфузии. Во втором – для количественного изменения церебральной перфузии, используя преимущества магнитомаркированной крови как эндогенного индикатора. Перфузионная МРТ без контраста (ASL – arterial spin labeling, метод меченых артериальных спинов) широко используется на исследовательской арене [9]. В качестве маркера при ASL для измерения перфузии используется «меченые» или «маркированные» спины артериальной крови, их «маркировка» (насыщение) производится с помощью специальных радиочастотных импульсов, изменяющих намагниченность крови в магистральных артериях. Во время сканирования мозга, проведенного при поступлении «меченой» артериальной крови, получается «маркированное» изображение. В итоге сканирования получается серия повторов с усредненным по интенсивности сигналом в каждом вокселе изображения для «контрольных» – базовых без предварительного инвертирования спинов молекул воды артериальной крови и «маркированных» изображений. При вычитании контрольного изображения из маркированного получают срезы с тканевой контрастностью, соответствующей распределению маркированных спинов в ткани мозга, то есть перфузионные изображения [5]. Оценка CBF ограничена в белом веществе головного мозга из-за низкой скорости кровотока в нем, приводящей к редукции и искажению ASL сигнала. Ограничения в разрешении метода обосновывают измерение CBF всего мозга или только в сером веществе. К настоящему времени проведен ряд экспериментов по валидации и стандартизации значений CBF по сравнению с ПЭТ [10]. У здоровых добровольцев показана высокая корреляция значений CBF, измеренных с помощью ПЭТ и ASL. Также сопоставимыми оказались данные ASL перфузии мозга по сравнению с контрастной МР-перфузией [5], перфузионной КТ [12].

Для стандартизации исследований с возможностью сопоставления данных между различными сканерами, центрами и когортами испытуемых международной группой исследователей в 2015 году были разработаны рекомендации по использованию ASL [1]. Наибольшее число исследований с использованием ASL основано на оценке CBF в разных отделах мозга при неврологических заболеваниях и старении. Установлена значимость ранних изменений CBF в диагностике вероятной болезни Альцгеймера и возможности использования их в качестве биомаркера болезни [13]. Другие возможности ASL изучены недостаточно хорошо и

используются крайне ограничено. Среди них наибольшее внимание заслуживают использование ASL в качестве методики оценки функции мозга – фМРТ ASL. В литературе доступны единичные исследования по сопоставлению возможностей фМРТ ASL и фМРТ BOLD в выявлении сетей нейрональной активации [14]. В настоящее время чаще используется фМРТ, основанная на BOLD-эффекте. В этом случае используется принцип BOLD-контрастности (blood oxygenation level dependent contrast). Методика фМРТ BOLD заключается в следующем: повышение нейрональной активности вызывает местное увеличение потребления кислорода. Это ведет к увеличению уровня парамагнетика дезоксигемоглобина, который снижает уровень сигнала фМРТ. Но через несколько секунд нейрональная активность вызывает также увеличение церебрального кровотока и объема крови, что ведет к увеличению притока артериальной крови и, следовательно, к увеличению оксигемоглобина, который повышает уровень сигнала фМРТ.

Немногочисленные данные литературы показывают, что, в целом, фМРТ ASL может быть использована в качестве альтернативного фМРТ BOLD метода изучения различных функций мозга: памяти и внимания, зрительного восприятия, двигательных навыков [8]. Имеются единичные работы, оценивающие CBF при фМРТ ASL в момент выполнения заданий (когнитивных, моторных или зрительных), в которых показано, что ASL предоставляет возможность одновременной оценки не только перфузионных данных, но и функциональных. В связи с отсутствием контрастирования, это делает метод перспективным для изучения механизмов нарушения нейроваскулярного взаимодействия при когнитивных расстройствах [7].

Проблема изучения и дальнейшего клинического применения заключается в том, что для многих больниц доступность фМРТ BOLD ограничена по сравнению с ASL. Известно, что при выполнении испытуемым определенных заданий и парадигм в фМРТ нет стандартизированного раздражителя на кору головного мозга пациента. У каждого человека разный порог сенсорной восприимчивости (зрительной, слуховой, тактильной). Так же следует учитывать полиморбидность патологии пациента: снижение остроты зрения, слуха, что непосредственно может сказываться на качестве выполнения пациентом заданий при процедуре фМРТ, тем самым, заведомо ухудшая результат когнитивного теста.

Транскраниальная электростимуляция головного мозга при различном расположении электродов позволяет оказывать дозированное стимулирующее воздействие на различные участки коры головного мозга, в том числе глубинные структуры [3]. По мере накопления знаний о ТЭС, происходило усовершенствование данной методики: уточнялись схемы воздействия на головной мозг в зависимости от типа функциональной и патологической межполушарной асимметрии (МА), обсуждалась возможность контроля биоэлектрической активности головного мозга (БЭА ГМ) пациента как во время сеанса ТЭС, так и после него, не требующая использования дополнительного оборудования, но позволяющая избежать побочных эффектов и повысить эффективность лечения. В результате проводимых исследований научными сотрудниками ЗАО НПФ «БИОСС» (Россия, Москва) был разработан компьютерный диагностико-терапевтический комплекс транскраниальной электротерапии с обратной связью (ТЭТОС) [2]. ТЭТОС – это метод повышения адаптационных возможностей организма человека путем стимуляции его головного мозга малыми дозами электрического тока, с оценкой в режиме реального времени ответной реакции биоэлектрической активности головного мозга на это электровоздействие, амплитудно-частотный спектр которого близок к параметрам гомеостаза. Электростимуляция и регистрация БЭА ГМ осуществляются через одни и те же электроды. Генератор стимулов ТЭТОС предназначен как для генерации импульсов тока, так и для регистрации 8-ми независимых каналов биосигналов (полоса частот 0,5-90 Гц). Таким образом, через одни и те же электроды осуществляется электростимуляция и регистрация БЭА ГМ (ЭЭГ). Благодаря этому риск возникновения побочных эффектов сводится к минимуму. Электроды ориентированы по окружности головы аналогично точкам (FP1, T3, O1, O2, T4, FP2) международной классификации «10-20». В исследовании представляются интересными возможности транскраниальной электростимуляции с обратной связью как метода стандартизированного раздражителя коры мозга, взамен классического нейропсихологического Теста Струпа, используемого при фМРТ.

Целью исследования явилась оценка клинических возможностей совместного применения МРТ головного мозга и ТЭТОС, как метода стандартизированного раздражителя коры головного мозга.

## Методика

В настоящем исследовании принимало участие 14 человек (женщин – 78,6% (n=11), мужчин – 21,4% (n=3), средний возраст – 22±1,9 года) с диагнозом функциональной астении. Все пациенты в течение 6 мес. предъявляли жалобы на физическое перенапряжение, нарушение организации труда и отдыха (работа в ночное время, неадекватные психоэмоциональные перегрузки). Все

исследуемые были правши. Алгоритм обследования включал: анализ анамнестических данных, общий клинический и неврологический осмотр испытуемых, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, транскраниальная электростимуляция головного мозга (ТЭС). МРТ головного мозга осуществлялась на аппарате величиной магнитной индукции 1,5 Т (Toshiba). Протокол нейровизуализационного обследования включал: T1-, T2-взвешенные изображения, диффузионно-взвешенные изображения (DWI), FLAIR, МР-трактографию (Brain PTI) и бесконтрастную МР-перфузию (ASL) в аксиальной и саггитальной проекциях для оценки вещества мозга и получения подробных анатомических данных с целью последующего наложения на них функциональных данных и возможностью реконструкции изображений в любых проекциях. Принципиальным в исследовании являлось использование режима перфузионной МРТ без введения контрастного вещества (ASL). Транскраниальная электростимуляция головного мозга выполнялась при помощи электростимулятора транскраниального компьютеризированного с обратной связью для оптимизации нейропсихологических характеристик «ТЭТОС» (производства ИПФ «БИОСС», Россия). В методике задавались следующие параметры: вид генерируемых стимулов (экспоненциальный), режим и время стимуляции (экспертный, корректирующий – 5 мин.), амплитуда стимулов (мА), дискретность амплитуды стимулов (мА), длительность стимула (мс). Анализу подвергались амплитудно-мощностные и пространственные характеристики (преимущественная локализация) биоэлектрической активности головного мозга (альфа – (8-13,9 Гц), бета – (14-35 Гц), тета – (4-7,9 Гц), дельта – (0,5-3,5 Гц) ритмов) отдельно по левому и правому полушариям с одновременным представлением результатов в анализируемых зонах (симметричные участки в лобных, теменных и затылочных областях).

При проведении статистической обработки полученных в исследовании показателей были использованы следующие пакеты статистической обработки: SPSS, версия 20 и Statistica, версия 6.0. Описательная статистика, которая указана для всего объема изложенных данных представлена посредством среднего значения со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ). Оценка рассредоточенности информации на нормальность проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка, который показал отсутствие стандартного распределения у всех изучаемых показателей (результаты считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ ). Изучение различий скорости церебрального кровотока до и после транскраниальной электростимуляции по зонам головного мозга проводилось методом дисперсионного анализа повторных измерений (парный двухвыборочный t-тест),  $p \leq 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты исследуемой группы в 100% случаев жаловались на выраженную слабость, снижение памяти и концентрации внимания, жизненного тонуса, повышенную психоэмоциональную истощаемость, эмоциональную неустойчивость, тревожность, болевые ощущения различной локализации и интенсивности. Обследуемые отрицали в анамнезе хронические заболевания. Патологии в неврологическом статусе выявлено не было. У 71,4% ( $n=10$ ) соматический осмотр выявил колебания артериального давления дистонического характера, смешанный дермографизм, у 28,6% ( $n=4$ ) – без отклонений. Согласно схеме исследования, вначале испытуемым выполнялась контрольная МРТ головного мозга с использованием режимов T1, T2, DWI, МР-трактографии, бесконтрастной МР-перфузии (ASL). Стандартные режимы выполнялись для исключения органической патологии, МР-трактография – для оценки целостности проводящих путей. У всех пациентов патологии вещества головного мозга и сосудов не выявлено. У 43% пациентов ( $n=6$ ) незначительное расширение ликворных пространств (рис. 1).

Получены абсолютные значения скорости мозгового кровотока (CBF) в покое, варьирующие в зависимости от выбранной зоны измерения в пределах  $53 \pm 3,5$  мл/100 г/мин. Возможность оценки CBF по зонам крайне важна для изучения патофизиологической роли CBF в генезе когнитивных расстройств. Доступные литературные данные по стандартизации метода и сопоставлению полученных значений CBF с таковыми ПЭТ, признанного эталонного стандарта оценки перфузии, показали схожие результаты [10]. При сопоставлении ASL и ПЭТ, авторы указывают влияние на значения CBF при ASL многих факторов – параметров сбора данных, модальности ASL, неоднородность популяции и возраста испытуемых, длительности времени между проведением ПЭТ и ASL [8]. Выполненные на группе здоровых добровольцев сопоставления, в том числе и с использованием гибридного томографа ПЭТ-МРТ показало высокие корреляции между значениями CBF в сером веществе по данным обоих методов [15].

Согласно наиболее репрезентативным исследованиям средние значения CBF для коры головного Мощностная межполушарная асимметрия у всех пациентов ( $n=14$ ) не превышала 30%. На основании этих данных проводилась экспертная электроимпульсная стимуляция по центрально-саггитальной схеме расположения электродов (катоды на лбу, анод на затылке), а также

биполярно-экспоненциальным импульсом. Данная стимуляция проводилась для определения индивидуального порога болевой чувствительности пациента на электрический раздражитель. Терапевтический диапазон значений силы тока при ТЭТОС должен быть меньше индивидуального порога болевой чувствительности на 10-20% (учитывая коэффициент адаптационных реакций).

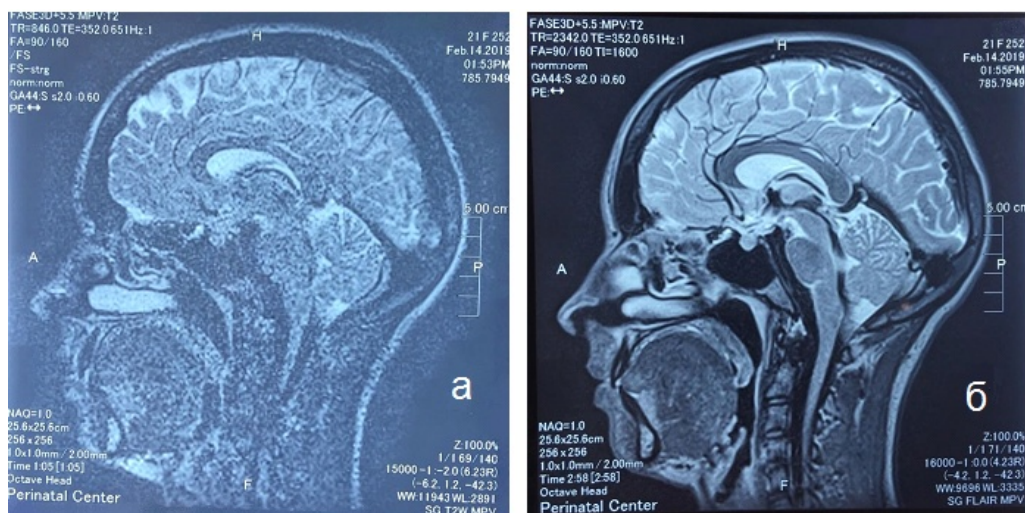


Рис. 1. Бесконтрастная перфузионная МРТ (ASL) до транскраниальной электростимуляции методом ТЭТОС: потеря сигнала в лобных долях (дезоксигенированное состояние артериальной системы). а – T2-ВИ, сагитальная плоскость, б – FLAIR, сагитальная плоскость

После компенсаторной паузы, вновь по амплитуде и спектру мощности оценивалась БЭА ГМ. У всех испытуемых существенных изменений выявлено не было. Время воздействия при корректирующей стимуляции составляло у всех пациентов 5 минут, сила тока до 1,0 мА. Последующая регистрация БЭА ГМ показала у 57% пациентов усиление корково-волновой активности, 14% – дезорганизация БЭА ГМ с диффузными изменениями активности, у 29% – без значимой динамики. Завершающим пунктом в исследовании было выполнение ASL после ТЭТОС с оценкой церебральной перфузии CBF. Полученные значения представлены в табл. 1 по зонам активации.

Таблица 1. Медианы CBF в выбранных зонах головного мозга в покое до воздействия ТЭТОС (CBF rest) и после воздействия ТЭТОС (CBF active) соответствующими данным состоянием индексами реактивности ( $p \leq 0,05$ )

Зона головного мозга	CBF rest мл/100г/мин	CBF active мл/100г/мин	прирост CBF мл/100г/мин
ПЦК справа	59,3 [52,7; 61,6]	63,74 [55,2; 70,8]	4,44
ПЦК слева	62,8 [48,1; 68]	70,66 [54,4; 76]	7,86
ДЛПФК справа	61,2 [57,6; 64,4]	77,3 [68,2; 92]	16,1
ДЛПФК слева	62,8 [60; 64,8]	76,5 [65,7; 83,5]	13,7
ДМК (ПБ 6)	68,7 [66,3; 83,9]	76,2 [73,4; 80,6]	7,5
Височная доля справа (ПБ 21)	57,9 [56; 61,2]	59,1 [57,8; 61]	1,2
Височная доля слева (ПБ 21)	58 [55; 62,3]	57,4 [55; 67,8]	-1,4

Примечания: CBF – скорость церебрального кровотока, CBF rest – скорость церебрального кровотока в период покоя, CBF active – скорость мозгового кровотока в период активации после ТЭТОС, ДЛПФК – дорсолатеральная префронтальная кора, ПЦК – прецентральная кора, ДМК – двигательная моторная кора, ПБ – поле Бродмана

Как известно, и указывалось ранее, фМРТ активация соответствует феномену гиперемии – усилению кровотока в ответ на активацию нейронов, включающему сложную последовательность взаимосвязанных реакций, протекающих в нейронах, окружающей их глии, эндотелии стенки сосудов. BOLD-сигнал, регистрируемый при фМРТ, зависит от нескольких физиологических параметров – CBF, CBV (церебральный объем крови), CMRO<sub>2</sub> (церебральный уровень метаболизма кислорода), в то время как при фМРТ ASL активация непосредственно определяется CBF. ТЭТОС выступил в качестве стандартизированного раздражителя коры головного мозга, для сопоставления полученных значений со значениями CBF при фМРТ ASL с использованием



классического нейропсихологического теста Струпа [1]. Выявленные зоны активации соответствуют полученным ранее другими исследователями [14].

Согласно значениям, представленным в таблице после транскраниальной электростимуляции отмечается увеличение церебральной перфузии в пределах нормальных значений у пациентов с функциональной астенией. Максимальные изменения СВФ отмечены для ДЛПФК, больше правой, которая является ведущим регуляторным компонентом в выполнении когнитивных тестов связанных с торможением нерелевантных стимулов [1]. Отмечено значимое увеличение СВФ в ДМК (поле Бродмана 6) – области серого вещества лобной доли на уровне передних отделов прецентральной и задних отделов верхней и средней лобных извилин. С функциональной точки зрения зона представляет собой премоторную кору, в которой формируется план и последовательность движений (рис. 2) [11].

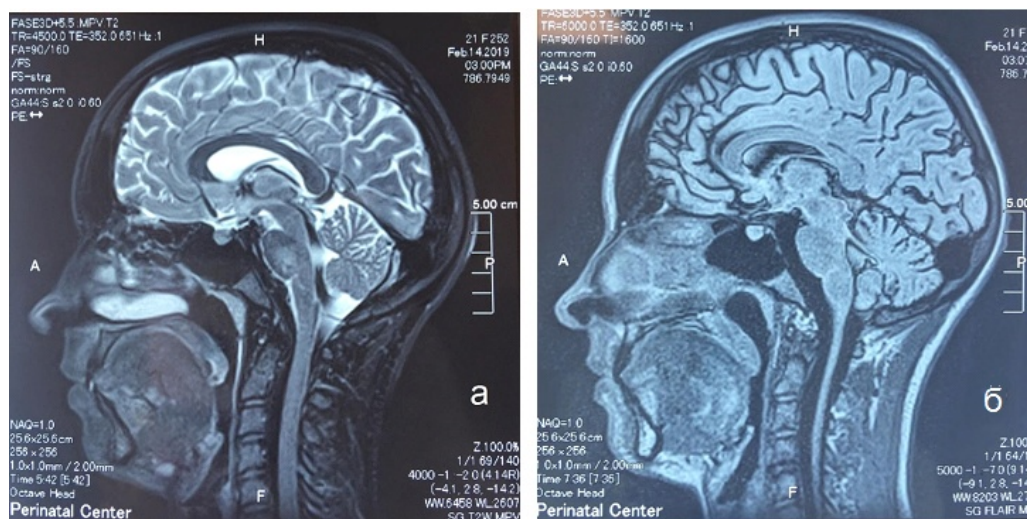


Рис. 2. Бесконтрастная перфузионная МРТ (ASL) после транскраниальной электростимуляции методом ТЭТОС: увеличение интенсивности сигнала в лобных долях (приток оксигемоглобина в артериальное русло с увеличением скорости церебральной перфузии). а) T2-ВИ, саггитальная плоскость, б) FLAIR, саггитальная плоскость

## Заключение

При воздействии на головной мозг пациентов с функциональной астенией транскраниальной электростимуляции методом ТЭТОС отмечается гемодинамический ответ, в виде усиления церебрального кровотока сопоставимый с данными фМРТ BOLD и фМРТ ASL. ТЭТОС целесообразно использовать в протоколах фМРТ ASL в качестве стандартизированного раздражителя коры головного мозга.

## Литература (references)

1. Добрынина Л.А., Гаджиева З.Ш., Морозова С.Н. Управляющие функции мозга: функциональная магнитно-резонансная томография с использованием теста Струпа и теста серийного счета про себя у здоровых добровольцев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. – N11. – С. 64-71. [Dobry'nina L.A., Gadzhieva Z.Sh., Morozova S.N. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry Ss Korsakov. – 2018. – N11. – P. 64-71 (in Russian)]
2. Звоников В.М. Применение электростимулятора транскраниального компьютеризированного с обратной связью для оптимизации нейропсихологических характеристик «ТЭТОС». – М.: ОАО «Российские железные дороги», 2006. – 26 с. [Zvonikov V.M. *Primenenie e`lektrostimulyatora transkraniial'nogo komp'yuterizirovannogo s obratnoy svyaz'yu dlya optimizacii nevropsixologicheskix harakteristik «TETOS»*. The use of a transcranial electrostimulator with monitoring to optimize the neuropsychological characteristics by "TETOS". – Moscow: OJSC "Russian Railways", 2006. – 26 p. (in Russian)]



3. Корнюхина Е.Ю., Черникова Л.А., Иванова-Смоленская И.А. Воздействие транскраниальной электростимуляции на эмоционально-волевые расстройства и когнитивные нарушения при болезни Паркинсона // Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования / Под ред. В.П. Лебедева. – СПб: ИПК «Вести», 2009. – Т.3. – С. 21-29. [Kornyxina E.Yu., Chernikova L.A., Ivanova-Smolenskaya I.A. // *Transkraniálnaya e`lektrostimulyaciya. E`kspierimental`no-klinicheskie issledovaniya / Pod red. V.P. Lebedeva.* Transcranial electrostimulation. Experimental clinical studies / Ed. V.P. Lebedev. – Saint-Petersburg: IPK "Vesti", 2009. – V.3. – P. 21-29. (in Russian)]
4. Лурья А.Р. Высшие корковые функции человека. 2-е изд. Москва: Изд-во МГУ, 1969. – 223 с. [Luriya A.R. *Vy`sshie korkovy`e funkcii cheloveka. 2-e izd.* Higher human cortical functions. 2<sup>nd</sup> ed. – Moscow: Moscow State University Publishing House, 1969. – 223 p. (in Russian)]
5. Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Подопригора А.Е. Спиновое маркирование артериальной крови (ASL) — метод визуализации и оценки мозгового кровотока // Лучевая диагностика и терапия. 2012. – N3. – С. 64-78. [Pronin I.N., Fadeeva L.M., Podoprighora A.E. *Luchevaya diagnostika i terapiya.* Radiological diagnosis and therapy. – 2012. – N3. – P. 64-78. (in Russian)]
6. Сергеева А.Н., Коновалов Р.Н., Сергеев Д.В. Трансформация церебральной перфузии при стенозах внутренних сонных артерий после хирургической реваскуляризации//Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2008. – N3. – С. 30-37. [Sergeeva A.N., Konovalov R.N., Sergeev D.V. *Annaly` klinicheskoy i e`kspierimental`noj nevrologii.* Annals of Clinical and Experimental Neurology. – 2008. – N3. – P. 30-37. (in Russian)]
7. Сергеева А.Н., Селивёрстова Е.В., Добрынина Л.А. Импульсное спиновое маркирование артериальной крови (PASL) в получении перфузионных и функциональных данных: возможности метода // REJR – 2019. – Т.9, №1. – С. 148-159. [Sergeeva A.N., Seliv`erstova E.V., Dobry`nina L.A. *REJR .REJR* 2019. – V.9, N1. – P. 148-159. (in Russian)]
8. Foster G.E., Davies-Thompson J., Dominelli P.B. et al. Changes in cerebral vascular reactivity and structure following prolonged exposure to high altitude in humans // *Physiological Reports.* – 2015. – V.3, N12. – P. 1-16.
9. Geon-Ho Jahng, Ka-Loh Li. Perfusion Magnetic Resonance Imaging: a comprehensive update on principles and techniques // *Korean Journal of Radiology.* – 2014. – V.15, N3. – P. 554-577.
10. Kamano H., Yoshiura T., Hiwatashi A. et al. Arterial spin labeling in patients with chronic cerebral artery stenocclusive disease: correlation with 15O-PET // *Acta Radiologica.* – 2013. – N54. – P. 99-106.
11. Smith E.E., Beaudin A.E. New insights into cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment from MRI // *Current Opinion in Neurology.* – 2018. – V.31, N1. – P. 36-43.
12. Tian B., Liu Q., Wang X. Chronic intracranial artery stenosis: Comparison of whole-brain arterial spin labeling with CT perfusion // *Clinical Imaging.* – 2018. – N52. – P. 252-259.
13. Vik-Mo A.O., Bencze J., Ballard C. Advanced cerebral amyloid angiopathy and small vessel disease are associated with psychosis in Alzheimer's disease // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* – 2018. – V.90. – P. 728-730.
14. Whittaker J.R., Driver I.D., Bright M.G. The absolute CBF response to activation is preserved during elevated perfusion: Implications for neurovascular coupling measures // *NeuroImage.* – 2016. – V.125. – P. 198-207.
15. Zhang K., Herzog H., Mauler J. Comparison of cerebral blood flow acquired by simultaneous 15O water positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging // *Cerebral Blood Flow Metabolism.* – 2014. – N34. – P. 1373-1380.

### Информация об авторах

Морозова Татьяна Геннадьевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: t.g.morozova@yandex.ru

Чухонцева Екатерина Сергеевна – врач-невролог ОГБУЗ «Клиническая больница №1», врач функциональной диагностики. E-mail: nowikowa.k@mail.ru

Борсуков Алексей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, директор проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pnilsgmu@gmail.com

УДК 616.12-008.331.1

## ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ВЫСОКОМ НОРМАЛЬНОМ АРТЕРИАЛЬНОМ ДАВЛЕНИИ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

© Ковалева О.А., Милягин В.А., Пунин Д.А., Сафронов В.В.

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

### Резюме

**Цель.** Изучить особенности гемодинамики при высоком нормальном артериальном давлении в молодом возрасте.

**Методика.** Методом аппланационной тонометрии (аппарат SphygmoCor) изучены уровни артериального давления (АД) и особенности центральной и периферической пульсовой волны у 85 здоровых молодых пациентов (возраст от 17 до 25 лет) с нормальным высоким уровнем АД. Контрольную группу составили 90 молодых людей с нормальным уровнем АД.

**Результаты.** У большинства молодых мужчин определялось изолированное повышение систолического АД в результате увеличения ударного объема сердца и центрального пульсового АД. Благодаря высокой амплификации за счет отраженных волн существенно увеличивалось периферическое пульсовое и систолическое АД. Амплификация направлена на обеспечение периферической гемодинамики, в первую очередь мышечного кровотока с целью обеспечения высокой физической активности молодых мужчин. При этом не происходит существенного увеличения центрального систолического АД. Это ведет к формированию «ложной гипертонии». При низком сердечном выбросе происходит увеличение преимущественно диастолического АД. Кроме того, за счет отраженных волн в аорте увеличивается аугментация диастолической части центральной пульсовой волны. Это способствует улучшению пропульсивной способности сердечно-сосудистой системы, более эффективной гемодинамике преимущественно центральных органов, позволяет обеспечить более эффективный гомеостаз, но при этом гемодинамическом варианте высокая возможность формирования артериальной гипертонии.

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что при высоком нормальном давлении соотношение между факторами, направленными на повышение АД, и состоянии механизмов регуляции гемодинамики, обеспечивают лишь умеренное повышение АД, но наличие предикторов возможного развития гипертонии свидетельствует о необходимости осуществления профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, артериальное давление, аппланационная тонометрия, аугментация пульсовой волны, амплификация пульсовой волны

## FEATURES OF HEMODYNAMICS WITH HIGH NORMAL BLOOD PRESSURE AT A YOUNG AGE

Kovaleva O.A., Milyagin V.A., Punin D.A., Safronov V.V.

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

### Abstract

**Objective.** To study the characteristics of hemodynamics with high normal blood pressure at a young age.

**Methods.** Blood pressure (BP) levels and characteristics of the central and peripheral pulse wave in 85 healthy young patients (age 17 to 25 years) with a normal high blood pressure were studied using the applanation tonometry method (SphygmoCor). The control group consisted of 90 young people with a normal level of blood pressure.

**Results.** In most young men, an isolated increase in systolic blood pressure was detected as a result of an increase in systolic output and central pulse blood pressure. Due to the high amplification by the reflected waves, peripheral pulse and systolic BP increased significantly. Amplification was aimed at ensuring peripheral hemodynamics, primarily muscle blood flow in order to provide high physical activity of young men. At the same time there was no significant increase in central systolic blood pressure. This led to the formation of "false hypertension". With a low cardiac output, an increase in predominantly diastolic

blood pressure occurred. In addition, due to the reflected waves in the aorta, augmentation of the diastolic part of the central pulse wave was increased. This helped to improve the propulsive ability of the cardiovascular system, and to make more effective hemodynamics predominantly of central organs, provided more effective homeostasis, but at the same time, this version of hemodynamic had high possibility of arterial hypertension formation.

**Conclusion.** The study showed that at high normal pressure, the ratio between factors aimed at increasing blood pressure and the state of hemodynamic regulation mechanisms provides only a moderate increase in blood pressure, but the presence of predictors of possible development of hypertension indicates the need for preventive measures.

*Keywords:* arterial hypertension, arterial pressure, applanation tonometry, pulse wave augmentation, pulse wave amplification

## Введение

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что распространенность артериальной гипертензии (АГ) до последнего времени продолжает увеличиваться, она становится основным предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, ведущей причиной смертности в большинстве стран мира [4]. При этом формирование АГ может начинаться в детском и подростковом возрасте [5]. У молодых людей, как правило, наблюдается преимущественное повышение систолического давления (САД) и формирование изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ) [2]. Эта форма гипертонии определяется преимущественно у здоровых мужчин, занимающимся спортом [10]. У большинства пациентов с ИСАГ обнаружено повышение САД только на руках, при этом центральное САД (в аорте) не повышается и формируется «ложная» гипертония. Это название гипертонии обусловлено тем, что повреждающее действие пульсовой волны на органы-мишени при нормальном давлении в аорте выражено в значительно меньшей степени [8, 9]. Более редко, чаще у женщин, формируется систоло-диастолическая АГ (СДАГ), при которой повышается не только САД, но и диастолическое АД (ДАД), эта форма гипертонии в плане поражения органов-мишеней является более опасной. Установлено, что повышение САД до 135 мм рт.ст., по сравнению с САД до 120 мм рт.ст., в 2 раза увеличивает риски сердечно-сосудистых осложнений [12]. Не случайно в США принята новая классификация АГ, согласно которой пациентов с АД от 130/80 до 140/90 мм рт.ст. относят к первой стадии АГ [6]. Механизмы формирования различных форм АГ в молодом возрасте изучены недостаточно.

## Методика

Особенности гемодинамики в плане возможного формирования АГ изучены у 85 пациентов (77 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 17 до 25 лет с высоким нормальным уровнем АД (САД 130-139 /ДАД <90 мм рт.ст.). Контрольную группу составили 90 человек (69 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 17 до 25 лет с уровнем АД до 130/80 мм рт.ст. Все пациенты считали себя практически здоровыми, при исследовании патологии со стороны внутренних органов обнаружено не было. Некоторые пациенты (45 мужчин) были обследованы в клинике для исключения АГ, у них отмечалось периодическое повышение АД, при исследовании (в том числе и суточное мониторирование АД) определено нормальное высокое АД.

С целью определения факторов, ответственных за повышение АД, проведен контурный анализ пульсовой волны на аппарате SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия). Регистрация пульсовой волны на лучевой артерии осуществлялась методом апplanationной тонометрии. Центральная пульсовая волна рассчитывалась автоматически программным обеспечением аппарата с использованием инвертированной генерализованной функции передачи. С целью калибровки центрального давления, периферическое АД измерялось на плече с помощью автоматического сфигмоманометра (AND, Япония) после 10 минутного отдыха пациентов в положении сидя. Нами оценивались следующие показатели периферической гемодинамики: систолическое АД (САД), диастолическое АД (ДАД), пульсовое АД (ПАД), HR-частота сердечных сокращений, P\_AI – индекс аугментации периферического АД; показатели центральной гемодинамики: центральное систолическое АД (ЦСАД), центральное диастолическое АД (ЦДАД), центральное пульсовое АД (ЦПАД), C\_AP – давление аугментации, C\_AGPH – индекс аугментации центрального АД, C\_T1R – время начала отраженной волны, C\_TTГ – индекс времени напряжения, C\_DTГ – индекс времени диастолы. Для проверки гипотезы об отсутствии значимых различий между

центральному тенденциями анализируемых выборок (центральная тенденция-медиана) использовался критерий Манна Уитни [3].

## Результаты исследования

Исследования показывают, что в молодом возрасте нормальное высокое АД встречается значительно чаще у мужчин (мужчин – 77, женщин – 8). При этом следует отметить, что количество мужчин в этой группе преобладало и в результате того, что в неё вошли и лица допризывного возраста, которые обследовались в клинике для исключения у них АГ. Медианы и значения 25 и 75 перцентилей величины уровней периферического АД (на правой руке), центрального давления (в аорте) и показателей контурного анализа пульсовой волны пациентов молодого возраста с нормальным и высоким нормальным АД представлены в табл. 1.

Таблица 1. Медианы (25 и 75 перцентиль) уровней периферического и центрального (в аорте) АД и показателей контурного анализа пульсовой волны пациентов молодого возраста с нормальным и высоким нормальным АД

Показатель	Нормальное АД	Высокое нормальное АД	U	Z	P
Возраст, лет	20 [18; 22]	19 [18; 22]	2437,5	-1,27	0,202
Рост, см	175 [170; 180]	178 [173; 183]	2368	1,537	0,125
Вес (кг)	71 [61; 80]	73 [65; 80]	2482,5	1,1	0,272
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,7 [20,7; 25,4]	23,3[21,4; 25,3]	2548	0,85	0,396
САД, мм рт.ст.	124 [121; 127]	135 [131; 136]	0	10,53	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	75 [70; 80]	75 [66; 82]	2495	1,05	0,293
ПАД, мм рт.ст.	50 [45; 55]	60 [52; 65]	1238,5	5,82	<0,001
ЦСАД, мм рт.ст.	104,5 [101,0; 104,5]	110 [105; 113]	2468	1,15	0,249
ЦДАД, мм рт.ст.	76 [71; 81]	77 [68; 84]	2738	-0,13	0,899
ЦПАД, мм рт.ст.	28 [26; 32]	34 [30; 38]	2306	-1,77	0,077
С_ESP, мм рт.ст.	95 [90; 98]	101 [93; 106]	974,5	6,83	<0,001
PPAmpR, %	177 [168,3; 181]	178 [171; 182]	2397,5	1,42	0,155
Amp, мм рт.ст.	19,5 [17; 22]	25 [22; 27]	1265	5,72	<0,001
С_AP, мм рт.ст.	-2 [-3; 0]	-2 [-4; 0]	2703	-0,26	0,793
С_AI, %	94 [88,2; 100,8]	94 [89; 101]	1833	3,57	<0,001
P_AI, %	40 [33; 51]	41 [31; 48]	2727,5	-0,17	0,867
PmaxdP/dt	840 [718; 972]	1025 [907; 1137]	1262,5	5,73	<0,001
HR, уд/мин)	74 [65; 83]	72 [66; 84]	2702,5	0,26	0,793
С_T1R, ms	148 [142; 148]	146 [141; 151]	1084,5	6,41	<0,001
С_TTI	1990 [1777; 2172]	2003 [1802; 2263]	2267	1,92	0,055
С_DTI	3292 [3102; 3583]	3440 [3212; 3729]	1381	5,28	<0,001

Как видно из представленных материалов, пациенты этих двух групп не различались по возрасту, у пациентов с высоким нормальным АД был несколько больше рост и вес. При высоком нормальном АД уровень САД был существенно выше, чем при нормальном АД. При этом уровни ДАД в этих двух группах были одинаковыми, более высокий уровень САД у большинства пациентов с высоким нормальным АД был обусловлен повышением у них ПАД. При этом следует отметить существенную разницу между значениями 25 и 75 перцентилей как у ДАД, так и ПАД в обеих группах пациентов, что свидетельствует о разнонаправленных механизмах формирования повышенного АД у различных пациентов (или преимущественное повышение ДАД, или ПАД).

Аортальное САД и ПАД также были существенно выше при высоком нормальном АД. Показатели, характеризующие аугментацию центральной пульсовой волны, в двух группах были одинаковыми, по амплитуде не превышали величины пульсовой волны, обусловленной сердечным

выбросом, следовательно, не влияли на уровень центрального пульсового АД. Следует отметить более высокую степень амплификации пульсовой волны у пациентов с высоким нормальным АД, что повлияло у них на прирост периферического пульсового давления. Обращает на себя внимание и более высокая скорость максимального подъема периферического пульса ( $P_{\max}dP/dt$ ) у пациентов с высоким нормальным давлением. Этот показатель наиболее точно отражает ударный объем сердца, и свидетельствует о преимущественном влиянии этого фактора на повышение САД.

Как известно, уровень АД определяется величиной сердечного выброса, общего периферического сосудистого сопротивления, демпфирующей функцией аорты и других магистральных артерий, отраженными волнами, которые образуются, при распространении пульсовых волн на периферию. Наибольшую информацию о формировании АД можно получить при анализе центральных и периферических пульсовых волн, которые отражают состояние артериальных сосудов на всем протяжении. Нами проанализированы особенности формирования АД у лиц молодого возраста с высоким нормальным АД в зависимости от скорости максимального подъема периферической пульсовой волны ( $P_{\max}dP/dt$ ). Эта величина пульсовой волны в наибольшей степени отражает ударный объем сердца [10]. Ударный объем сердца зависит не только от сократимости миокарда, но и от преднагрузки (левожелудочковый остаточный объем), постнагрузки (напряжение стенок левого желудочка и периферическое сопротивление) [1]. В аорту поступает не только определенный объем крови, но и энергия сердечного сокращения, которая с пульсовой волной распространяется на периферию для обеспечения кровотока в системе микроциркуляции. Кроме того, существенная часть энергии расходуется на расширение аорты, депонируется в стенке аорты, а во время диастолы обеспечивает ее сокращение и продвижение крови по сосудистому руслу [11]. Таким образом, величина  $P_{\max}dP/dt$  является своеобразным интегральным показателем особенностей формирования центрального и периферического АД.

У пациентов с высоким нормальным АД были определены не только значения медианы, 25 и 75 перцентилей для всей группы, но и для показателей первого квартиля – группа пациентов с наиболее низкими значениями показателя, характеризующего ударный объем сердца, четвертого квартиля с наиболее высокими значениями этого показателя, и для группы пациентов со средними значениями показателя ударного объема сердца (второй и третьей квартили). В табл. 2 представлены уровни периферического (брахиального) АД и величины показателей контурного анализа периферической пульсовой волны в зависимости от величины  $P_{\max}dP/dt$ .

Таблица 2. Величины медианы периферического АД, показателей контурного анализа периферической пульсовой волны в зависимости от скорости максимального подъема  $dP/dt$  периферического пульса

Параметры	Величина $P_{\max}dP/dt$		
	<907	908-1136	>1137
ЧСС, уд/мин	71 [67; 86]	75 [67; 85]	75 [65,8; 82,3]
САД, мм рт. ст.	134,5 [130,25; 135]	134 [130;137]	135 [131,75; 136]
ПАД, мм рт. ст.	50 [48; 52,75]*	60 [55; 63]	71 [64,5; 72,5]
ДАД, мм рт. ст.	83,5 [82; 85,75]*	75 [71; 80]	64 [59,5; 68,5]
РАИ, %	50,5 [41,75; 54,25 ]*	39 [30,5; 46,5 ]	38 [27; 45 ]

Примечание: \* – достоверно значимое различие медианы между группами первого и четвертого квартилей

Как оказалось, у большинства молодых людей с нормальным высоким АД, а это были преимущественно мужчины в возрасте до 25 лет, показатели, отражающие ударный объем сердца, были достаточно высокие. При этом пациенты представленных 3-х групп в зависимости от величины ударного объема сердца не имели различий по частоте сердечных сокращений. Важно отметить, что у них не было различий и по величине периферического САД, это свидетельствует о достаточно совершенной регуляции у них уровня АД. При высоком сердечном выбросе и, следовательно, при высоком пульсовом давлении снижается ОПСС и уровень периферического ДАД, которое в большей степени зависит от ОПСС. При высоком ударном объеме ДАД было минимальным, на 20 мм рт.ст. ниже, чем у пациентов с низким ударным объемом, при котором ОПСС повышается и увеличивается ДАД. Свидетельством и результатом более высокого ОПСС при низком сердечном выбросе является и существенно более высокая аугментация периферической пульсовой волны на руке (РАИ) за счет отраженных пульсовых волн. Обратная отраженная волна, пришедшая на лучевую артерию из нижней половины тела, составила 50% от основной пульсовой волны, в то время как при высоком ударном объеме она составляла только 36%. Следует отметить, что эти волны на влияют на величину пульсового давления на руке, они наслаиваются на нисходящую часть периферической пульсовой волны. У пациентов со средними

показателями максимального подъема пульсовой волны, выявляется высокий уровень пульсового АД, он был существенно выше, чем средняя величина ПАД у нормотоников. При этом уровень ДАД у них соответствовал пациентам с нормальным уровнем АД. Следовательно, у большинства пациентов с нормальным высоким АД в молодом возрасте повышение САД происходит преимущественно за счет ПАД.

Важную информацию о механизмах формирования уровней АД при различных показателях ударного объема можно получить при анализе пульсовой волны в аорте. В табл. 3 представлены медианы уровней АД в аорте и величины показателей контурного анализа центральной пульсовой волны пациентов с высоким нормальным АД, которые вошли в первую, четвертую и объединенную группу второго и третьего квартилей (средние величины) по показателю максимальной скорости подъема периферической пульсовой волны.

Таблица 3. Величины медианы (25,75 процентиля) центрального АД, показателей контурного анализа пульсовой волны в зависимости от скорости максимального подъема  $dP/dt$  периферического пульса.

Параметры	Величина $P_{max}dP/dt$		
	<907	908-1136	>1137
ЦСАД	114,5 [112,25; 115,75]*	109 [106; 112]	105 [101,8; 108,3]
ЦПАД	28 [27; 29,75]*	34 [30; 36]	38 [34,8; 40,3]
ЦДАД	86 [83,25; 88]*	76 [72; 80]	66 [61; 71]
ЦСрАД	100 [98; 101]*	92 [86; 96]	83,5 [79,8; 88,3]
PPampl%Ratio	171,5 [167,25; 178]*	178 [172; 181]	180,5 [177,3; 183]

Примечание: \* – достоверно значимое различие медианы между группами первого и четвертого квартилей

Следует обратить внимание, что уровень диастолического АД в аорте почти соответствует ДАД на руке (табл. 2), во всех трех группах он был лишь на 1,0-1,5 мм рт.ст. выше, чем на руке. Это соответствует физиологической закономерности, небольшая разница в уровнях ДАД в аорте и в бассейнах верхних конечностей позволяет обеспечить пропульсивную способность сердечно-сосудистой системы. Обращает на себя внимание значительное несоответствие уровней центрального ПАД и САД с аналогичными величинами периферического АД. Если учесть, что уровень центрального ДАД во всех группах молодых людей был практически равен брахиальному ДАД, то можно заключить, что разница в уровнях САД у наших пациентов определялась величиной ПАД. Величина ПАД в аорте напрямую зависит от величины ударного объема, кроме того, на неё влияет демпфирующая функция аорты (снижает ПАД и увеличивает ДАД) и аугментация центрального пульсового АД [10]. Пациенты были разделены на 3 группы по величине показателя, характеризующего ударный объем, поэтому значение этого показателя между группами было существенным. В молодом возрасте эластичность аорты достаточно высокая, поэтому можно полагать, что это привело к снижению ПАД, но это снижение было практически одинаковым во всех 3-х группах. В группе пациентов с высоким сердечным выбросом время появления отраженной волны (C\_T1R) было укорочено, что свидетельствует о незначительном повышении у них жесткости аорты, но это не должно существенно сказаться на нарушении у них демпфирующей функции.

Кажется парадоксальным, что при самом высоком ударном выбросе крови в аорту величина центрального САД минимальная. Это связано с особенностями регуляции гемодинамики. При поступлении в сосудистое русло более мощных пульсовых волн происходит снижение ОПСС, это приводит к снижению постоянной составляющей давления – величине ДАД, причем, ДАД в большей степени влияет на величину САД. Разница в уровнях ПАД между средними уровнями 1 и 4 квартилей составила 10 мм рт.ст., а разница между уровнями ДАД в этих группах была 20 мм рт.ст.

При этом распространение пульсовой волны на периферию по магистральным сосудам сопровождается ее усилением (амплификацией) за счет наложения на неё отраженных волн, образующихся в местах повышенного сопротивления. Причем, степень амплификации в первую очередь определяется величиной пульсовой волны. У наших пациентов амплификация периферической пульсовой волны при минимальном сердечном выбросе составила 19 мм рт.ст. (171%), при средней величине выброса – 24 мм рт.ст. (176%) и при максимальной величине сердечного выброса – 29 мм рт.ст. (180%). При дальнейшем увеличении сердечного выброса может сформироваться ИСАГ, при которой повышается уровень ПАД только на руках (особенно на правой). При этом, благодаря механизмам саморегуляции гемодинамики, у пациентов с высоким нормальным АД не происходит существенного повышения САД и формирования ИСАГ, т.к. при

поступлении на периферию более высокой пульсовой волны снижается ОПСС и ДАД для поддержания оптимального уровня АД.

Отраженные волны, образующиеся при прохождении пульсовой волны в нижнюю половину тела, не только амплифицируют проходящую пульсовую волну, но и возвращаются в обратном направлении к сердцу и аугментируют (усиливают) пульсовую волну в аорте. При этом они могут усилить или диастолическую часть центральной пульсовой волны или, возвращаясь более быстро при жестких магистральных сосудах, усилить и систолическую часть пульсовой волны, увеличив центральное ПАД и САД. Нами проанализированы показатели аугментации пульсовой волны в зависимости от времени максимального подъема волны периферического пульса (табл. 4).

Таблица 4. Величины медианы (25,75 перцентилей) показателей контурного анализа центральной пульсовой волны в зависимости от скорости максимального подъема  $dP/dt$  периферического пульса

Параметры	Величина $P_{max}dP/dt$		
	<907	908-1136	>1137
C_AP	-1[-2,75; 1,75]*	-2,5 [-4; 0 ]	-2 [-5; -0,75 ]
C_AI (%)	97 [89,5; 104,75]*	93,5 [89,8; 99,3]	94 [85,8; 98,8 ]
Aix	-3 [-10,5; 4,75]*	-6,5 [-10,25; -0,75 ]	-6[-14,3; -1,3 ]
C_ESP	106 [105; 108 ]*	101 [95; 102 ]	92,5 [86,8; 97,8 ]
C_TTI	2145 [1941; 2328 ]*	1994 [1802; 2279 ]	1925 [1746; 2138]
C_DTI	3818 [3636; 3976]*	3432 [3216; 3600]	3153 [2840; 3511]

Примечание: \* – достоверно значимое различие между медианами групп первого и четвертого квартилей

Во всех 3-х группах центральное давление аугментации имело отрицательные значения, индекс аугментации, показывающий соотношение между основной волной сердечного выброса и суммарной отраженной волной, пришедшей в восходящий отдел аорты из нижней половины тела, был менее 100%. Это свидетельствует, что отраженные волны у пациентов с нормальным высоким АД на влияют на величину пульсового давления в аорте, они наслаиваются на нисходящую часть центральной пульсовой волны и приводят к увеличению площади ее диастолического отрезка (C-DTI), при этом они увеличивают ДАД, особенно в аорте. Следовательно, разница в уровнях центрального ПАД у молодых людей с нормальным высоким АД определяется только величиной ударного объема и демпфирующей функции аорты, аугментация центральной пульсовой волны у них не влияет на величину пульсового давления, но приводит к увеличению САД в результате увеличения постоянной составляющей давления (ДАД).

Как видно из полученных нами результатов, все показатели, характеризующие аугментацию центральной пульсовой волны, имели максимальные значения у пациентов с более низкими показателями, характеризующими ударный объем сердца. Это свидетельствует, что у них в результате более высокого сосудистого сопротивления на периферии образуются условия для образования более мощных отраженных волн, которые возвращаются в аорту и способствуют повышению диастолического давления. При этом следует обратить внимание на то, что у них была и минимальная скорость распространения пульсовых волн, что свидетельствует о более эластичных у них магистральных сосудах, о более выраженной способности их осуществлять демпфирование пульсовой волны и переводить энергию систолы на диастолу.

## Обсуждение результатов исследования

По данным исследований, проведенных в различных странах, в молодом возрасте особенно у мужчин наиболее часто определяется изолированная систолическая артериальная гипертензия [10]. Методом аппланационной тонометрии нами изучены особенности гемодинамики у молодых пациентов с высоким нормальным уровнем АД с целью определения ранних предикторов формирования гипертонии. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от величины максимальной скорости подъема периферической пульсовой волны, которая в значительной степени отражает ударный объем сердца, в значительной степени определяющий уровень АД. У обследованных нами пациентов величина периферического САД во всех трех группах была одинаковой, при этом величина пульсового и диастолического АД была различной, причем, определялась четкая взаимосвязь – при увеличении ПАД снижалось ДАД. Особенно большая разница в величине среднего ПАД была между группами пациентов, которые входили в первую и четвертую квартиль по величине показателя, характеризующего ударный объем. При этом, если

разница между величинами ПАД в аорте в этих группах составляла 10 мм рт.ст., то на руках она была 20 мм рт.ст. Как известно, разница между центральным и периферическим ПАД определяется амплификацией (усилением) пульсового давления за счет отраженных волн. При этом величина диастолического АД на периферии снижалась на величину соответствующую степени амплификации. Это является главным отличительным признаком формирования изолированной систолической АГ у молодых людей. Исследования показали, что при высоком нормальном АД у определенной части молодых людей мы можем выявить формирование аналогичных гемодинамических механизмов, которые являются предикторами формирования изолированной систолической АГ. Почему возникают эти изменения гемодинамики, явление амплификации, это патологическая реакция или она имеет физиологическое обоснование? Явление амплификации – усиление пульсовой волны за счет наложения отраженных волн на основную (проходящую) волну в месте их образования, является важной компенсаторной реакцией, направленной на сохранение энергии сердечного сокращения до капиллярного русла с целью обеспечения микроциркуляции [11]. Причем, амплификация усиливается при распространении пульсовой волны по магистральным артериям как эластического, так и мышечного типа и направлена на обеспечение периферической гемодинамики, в первую очередь мышечного кровотока. Степень амплификации в первую очередь зависит от величины ударного объема, величина ударного объема наиболее высокая у молодых людей, именно в молодом возрасте, как определено природой, им нужна высокая физическая активность.

Пациенты молодого возраста, как правило, мужчины, занимающиеся спортом, имеют эластичные сосуды, их сердце может обеспечить высокий сердечный выброс, у них формируется особый вариант гемодинамики с увеличением пульсового давления и низким уровнем диастолического давления – высокое нормальное изолированное систолическое АД. Следует полагать, что этот вариант гемодинамики при дальнейшем нарастании этих факторов, приводящих к увеличению ударного объема и амплификации, трансформируется в ИСАГ. Однако после 25-летнего возраста этот вариант гипертонии встречается очень редко. Следует полагать, что после этого возраста при снижении сердечного выброса нормализуется уровень АД, не исключается в некоторых случаях возможность формирования систоло-диастолической гипертонии..

При этом варианте гемодинамики можно отметить и некоторые отрицательные факторы, которые могут в дальнейшем отражаться на состоянии сердечно-сосудистой системы. Как известно, высокий уровень пульсового давления оказывает повреждающее действие на сосудистую стенку, это на первом этапе приводит к эндотелиальной дисфункции, а затем возможно и формирование атеросклероза (повышение жесткости магистральных артерий) – начальных предикторов формирования сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь артериальной гипертонии, атеросклероза [7, 11]. Как видно из полученных нами результатов (табл. 3), у пациентов с высоким сердечным выбросом скорость пульсовой волны была существенно выше, чем у пациентов других групп, о чем свидетельствует более раннее появление у них отраженной волны в аорте (CT1R). У пациентов этой группы были и более низкие показатели аугментации центральной пульсовой волны, отраженные волны по своей амплитуде были существенно ниже основной волны центрального пульса, они в меньшей степени влияли на уровень центрального давления. При этом следует отметить, что аугментация диастолической части центральной пульсовой волны имеет положительные свойства, она направлена на увеличение центрального диастолического давления, что улучшает пропульсивную способность сердечно-сосудистой системы. У пациентов этой группы были самые низкие показатели конечного систолического АД (C\_ESP), которое соответствует давлению в аорте в начале диастолы и отражает кровоток жизненно важных органов, особенно сердца, ниже была и площадь диастолической части пульсовой волны (C\_DTI) – показатель эффективности коронарного кровотока [11]. ИСАГ молодых считается «ложной» гипертонией, обычно после 25-30 лет она проходит, однако при этом варианте нельзя исключить повреждающее влияние усиленной пульсовой волны на сосудистую стенку и формирование на более позднем периоде не только АГ, но и атеросклеротического поражения артерий.

Следует отметить, что в молодом возрасте фактор увеличения ударного объема и формирования высокого нормального АД за счет преимущественного увеличения ПАД был выражен не только у пациентов, отнесенных к четвертой квартиле, но и у молодых людей, которые вошли в третью квартиль. Медиана величины ПАД всей группы с высоким нормальным АД составила 60 мм рт.ст. Эта величина ПАД была определена у 44 обследованных нами пациентов (из 85 человек), еще у 10 человек ПАД было более 55 мм рт.ст., эта величина ПАД превосходит значения 75 перцентилия у обследованных нами пациентов с нормальных уровнем АД.

Особый интерес представляет анализ контурного анализа центральной пульсовой волны в плане формирования уровней АД у пациентов с более низким уровнем ударного объема сердца. Этот вариант формирования уровней АД характеризуется более высоким уровнем центрального САД,



при этом ПД достаточно низкое, но высокий уровень ДАД. Следует отметить, что высокий уровень именно ДАД в аорте направлен на обеспечение кровоснабжения жизненно важных органов, особенно сердца. Известно, что основная масса крови в левую коронарную артерию поступает во время диастолы. Более высокий уровень ДАД в аорте обеспечивает разницу между давлением в центре и на периферии, в результате чего осуществляется движение крови по артериальной системе. Какие факторы могут приводить к более высокому ДАД в аорте у молодых людей с нормальным высоким АД. Конечно, это отражение общей реакции сосудистой системы – при снижении ударного объема сердца увеличивается ОПСС, в результате чего в первую очередь увеличивается ДАД. Кроме того, это молодые люди с эластичными сосудами, причем эластичность магистральных артерий у этой группы была больше, чем у пациентов других групп. Об этом свидетельствует и более медленное движение пульсовых волн по магистральным артериям, показателем чего является более позднее появление у них отраженной волны в аорте (СТ1R). Эластичность сосудов определяет степень демпфирования пульсовой волны – степень перевода энергии систолы на диастолу, что обеспечивает снижение центрального ПАД и увеличение ДАД.

Важным в плане характеристики центрального давления является увеличение аугментации диастолической части центральной пульсовой волны. Благодаря высокой эластичности сосудов, отраженные волны возвращаются к центру медленнее, во время диастолы и увеличивают диастолическое давление. При этом следует отметить, что средняя величина центральной волны аугментации составляет у пациентов с высоким нормальным АД 99% по отношению к основной волне, величина аугментации имеет отрицательные значения, т.е. она не вызывает увеличения пульсового давления в аорте. У этой группы пациентов было наиболее высокое конечное систолическое давление, которое соответствует давлению в аорте в начале диастолы (C\_ESP). Именно в этот период обеспечивается основное кровенаполнение коронарных артерий. Важным является и существенное увеличение площади диастолической части пульсовой волны в аорте (C\_DT1), показатель характеризующий эффективность коронарного кровотока.

На основании анализа пульсовых волн у пациентов с более низкой величиной сердечного выброса, можно прийти к заключению, что этот вариант формирования величины АД в аорте и на периферии способен обеспечить более эффективную пропульсивную способность сердечно-сосудистой системы, преимущественно центральных органов. Если считать, что артериальная гипертензия является приспособительной реакцией, направленной на обеспечение увеличения потребностей организма в энергии, в питательных веществах, на удаление из организма шлаков, то можно прийти к заключению, что изменение гемодинамики по этому типу может свидетельствовать о начальных признаках возможного формирования у них артериальной гипертензии. Этот вариант формирования уровней АД является предиктором формирования АГ, поэтому необходимо проводить дополнительные исследования для установления возможных факторов повышения АД и на стадии высокого нормального давления осуществлять персонализированные профилактические мероприятия. У наших пациентов этой группы был более высокий вес (ИМТ), который является достаточно важным фактором формирования АГ.

Третий вариант формирования высоких нормальных уровней АД определен у 44 молодых людей (41 мужчин и 3 женщин). Он также характеризуется повышением САД, но в повышении АД играет роль как умеренное повышение ПАД, так и повышение ДАД. Это может свидетельствовать о сохранности механизмов регуляции уровня АД, при повышении сердечного выброса в большей степени срабатывает механизм демпфирования пульсовой волны, в меньшей степени снижается ОПСС, увеличивается аугментация центрального ДАД и происходит приспособление гемодинамики на обеспечение не только эффективности центральной, но и периферической гемодинамики.

## **Заключение**

В молодом возрасте определены различные варианты повышения АД. У большинства молодых мужчин определялось изолированное повышение САД в результате увеличения ударного объема сердца и центрального ПАД. Благодаря высокой амплификации, дополнительно увеличивалось периферическое ПАД и САД, что направлено на обеспечение периферической гемодинамики, в первую очередь мышечного кровотока с целью обеспечения высокой физической активности молодых мужчин. При этом не происходит существенного увеличения центрального САД. При низком сердечном выбросе происходит увеличение преимущественно ДАД, за счет отраженных волн в аорте увеличивается аугментация диастолической части центральной пульсовой волны. Это способствует улучшению пропульсивной способности сердечно-сосудистой системы, более эффективной гемодинамике преимущественно центральных органов, позволяет обеспечить более эффективный гомеостаз, но при этом гемодинамическом варианте высокая вероятность

формирования АД. При высоком нормальном давлении соотношение между факторами, направленными на повышение АД, и состояние механизмов регуляции гемодинамики, обеспечивают лишь умеренное повышение АД, но наличие предикторов повышения АД в этих случаях является возможностью развития гипертензии, свидетельствует о необходимости осуществления профилактических мероприятий.

## Литература (references)

1. Вилкинсон Я.Б., Уоринг В.С., Кокрофт Д. Р. Артериальная гипертензия. – 2005. – 230 с. [Vilkinson J.B., Uoring V.S., Kokroft D.R. *Arterial'naja gipertenzija. Arterial hypertension.* – 2005. – 230 p. (in Russian)]
2. Легонькова А.С., Милягин В.А. Риск развития артериальной гипертензии у студентов высших учебных заведений: новые возможности диагностики. Профилактическая и клиническая медицина // Журнал Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – СПб, 2013. – №13. – С. 42-51. [Legon'kova A.S., Miljagin V.A. *Zhurnal Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. Mechnikova. Journal Bulletin of North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov.* – Saint-Petersburg, 2013. – N13. – P. 42-51. (in Russian)]
3. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии. – М.: Медицина, 2000. – 412 с. [Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. *Statistika v medicine i biologii. Statistics in medicine and biology.* – Moscow, 2000. – 412 p. (in Russian)]
4. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – №1. – С. 9-13. [Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E. i dr. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. Cardiovascular Therapy and Prevention.* – 2011. – №1. – P. 9-13. (in Russian)]
5. Шупина М.И., Турчанинов Д.В. Распространенность артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых факторов риска у лиц молодого возраста // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т.26, №3. – С. 152-156. [Shupina M.I., Turchaninov D.V. *Sibirskij Medicinskij zhurnal. Siberian Medical Journal.* – 2011. – T.26, № 3. – P. 152-156. (in Russian)]
6. Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults / P.K. Whelton // Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – V.71. – P. 127-248. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA
7. Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.D. et al. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart-disease? The Framingham Heart Study // Circulation. – 1999. – V.100. – P. 354-360.
8. Hulsen H.T., Nijdam M.E., Bos W.J. et al. Spurious systolic hypertension in young adults; prevalence of high brachial systolic blood pressure and low central pressure and its determinants // Journal Hypertens. – 2006. – V.24. – P. 1027-1032.
9. Mahmud A., Feely J. Spurious systolic hypertension: fit young men with elastic arteries // Journal Hypertens. – 2003. – V.16. – P. 229-232.
10. McEniery C.M., Yasmin, Wallace S. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults // Hypertension. – 2005. – V.46. – P. 221-226.
11. Nichols W.W., O'Rourke M.F. McDonald's blood flow in arteries: Theoretical, experimental and clinical principles. Fifth Edition. Oxford University Press. – 2005. – P. 607.
12. Wright J.T. Jr, Williamson J.D., Whelton P.K. et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control // New England Journal Medicine. – 2015. – V.373. – P. 2103-2116.

## Информация об авторах

Ковалева Ольга Александровна – аспирант кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olga.kovaleva.1988@list.ru

Милягин Виктор Артемьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: milyagin\_va@mail.ru

Пунин Денис Александрович – аспирант кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pun.92.work@gmail.com

Сафронов Владислав Владиславович – клинический ординатор кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mr.doctorvladislav@gmail.com

УДК 616.921.5-071(571.55)

## КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРИППА В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

© Чупрова Г.А., Емельянова А.Н., Емельянов А.С., Калинина Э.Н., Климович К.И., Радюкин Н.О., Радюкина Е.О., Витковский Ю.А.

*Читинская государственная медицинская академия, Россия, 672000, Чита, ул. Горького, 39а*

### Резюме

**Цель.** Провести ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических особенностей и некоторых лабораторных показателей при гриппе у взрослых на современном этапе в Забайкальском крае.

**Материалы и методы.** Проанализированы истории болезни пациентов с гриппом. Диагноз верифицирован с помощью исследования носоглоточной слизи и идентификации РНК вируса гриппа методом ПЦР. Изучены общеклинические лабораторные показатели и показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) по методу Ю.А. Витковского.

**Результаты.** В эпидемиологический сезон 2016-2017 и 2017-2018 гг. у большинства госпитализированных выявлен грипп А (H3N2). Среди госпитализированных преобладали женщины со среднетяжелым течением заболевания. Установлено, что за анализируемые эпидемические сезоны грипп протекал в среднетяжелой форме. У больных с гриппом повышается лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия по сравнению со здоровыми резидентами.

**Выводы.** Таким образом, грипп в регионе чаще всего протекает в среднетяжелой форме независимо от этиологического фактора. Среди госпитализированных больных осложнённые формы заболевания преобладают у не вакцинированных от гриппа с отягощенным преморбидным фоном и имеющих хроническую соматическую патологию.

**Ключевые слова:** грипп, пневмония, клиника, эпидемиология, заболеваемость, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия

## CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF INFLUENZA IN THE TRANS-BAIKAL TERRITORY AT THE PRESENT STAGE

Chuprova G.A., Emel'yanova A.N., Emel'yanov A.S., Kalinina E.H.N., Klimovich K.I., Radyukin N.O., Radyukina E.O., Vitkovskii YU.A.

*Chita State Medical Academy, 39a, Gorkogo St., 672000, Chita, Russia*

### Abstract

**Objective.** To perform a retrospective analysis of clinical and epidemiological features and some laboratory parameters of influenza in adults at the present stage in the Trans-Baikal territory.

**Methods.** Case histories of patients with influenza were analyzed. The diagnosis was verified by examining nasopharyngeal mucus and identifying influenza virus RNA by PCR. General clinical laboratory parameters and lymphocyte-platelet adhesion (LTA) index were studied by the method of Yu.A. Vitkovsky.

**Results.** In the epidemiological season of 2016-2017 and 2017-2018 most of the hospitalized had influenza A (H3N2). Among the hospitalized, women with a moderate course of the disease prevailed. It was established that during the analyzed epidemic seasons the flu was of the moderate form. In patients with influenza, lymphocyte-platelet adhesion rises compared with healthy residents.

**Conclusion.** Thus, influenza in the region most often occurs in the moderate form, regardless of the etiological factor. Among the hospitalized patients, the complicated forms of the disease predominate in those who are not vaccinated against influenza with a burdened premorbid background and who have chronic somatic pathology.

**Keywords:** influenza, pneumonia, clinic, epidemiology, morbidity, lymphocyte-trobocytic adhesion

## Введение

В настоящее время грипп является наиболее распространенной инфекцией на земном шаре и регистрируется на всех континентах. Несмотря на значительные усилия, предпринимаемые отечественными и зарубежными учеными, проблема гриппа еще далека от своего решения и продолжает оставаться одной из серьезных задач, стоящих перед здравоохранением, учитывая её важное эпидемиологическое и социально-экономическое значение во всех странах мира. Особенностью этой инфекции является невероятная быстрота распространения.

Ежегодно во время эпидемических подъёмов заболевает 5-10% взрослого населения [1]. Показатель смертности от неосложненного гриппа невысок и составляет 0,01-0,2%, но он резко увеличивается при возникновении гриппа у пожилых и ослабленных людей, особенно имеющих хронические заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, болезни почек, сахарный диабет, ожирение и др. Смертность среди лиц старше 65 лет составляет 103,5 на 100 тыс. населения, в то время как среди лиц 5-19 лет – 0,9 на 100 тыс. [3]. Таким образом, несмотря на выраженную тенденцию к снижению общей смертности от гриппа и других респираторных вирусных инфекций в последние годы, она остается достаточно высокой, особенно среди лиц старше 60 лет.

Многочисленные исследования последних лет посвящены клинико-эпидемиологическим особенностям течения пандемического гриппа А/Н1N1(09). Пандемический вирус инфицирует нижние дыхательные пути, вызывая быстро прогрессирующую пневмонию и острую дыхательную недостаточность (ОДН) [8, 9].

В настоящее время произошла смена циркулирующих штаммов А/Н1N1(09) на А/Н3N2, что повлекло за собой не только изменение структуры заболевших, но и продолжительности эпидемического периода [1]. Кроме того, на современном этапе на различных территориях наблюдается одноомментная циркуляция нескольких типов и подтипов вирусов гриппа А/Н1N1, А/Н3N2 и вируса гриппа В, и их различных антигенных вариантов.

Известно, что грипп характеризуется коротким инкубационным периодом, быстрым циклическим течением, а также наличием интоксикационного и катарально-респираторного синдромов с преимущественным поражением эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Тяжёлое течение гриппа сопровождается поражением нижних дыхательных путей и респираторных отделов лёгких, присоединением бактериальных осложнений. Согласно рекомендациям ВОЗ различают осложнённые и неосложнённые формы заболевания. При этом клиническая картина гриппа варьируется не только от возраста пациентов, состояния иммунной системы, наличия сопутствующей патологии, но и от серотипа вируса.

Цель исследования – анализ клинико-эпидемиологических и некоторых лабораторных особенностей гриппа у взрослых в Забайкальском крае в эпидемические сезоны 2016-2017 гг. и 2017-2018 гг.

## Методика

В ходе работы проводили оценку клинического течения и эпидемиологических особенностей при гриппе взрослых пациентов (n=360). Для этого ретроспективно проанализированы истории болезни больных с гриппом в возрасте от 18 до 92 лет, находившихся на стационарном лечении в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» г. Читы в эпидемические периоды 2016-2017 гг. и 2017-2018 гг. Верификация диагноза осуществлялась с помощью исследования носоглоточной слизи и выделения РНК вируса гриппа методом ПЦР. Также изучали общеклинические лабораторные показатели и определяли показатель лимфоцитарно - тромбоцитарной адгезии (ЛТА) по методу Ю.А. Витковского и соавт. (1999) [2, 7]. Больным проводилось традиционное лабораторное и инструментальное обследование: рентгенография органов грудной клетки по показаниям, общий анализ крови, общий анализ мочи. По клиническим параметрам – наличие цианоза, ЧДД в минуту, уровень сатурации методом пульсоксиметрии – судили о степени дыхательной недостаточности.

Для изучения лимфоцитарно – тромбоцитарной адгезии у больных гриппом А/Н3N2 и В кровь забиралась в острый период на 1-2 сут. заболевания и на 5-6 сут. после противовирусного и симптоматического лечения. После выделения лимфоцитов на градиенте фиколюрографин подсчитывали количество лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов на 100 клеток. Степень адгезии определяли как количество тромбоцитов, адгезированных на поверхности одного лимфоцита (отн. ед.). В контрольной группе использовали кровь 50 здоровых доноров.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 10. Для описания характера распределения количественных признаков определялись медиана (Me) и интерквартильная широта (25-75%). При определении межгрупповых различий применялся критерий Краскела-Уоллиса. Достоверными считали данные при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Госпитализация взрослых пациентов в стационар ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы в оба сезона осуществлялась по клиническим и эпидемическим показаниям. По данным ретроспективного анализа выявлено, что в эпидемический сезон 2017-2018 гг. было госпитализировано всего 163 взрослых пациента с гриппом, тогда как в период 2016-2017 гг. на стационарном лечении находилось 259 больных.

Анализируя этиологическую структуру гриппа выявлено следующее: в 2016-2017 гг. из числа госпитализированных с гриппом у 62,1% диагностирован грипп А/Н3N2, у 36,6% – грипп В, в то время как в эпидемический сезон 2017-2018 гг. вирус гриппа А/Н3N2 выявлялся только у 55,3% пациентов, грипп В – 31,3% случаев, регистрируемый преимущественно во второй волне подъёма заболеваемости. Кроме того, случаи подтверждённого гриппа А/Н1N1(09) в период 2017-2018 гг. составили 9,7%, в то время как в эпидемический сезон 2016-2017 гг. зарегистрированных случаев не выявлено. Обращает на себя внимание то, что процент вакцинированных от гриппа из числа госпитализированных составил 11,6% в 2016-2017 гг., тогда как в 2017-2018 гг. – 17,8%. Факт вакцинации устанавливался при сборе эпидемиологического анамнеза или по данным прививочного сертификата.

По половому признаку во всех эпидемических периодах среди взрослых пациентов, госпитализированных с гриппом, преобладали женщины: в первый эпидемический сезон – 76,0%, во второй – 73,6%, среди которых были беременные на разных сроках гестации (73,0% и 50,8% соответственно). Анализируя оба эпидемических периода выявлено, что в 2016-2017 гг. беременных с гриппом А/Н3N2 зарегистрировано 32,0%, с гриппом В – 21,6%, тогда как в 2017-2018 гг. 16,5% и 12,9% соответственно, а также 4,17% с А (Н1N1).

За эпидемический период 2016-2017 гг. в первом триместре беременности (до 12 нед.) поступило 32 женщины (21,8%), во втором триместре (13-24 недели) – 56 беременных (38,1%), в третьем триместре (25-40 нед.) госпитализировано 59 человек (40,2%). За 2017-2018 гг. данные отличаются: в первом триместре беременности поступило 15 женщин – 24,2%, во втором триместре 18 женщин – 29,0%, в третьем триместре госпитализировано 29 женщин – 46,8%. У всех диагностировано среднетяжелое течение заболевания, осложнения зарегистрированы не были. Необходимо отметить, что среди госпитализированных беременных женщин против гриппа было привито всего 18 женщин, их них 8,9% в первом анализируемом сезоне и 3,4% – во втором. За два эпидемических периода из всех больных, мужчины составили 52,3% с гриппом А/Н3N2, а с гриппом В – 26,5%.

Возрастная структура госпитализированных взрослых по годам распределилась следующим образом: 2016-2017 гг.: 15-35 лет (199 человек) – 78,1%, 35-65 лет (36 человек) – 14,1%, старше 65 лет (20 человек) – 7,8%, за эпидемический период 2017-2018 гг.: 15-35 лет (94 человека) – 71,2%, 35-65 лет (30 человек) – 22,7%, старше 65 лет (8 человек) – 6,1%. При этом в возрастной структуре заболевших гриппом А/Н3N2 в первом и во втором сезоне преобладали лица женского пола – 77,6% и 67,4% соответственно, гриппом В – также преобладал женский пол над мужским (78,9% и 74,5%).

За два эпидемических сезона работающее население составило 55,3% от числа всех госпитализированных. Проведён анализ сроков госпитализации пациентов в стационар с учетом дебюта заболевания и этиологического фактора. В первые 2-3 сут. госпитализация при гриппе А/Н3N2 осуществлялась в 70,0% случаев. При гриппе В данный показатель составил 48,0%, чаще всего госпитализация осуществлялась уже на 4 и даже 5-6 сут. от начала заболевания. Среди госпитализированных пациентов в 2016-2017 гг. фоновую или сопутствующую патологию имели 10,0% больных гриппом А/Н3N2 (из них обусловленную наличием ХОБЛ – 54,0%, бронхиальной астмы – 2,0%, ИБС – 38,0%, ВИЧ – 2,0%, ХОБЛ в сочетании ИБС – 4,0%) и 6,3% больных гриппом В (обусловленную наличием ИБС – 45,0%, ХОБЛ – 45,0%, бронхиальной астмой – 10%). В эпидемический сезон 2017-2018 гг. 16,7% больных гриппом А/Н3N2 также имели сопутствующую патологию (ХОБЛ – 61,2%, бронхиальная астма – 4,3%, ИБС – 12,8%, ВИЧ – 9,5%, ХОБЛ в сочетании ИБС – 12,2%).

При анализе историй болезни также оценивали клиническую картину с учётом выраженности и длительности лихорадки, степени тяжести заболевания, а также наличия и характера осложнений у пациентов как с гриппом А/Н3N2, так и с гриппом В, учитывая, что в большом количестве работ прежних лет достаточно детально освещены клинико-эпидемиологические закономерности гриппа А/Н1N1(09).

Основные клинические симптомы, характеризующие течение гриппа, встречались как при гриппе А/Н3N2, так и при гриппе В. В оба эпидемических периода при гриппе, обусловленном и вирусом А/Н3N2 и вирусом В, установлено острое начало заболевания с повышения температуры тела, с появления головной боли, сухого кашля, с преобладанием симптомов интоксикации над катаральными проявлениями. Тем не менее, в 100% случаев при поступлении у всех пациентов с гриппом выявлены симптомы поражения верхних дыхательных путей. В последующем в процесс вовлекались нижние отделы дыхательных путей. При осложнённом варианте течения первоначальный сухой кашель менялся на влажный, который сохранялся у 8,6±1,2% пациентов. При этом более продолжительное время кашель наблюдался при гриппе В.

Кроме того, описывая клиническую картину гриппа, нами в первую очередь была оценена выраженность и продолжительность лихорадки. При этом за 2 эпидемических сезона наличие субфебрильной температуры имело место у 57,6%, фебрильной – у 31,8%, пиретической – у 10,6%. Проводя сравнительную характеристику лихорадки при гриппе А и гриппе В мы не выявили существенной разницы частоты регистрации субфебрильных показателей, при этом чаще фебрильная лихорадка регистрировалась у больных с гриппом А/Н3N2. Небезынтересен тот факт, что продолжительность лихорадки более 5-6 сут. чаще была у пациентов с гриппом В, особенно в эпидемический сезон 2017-2018 гг.

Головная боль наблюдалась у 80,0% больных, общая слабость – 100%. Артралгии и миалгии имели место у 49,2% больных. У одного взрослого пациента с гриппом А/Н3N2 развился судорожный синдром на высоте лихорадки.

Установлено, что в эпидемические сезоны 2016-2017 гг. и 2017-2018 гг. в 100% случаев и грипп А/Н3N2, и грипп В протекал в среднетяжёлой форме. Тем не менее имело место осложнённое течение – 3,2%. В связи с чем нами проведена оценка наличия и характера осложнений.

Разделение пациентов по наличию осложнённого и неосложнённого течения выявило следующую картину – у подавляющего большинства пациентов в оба эпидемических периода заболевание протекало без осложнений. Осложнённая форма диагностирована в эпидемический сезон 2016-2017 гг. у 2,7% пациентов, а 2017-2018 гг. – 3,7%. За 2 эпидемических периода осложнённые варианты гриппа А/Н3N2 и В в 71,4% случаев регистрировались у не вакцинированных.

Осложнённый вариант течения (16,0%) имел место в возрастной группе старше 60 лет за эпидемический период 2016-2017 гг., и 17,6% – за 2017-2018 гг., в то время как неосложнённое течение регистрировалось у лиц молодого и среднего возраста в 98,3% и 98,0% случаев соответственно. В 100% случаев осложнённое течение обусловлено развитием бактериальной, рентгенологически подтверждённой, пневмонии.

Пневмония у взрослых в оба эпидемических периода была наиболее частым осложнением гриппа А/Н3N2. При этом из 13 человек, имевших осложнённое течение, в 12-ти случаях диагностировался грипп А/Н3N2, в одном – грипп В. В 25,0% на фоне течения бактериальной пневмонией отмечалось наличие острой дыхательной недостаточности. Наиболее часто пневмония развивалась у мужчин 69,2%. Геморрагический синдром не зафиксирован ни у одного больного.

Длительность пребывания больных гриппом А/Н3N2 на период 2016-2017 гг. составила 6,38 койко-дней, 2017-2018 гг. – 5,57 койко-дней. Сроки стационарного лечения больных с гриппом В на период 2016-2017 гг. составили 6,52 койко-дней, 2017-2018 гг. – 6,0 койко-дней.

В рамках исследования была выполнена оценка показателей периферической крови, а также показателей ЛТА у пациентов с неосложнённым течением гриппа А/Н3N2 и гриппа В. Кровь у больных гриппом забиралась в острый период на 1-2 сут. заболевания и на 5-6 сут. после противовирусного и симптоматического лечения. Оценка общего анализа крови показала наличие при поступлении в стационар лейкоцитоза у 54 больных – 40,9%, лейкопении у 20-15,2%. У 58 пациентов (43,9% госпитализированных) – изменений в гемограмме не выявлено. Наличие лейкоцитоза при поступлении в стационар при заболевании вызванном вирусом А/Н3N2 наблюдалось у 38,5%, вирусом В – 33,3% пациентов, лейкопения чаще регистрировалась при гриппе В (грипп В – 68,2%, грипп А/Н3N2 – 46,8%).

Установлено, что в 1-2 сут. у пациентов с гриппом повышается лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия по сравнению со здоровыми резидентами (критерий Краскелла-Уоллиса,  $p < 0,01$ ) (табл.).

Вместе с тем, ЛТА у больных гриппом разных штаммов различается между собой (табл. ). Так, у больных гриппом А розеткообразование достигало уровня  $25,3 \pm 4,2\%$ , тогда как среди пациентов с гриппом В –  $18,7 \pm 2,2\%$  (критерий Манна-Уитни,  $p < 0,05$ ). Также возрастало среднее число тромбоцитов на одном лимфоците в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ). На 5-6 сут. различий в содержании исследуемых показателей выявлено не было.

Таблица. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у больных с гриппом (M±SD)

Показатели (%)	Контроль (n=50)	Показатели ЛТА у больных гриппом А (n=25)		Показатели ЛТА у больных гриппом В (n=25)	
		1-2 сут.	5-6 сут.	1-2 сут.	5-6 сут.
ЛТА	14,6±1,1	25,3±4,2 $p_1 < 0,01$	15,2±3,1 $p_1 > 0,05$	18,7±2,2 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	14,3±2,8 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Степень ЛТА	3,2±0,7	3,8±0,6 $p_1 < 0,01$	3,4±0,7 $p_1 > 0,05$	3,6±0,8 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	3,3±0,7 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Примечание: критерий Краскела-Уоллиса;  $p_1$  – достоверность различий по сравнению с группой контроля;  $p_2$  – достоверность различий по сравнению с группой больных гриппом А

Благоприятный исход заболевания на фоне проводимой терапии наблюдали у всех больных гриппом в эпидемический сезон 2016-2017 гг., в то время как в 2017-2018 гг. зарегистрирован 1 летальный случай.

## Обсуждение результатов исследования

В эпидемический сезон 2016-2017 гг. на территории Забайкальского края произошла смена доминирующего в циркуляции штамма вируса гриппа: доля вирусов гриппа А/Н3N2 составила 97,4%, гриппа В – 2,4%, а гриппа А/Н1N1(09) – всего 0,2%. При чем вирус гриппа А/Н3N2 появился в циркуляции с 49-й недели 2016 г. Несмотря на это, заболеваемость гриппом и другими ОРВИ среди совокупного населения и по отдельным возрастным группам в течение декабря 2016 - февраля 2017 г. ни разу не превышала эпидемических порогов.

Первые случаи госпитализации взрослых больных с гриппом в краевой стационар стали регистрироваться в эпидемический сезон 2016-2017 гг. с 25 ноября 2016 г. В связи с заносом и распространением на территории Забайкальского края вируса гриппа А/Н3N2 на фоне выраженного повышения заболеваемости значимый подъем госпитализации отмечался в 5-ю неделю 2017 г. У всех пациентов с верифицированным гриппом, госпитализированных в этот период, выявлялся вирус гриппа А/Н3N2. Первый случай госпитализации с подтвержденным случаем гриппа В зафиксирован в конце января 2018 г.

В начале эпидемического сезона 2017-2018 гг. в Забайкальском крае отмечалась низкая активность респираторных заболеваний, в структуре циркулирующих вирусов также, как и предыдущий период первоначально преобладали возбудители негриппозной этиологии, такие как вирус парагриппа, аденовирус, РС-вирус, риновирус.

В 2017 г. в циркуляции появились вирусы гриппа, как и в 2016 г., с 49-й недели грипп А/Н3N2, с 51-й нед. – вирус гриппа В, а на 4-й неделе 2018 г. – вирус гриппа А /Н1N1(09). Показатели заболеваемости в эпидемический сезон 2017-2018 гг. гриппом, ОРВИ в целом по Забайкальскому краю среди совокупного населения и по отдельным возрастным группам в течение всего эпидемического сезона не были превышены [5].

В преддверии эпидемического сезона 2017-2018 гг. в Забайкальском крае против гриппа привито 456595 человек, что составило 42,2% от совокупного населения края, в то время как в 2016 г. 363363 человека (33,6%) [4, 5]. Особое внимание уделялось вакцинации групп риска. Первые случаи госпитализированных пациентов с гриппом зафиксированы на 1-й нед. 2018 г., следует отметить, что до 1-й недели 2018 г. случаев гриппа в эпидсезоне 2017-2018 гг. зарегистрировано не было. А в предыдущий год у госпитализированных пациентов до 48-й нед. 2016 г., в эпидсезоне 2016-2017 гг., верифицировался вирус гриппа А/Н3N2. Однако, обращает на себя внимание, что общее количество госпитализированных в эпидемический сезон 2017-2018 гг. существенно ниже показателя 2016-2017 гг. При этом в 2016-2017 гг. 63,3% госпитализированных с гриппом

выделили вирус А (H3N2), а в 2017-2018 гг. только 54%, на фоне возрастающей доли вируса В – 25,1%, преимущественно во второй волне подъёма заболеваемости.

Снижение заболеваемости, точно так же как и снижение числа госпитализированных и развития у них осложнённых и тяжёлых форм заболевания может быть связано как с изменением антигенной структуры циркулирующих штаммов вирусов гриппа, так и с более широким охватом населения края вакцинацией. Большую часть госпитализированных пациентов с гриппом в оба эпидемические периода составили женщины (общее количество – 315, что составляет 74,6% от общего числа госпитализированных с гриппом), так как именно этот контингент должен находиться под особым наблюдением, учитывая их принадлежность к особой группе риска по тяжёлому течению гриппа и развитию пневмонии с возможным летальным исходом. При этом обращает на себя внимание низкий охват вакцинацией беременных женщин.

При поступлении в стационар при гриппе А/H3N2 и гриппе В пациенты имели сходные клинические проявления: острое начало заболевания, лихорадку, головную боль, боль в глазных яблоках, сухой кашель. Анализ клинических проявлений гриппа показал, что независимо от штамма при прогрессировании инфекционного процесса у всех госпитализированных отмечалось преобладание симптомов интоксикации над катаральными явлениями.

Сопоставляя результаты анализа распространённости серотипов вируса гриппа среди госпитализированных в эпидемические периоды 2016-2017 гг. и 2017-2018 гг., в Забайкальском крае, можно сделать вывод о незначительной роли циркулирующих вирусов на гендерный и возрастной состав (преимущественно женщины трудоспособного возраста). При этом грипп А/H3N2 характеризуется более частым развитием пневмоний, чем грипп В.

Учитывая общее количество госпитализированных, интенсивность эпидемиологического процесса в 2017-2018 гг., несмотря на повышение показателя охвата вакцинацией населения, обращает на себя внимание тот факт, что даже такой уровень вакцинации не может полностью остановить циркуляцию возбудителя среди населения. Несмотря на то, что вакцинация против гриппа полностью не может исключить инфицирование привитых, она предупреждает от осложнений и летальных исходов.

Нами установлено, что у пациентов с гриппом повышается способность лимфоцитов к взаимодействию с тромбоцитами (табл. 1), однако у пациентов с разными штаммами количество агрегатов отличается между собой. Это объясняется тем, что в момент повреждения тканей и сосудистой стенки нарушается целостность эндотелия, в результате чего затрудняется экспрессия большинства молекул адгезии, происходит кооперация и миграция клеток, что приводит к расширению функций тромбоцитов. Помимо этого такое проявление также может быть связано с ответом организма на стрессорное воздействие вируса, что является характерным для первой стадии адаптационного синдрома [8]. Различия же в уровне розеткообразования отражают тяжесть клинических проявлений.

## Заключение

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что в течении 2-х эпидемиологических сезонов 2016-2017 гг. и 2017-2018 гг. на территории Забайкальского края среди госпитализированных с гриппом преобладали пациенты с верифицированным диагнозом, обусловленным вирусом А/H3N2. В 100% случаев, независимо от этиологического фактора, заболевание протекало в среднетяжелой форме. Независимо от этиологического фактора, чаще на стационарном лечении оказывались пациенты из групп риска: беременные женщины, пациенты с хронической или фоновой патологией, не вакцинированные от гриппа.

У больных в острый период наблюдалось усиление способности лимфоцитов адгезировать на своей поверхности тромбоциты. При этом нормализация лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии отражает стабилизацию патологического процесса и, соответственно, может свидетельствовать об эффективности проводимой противовирусной терапии.

## Литература (references)

1. Брико Н.И., Салтыкова Т.С., Герасимова А.Н. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в 2015-2016 и 2016-2017 гг. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2017. – №4. – С. 4-13.



- [Briko N.I., Saltykova T.S., Gerasimova A.N. i dr. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. Epidemiology and infectious diseases. – 2017. – N4. – P. 4-13. (in Russian)]
2. Витковский Ю.А., Кузник Б.И., Солпов А.В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования // Иммунология. – 1999. – №4. – С. 35-37. [Vitkovskij Ju.A., Kuznik B.I., Solpov A.V. *Immunologija*. Immunology. – 1999. – N4 – P. 35-37. (in Russian)]
  3. Гендон Ю.З. Пандемии гриппа: прошлое и будущее // Природа. – 2008. – №5. – С. 3-9. [Gendon Yu.Z. *Priroda*. Nature. – 2008. – N5. – P. 3-9. (in Russian)]
  4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Забайкальском крае в 2016 году», г.Чита. – 2017. – 224 с. [*Gosudarstvennyj doklad «O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Zabajkal'skom krae v 2016 godu*. State report "On the state of sanitary and epidemiological wellbeing of the population in the Trans-Baikal Territory in 2016", Chita. – 2017. – 224 p. (in Russian)]
  5. Государственный доклад «О состоянии санитарно - эпидемиологического благополучия населения в Забайкальском крае в 2017 году», г.Чита. – 2018. – 206 с. [*Gosudarstvennyj doklad «O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Zabajkal'skom krae v 2017 godu*. State report "On the state of sanitary and epidemiological wellbeing of the population in the Trans-Baikal Territory in 2017", Chita. – 2018. – 206 p. (in Russian)]
  6. Кижло Л.Б., Емельянова А.Н., Калинина Э.Н. и др. Анализ вспышки высокопатогенного гриппа А (H1N1) в Забайкальском крае в 2009 г. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – №5. – С. 50-52. [Kizhlo L.B., Emel'janova A.N., Kalinina Je.N. i dr. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. Epidemiology and infectious diseases. – 2011. – N5. – P. 50-52. (in Russian)]
  7. Кузник Б.И., Витковский Ю.А., Солпов А.В. Адгезивные молекулы и лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимодействия // Вестник гематологии – 2006. – Т. II, №2. – С. 42-55. [Kuznik B.I., Vitkovskij Ju.A., Solpov A.V. *Vestnik gematologii*. Hematology Bulletin. – 2006. – V.II, N2. – P. 42-55. (in Russian)]
  8. Шуняева Е.В., Кижло Л.Б., Емельянова А.Н. и др. Особенности клиники и лабораторных показателей пандемического гриппа А (H1N1) // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2010. – №17 – С. 11-14. [Shunjaeva E.V., Kizhlo L.B., Emel'janova A.N. i dr. *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii*. Far Eastern Journal of Infectious Pathology. – 2010. – N17. – P. 11-14. (in Russian)]
  9. Шуняева Е.В., Кижло Л.Б., Емельянова А.Н. Особенности течения гриппа А (H1N1) в условиях Забайкалья // Материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, Москва, 29-31 марта 2010 г. – М., 2010. – С. 377. [Shunjaeva E.V., Kizhlo L.B., Emel'janova A.N. i dr. *Materialy II Ezhegodnogo Vserossijskogo Kongressa po infekcionnym boleznyam*. Materials And the Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases. – Moscow, 2010. – P. 377. (in Russian)]

## Информация об авторах

*Чупрова Галина Александровна* – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Garden.89.89@mail.ru

*Емельянова Альвина Николаевна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: alvina1963@yandex.ru

*Емельянов Артур Сергеевич* – ассистент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: artur1926@yandex.ru

*Калинина Эльвира Николаевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: kalinina.elvira@inbox.ru

*Климович Кирилл Иванович* – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: kirill\_klimovich@icloud.com

*Радюкин Никита Олегович* – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: spore-n@yandex.ru

*Радюкина Евгения Олеговна* – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: spore-n@yandex.ru

*Витковский Юрий Антонович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: Garden.89.89@mail.ru

УДК 616.981.48-036.2

## ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ ПОРЯДКА ENTEROBACTERALES ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ В МНОГОПРОФИЛЬНЫХ СТАЦИОНАРАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

© **Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю.**

*Смоленский государственный медицинский университет, НИИ антимикробной химиотерапии, Россия, 214019, Смоленск, ул. Кирова, 46а*

### Резюме

**Цель.** Провести оценку этиологической структуры энтеробактерий при нозокомиальных инфекциях в многопрофильных стационарах Российской Федерации.

**Методика.** Представленная работа была выполнена ретроспективно, на основе данных проспективных многоцентровых эпидемиологических исследований антибиотикорезистентности, проведенных в период с 2002 по 2016 гг. Всего в исследование включено 5987 пациентов, в возрасте от 18 лет и старше, с лабораторно подтвержденными нозокомиальными инфекциями, вызванными энтеробактериями, из 37 городов Российской Федерации. В исследовании изучалась этиологическая структура и её изменения с течением времени, а также варьирование в зависимости от территориального расположения стационаров.

**Результаты.** Одними из наиболее часто встречающихся возбудителей нозокомиальных инфекций, вызванных представителями Enterobacterales, в многопрофильных стационарах являются *K. pneumoniae* и *E. coli*, достигая уровня в 72,79% от суммарного количества возбудителей. Значительные отклонения от общероссийских медианных значений частот выделения наблюдаются в Дальневосточном федеральном округе, где разнонаправленные изменения в значениях выявлены для четырех видов микроорганизмов. Вместе с тем, соотношение микроорганизмов внутри федеральных округов идентичны практически для всех географических объектов.

**Заключение.** По итогам проведенного исследования было определено, что в этиологической структуре нозокомиальных инфекций, вызванных представителями порядка Enterobacterales, *K. pneumoniae* (43,06%), *E. coli* (29,73%), *P. mirabilis* (7,48%), *E. cloacae* (7,07%) и *S. marcescens* (4,76%) относятся к наиболее распространенным патогенам.

**Ключевые слова:** нозокомиальные инфекции, энтеробактерии, этиологическая структура, представители порядка Enterobacterales

## ETIOLOGICAL STRUCTURE OF HOSPITAL-ACQUIRED INFECTIONS CAUSED BY THE ORDER ENTEROBACTERALES IN MULTI-PROFILE HOSPITALS IN RUSSIAN FEDERATION

Vinogradova A.G., Kuz'menkov A.Yu.

*Smolensk State Medical University, Institute of Antimicrobial Chemotherapy, 46a, Kirova St., 214019, Smolensk, Russia*

### Abstract

**Objective.** To analyze the etiological structure of hospital-acquired infections, which are associated with the order Enterobacterales in multi-profile hospitals in the Russian Federation.

**Methods.** The study is retrospective and based on the data accumulated during the prospective multicenter epidemiological antibiotic resistance researches for the period from 2002 to 2016 years. All of the 5987 patients above the age of 18 and with laboratory confirmed hospital-acquired infectious diseases were included in the study from 37 cities of the Russian Federation. The etiological structure and its changes over time and variations as a function of hospital geographical location were analyzed within the current study.

**Results.** The most frequent nosocomial enterobacterial infectious agents in multi-profile hospitals are *K. pneumoniae* and *E. coli*, up to 72,79% of the number of pathogens. The significant fluctuations from

national medians are observed in the Far Eastern federal district, due to the revealed opposite changes in the parameters for four microorganisms. However, the ratio of microorganisms in federal districts almost for all geographical objects is identical.

**Conclusion.** Based on the results, we determined that *K. pneumoniae* (43,06%), *E. coli* (29,73%), *P. mirabilis* (7,48%), *E. cloacae* (7,07%) и *S. marcescens* (4,76%) are the most common pathogens in the etiological structure of hospital-acquired infections caused by Enterobacteriaceae.

**Keywords:** hospital-acquired infections, Enterobacteriaceae, etiological structure, members of the order Enterobacteriales

## Введение

На протяжении нескольких десятилетий антибиотикорезистентность среди грамотрицательных микроорганизмов неуклонно возрастает [3, 8]. При этом следует отметить исключительную важность представителей порядка Enterobacteriales в данной проблеме [4]. Более того, особым фактом является то, что многие микроорганизмы среди энтеробактерий такие как: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* и *Enterobacter cloacae* являются часто встречающимися возбудителями инфекционных заболеваний различной локализации, возникающими во время стационарного лечения. По этой причине возрастают опасения среди научного сообщества, и в 2017 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) опубликовала список микроорганизмов, для которых необходимо направить все усилия исследователей с целью синтеза новых антибактериальных препаратов [7]. Одним из важных моментов в вопросах обеспечения рациональной антибиотикотерапии является преимущественное использование антибактериальных препаратов узкого спектра, что может быть реализовано с высокой эффективностью, основываясь на рассмотрении частот распределения микроорганизмов и выделении ключевых возбудителей в этиологической структуре.

Цель исследования – проанализировать этиологическую структуру представителей порядка Enterobacteriales при нозокомиальных инфекциях в многопрофильных стационарах Российской Федерации.

## Методика

Проведенное исследование является ретроспективным. Данные были получены в рамках проспективных многоцентровых исследований эпидемиологического направления, проводимых НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) за период с 2002 по 2016 гг. Общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 5987 пациентов с установленным фактом наличия нозокомиальной инфекции, вызванной энтеробактериями, из 37 городов Российской Федерации. Клинический сбор материала выполнен в 74 исследовательских центрах. Все представленные расчеты осуществлялись с использованием свободно распространяемого языка программирования R. Абсолютные и относительные частоты рассчитывались для категориальных переменных, кроме того, был определен 95% доверительный интервал (95% ДИ) для относительной частоты по методу Уилсона. Характеристика непрерывных переменных была дана с применением медиан и значений первого, третьего квартиля («межквартильного размаха») – Me (Кв1; Кв2). При осуществлении проверки статистических гипотез уровень статистической значимости установлен на уровне  $\alpha=0,05$ . Точный критерий Фишера использовался для сравнения качественных переменных. В случае сравнения более двух групп, полученные значения вероятности ошибки первого рода были скорректированы с помощью поправки Холма.

## Результаты исследования и их обсуждение

Наиболее распространенные варианты полученного от пациентов клинического материала, из которого были выделены изоляты Enterobacteriales, представлены в табл. 1. Следует отметить, что остальные данные не показаны в виду частоты встречаемости – менее 2% для каждого пункта. Кроме того, выборка содержит 7,18% (430/5987) изолятов с неуточненной локализацией.

Таблица 1. Распределение нозокомиальных изолятов Enterobacterales в зависимости от полученного клинического материала

Клинический материал	Абсолютное количество	Процент, %
Раневое отделяемое	1209	20,19
Моча	1201	20,06
Бронхо-альвеолярный лаваж	850	14,20
Мокрота	667	11,14
Кровь	623	10,41
Эндотрахеальный аспират	456	7,62
Неуточненная локализация	430	7,18
Перитонеальная жидкость	165	2,76
Абсцесс	124	2,07
Другое	261	4,36
Всего	5987	

В условиях стационара значительную роль в возникновении инфекции играют *K. pneumoniae* и *E. coli*. Относительное количество микроорганизмов данных видов превышает 72% среди всех энтеробактерий. Следующими по частоте встречаемости определялись: *P. mirabilis* – 7,48% (448/5987) и *E. cloacae* – 7,07% (423/5987). Обобщенная структура выделенных микроорганизмов представлена в табл. 2.

Таблица 2. Структурная характеристика энтеробактерий при нозокомиальных инфекциях в период с 2002 по 2016 гг.

Микроорганизм	Абсолютное количество	Относительное количество	95% ДИ
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2578	43,06	41,81-44,31
<i>Escherichia coli</i>	1780	29,73	28,58-30,90
<i>Proteus mirabilis</i>	448	7,48	6,84-8,18
<i>Enterobacter cloacae</i>	423	7,07	6,44-7,74
<i>Serratia marcescens</i>	285	4,76	4,25-5,33
<i>Klebsiella oxytoca</i>	93	1,55	1,27-1,90
<i>Morganella morganii</i>	81	1,35	1,09-1,68
<i>Citrobacter freundii</i>	74	1,24	0,99-1,55
<i>Proteus vulgaris</i>	72	1,2	0,96-1,51
<i>Klebsiella aerogenes</i>	66	1,1	0,87-1,40

Согласно полученным результатам ширина 95% ДИ варьирует незначительно, что свидетельствует в пользу достаточности объема выборки и адекватности оценки этиологической структуры представителей энтеробактерий. Необходимо отметить, что для более детального изучения были выбраны первые пять микроорганизмов в соответствии с табл. 2.

Для выявления изменений в структуре микроорганизмов, весь период наблюдения был разделен на три равных промежутка: I период – 2002-2006 гг., II период – 2007-2011 гг., III период – 2012-2016 гг. Динамика частот выделения микроорганизмов, относящихся к наиболее частотным при обобщенной оценке, отражена на рис. 1.

Было выявлено, что для *E. coli* характерны относительно стабильные показатели, поскольку при сравнении трех временных промежутков 95% ДИ пересекались между собой. В этиологической структуре свое возрастающее превосходство, среди других видов микроорганизмов, проявила *K. pneumoniae*: во втором и третьем периоде общее количество статистически значимо увеличилось при сопоставлении с первым периодом – 31,47% (95% ДИ: 29,28-33,47%).

Для остальных микроорганизмов определялись стабильные показатели в первые два временных отрезка, с доказательно обоснованным снижением в заключительно проанализированном периоде. Так в 2012-2016 гг., доля *E. cloacae* в этиологической структуре нозокомиальных инфекций, вызванных энтеробактериями, составила 6,17% (95% ДИ: 5,46-6,96%), для *P. mirabilis* относительное количество соответствовало показателю в 6,04% (95% ДИ: 5,34-6,83%), значение *S. marcescens* снизилось до 3,6% (95% ДИ: 3,06-4,23%).

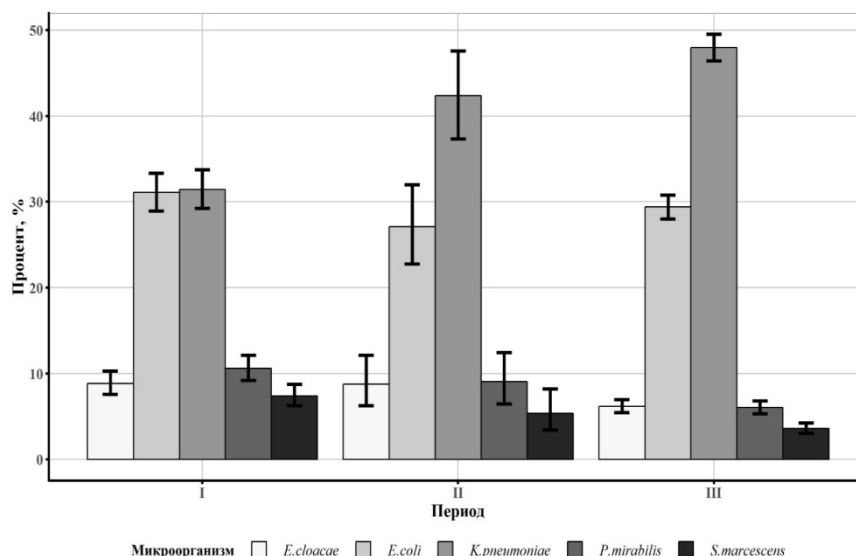


Рис. 1. Динамика частот выделения микроорганизмов в различные временные периоды

Важную роль при изучении этиологической структуры нозокомиальных инфекций играет анализ дополнительных признаков. Кроме оценки изменений во временном аспекте, особое значение приобретают отклонения в структурной характеристике в зависимости от географического расположения стационара. Поскольку данный вариант анализа позволяет охарактеризовать текущую эпидемиологическую обстановку, с потенциальными вариациями для соседних регионов в будущем. Этиологическая структура основных микроорганизмов порядка Enterobacterales за временной промежуток с 2002 г. по 2016 г. в зависимости от федеральных округов представлена на рис. 2.

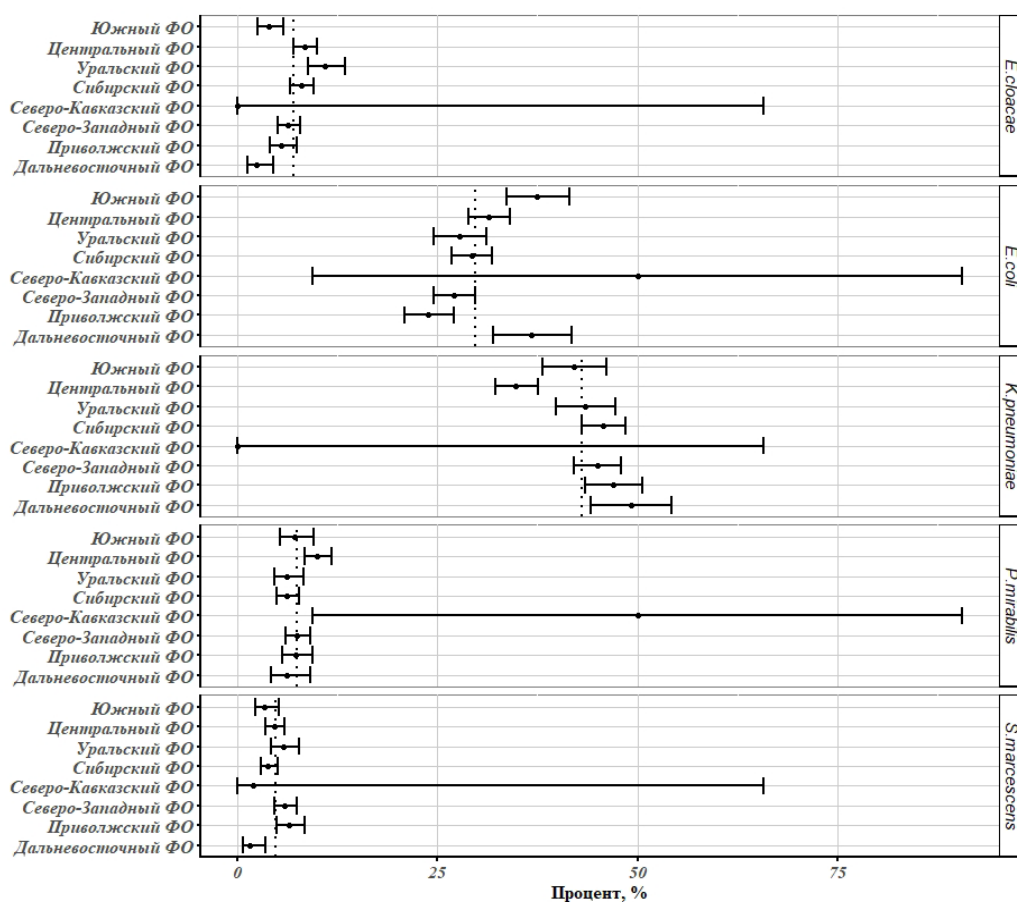


Рис. 2. Частота выделения различных видов микроорганизмов порядка Enterobacterales по федеральным округам, (%)

При этом черная точка – это процентное значение для данного микроорганизма, 95% ДИ – изображен в виде черной горизонтальной линии, а вертикальная прерывистая линия соответствует медиане частот выделения по всем федеральным округам для каждого микроорганизма.

Наименьшие изменения по частоте выделения топовых микроорганизмов, выбранных в качестве объектов для более подробного разбора, коснулись *S. marcescens*, поскольку медианную линию частот выделения – 4,76% пересекают все 95% ДИ. Исключение составляет Дальневосточный федеральный округ, где относительное количество – 1,63% (95% ДИ: 0,75-3,51%), при этом варьирование показателей, для данного географического объекта, характерно и для *E. cloacae*, *E. coli*, а также *K. pneumoniae*. Отклонение в меньшую сторону доли *K. pneumoniae* в сопоставлении с другими федеральными округами выявлено в Центральном федеральном округе, вместе с тем, общий этиологический профиль совпадает, и для данного микроорганизма значения достигают максимального уровня, что позволяет ему занимать лидирующую позицию – 34,82% (95% ДИ: 32,24-37,51%).

Следует отметить, что по отношению к данному микроорганизму превышение медианы частот выделения – 43,06%, наблюдается в Приволжском и Дальневосточных федеральных округах и соответствуют показателям – 46,96% (95% ДИ: 43,4-50,56%) и 49,18% (95% ДИ: 44,11-54,27%). Кроме того, для двух территориальных единиц обнаружено превышение обобщенных значений для *E. coli* в 29,73%: в Южном федеральном округе – 37,48% (95% ДИ: 33,66-41,46%), в Дальневосточном федеральном округе – 36,68% (95% ДИ: 31,92-41,72%). Частота выделения *E. cloacae* в этих федеральных округах ниже порога в 7,07%.

Необходимо подчеркнуть, что широкая доверительная область для всех микроорганизмов в Северо-Кавказском федеральном округе обусловлена малым объемом выборки, а для Сибирского федерального округа отклонений не наблюдается, поскольку 95% ДИ пересекают общероссийские медианы частот выделения для всех микроорганизмов.

Таким образом, относительное количество микроорганизмов, классифицированных в порядок Enterobacterales и вызывающих нозокомиальные инфекции в многопрофильных стационарах, разнонаправленно изменялось с течением времени и по федеральным округам, но в тоже время соотношение между видами, внутри практически каждой территориальной единицы, одинаково.

Согласно полученным данным, среди представителей энтеробактерий важную роль играют *K. pneumoniae* и *E. coli*. При этом следует отметить, что эти позиции данные микроорганизмы занимают на протяжении всего периода наблюдения – с 2002 по 2016 гг. Тем не менее в течение последних трех десятилетий наблюдается возрастание относительного количества *E. cloacae* среди микроорганизмов, ответственных за возникновение нозокомиальных инфекций [2].

По результатам выполненного исследования было выявлено, что в этиологической структуре энтеробактерий лидирующее положение занимает *K. pneumoniae* – 43,06% (95% ДИ: 41,81-44,31%), что соответствует данным, полученным другими авторами [5]. Однако некоторые источники свидетельствуют в пользу широкого распространения *E. coli* и главенствующей роли этого микроорганизма, что реализуется преимущественно за счет того, что *E. coli* выступает возбудителем различных типов инфекции мочевыводящих путей [6]. При этом, несмотря на тенденцию повышения доли *P. mirabilis* в качестве этиологического фактора нозокомиальных инфекций в отделениях урологического профиля [1], в проведенном нами исследовании относительное количество *P. mirabilis* среди энтеробактерий уменьшилось во временном аспекте, что может быть обусловлено включением лечебных учреждений различного медицинского направления. Такая динамика отмечается и для *S. marcescens*, но преимущественно за счёт оппортунистического характера инфекционного процесса.

## Заключение

Значительный процент среди представителей энтеробактерий при нозокомиальных инфекциях в стационарах различного профиля на территории Российской Федерации занимают *K. pneumoniae* (43,06%) и *E. coli* (29,73%), что является исключительно важным фактом, ввиду сохраняющейся тенденции роста доли антибиотикорезистентных изолятов среди данных видов.

## Литература (references)

1. Armbruster C., Mobley H., Pearson M. Pathogenesis of *Proteus mirabilis* Infection // *EcoSal Plus*. – 2018. – V.8, N1. – ESP-0009-2017.
2. Davin-Regli A., Pages J. *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*; versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment // *Frontiers in Microbiology*. – 2015. – V.6. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2015.00392>
3. Exner M., Bhattacharya S., Christiansen B. et al. Antibiotic resistance: What is so special about multidrug-resistant Gram-negative bacteria? // *GMS Hygiene and Infection Control*. – 2017. – V.12. – P. Doc05.
4. Khan H., Baig F., Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. – 2017. – V.7, N5. – P. 478-482.
5. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance // *FEMS Microbiology Reviews*. – 2017. – V.41, N3. – P. 252-275.
6. Peleg A., Hooper D. Hospital-acquired infections due to Gram-negative bacteria // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – V.362, N19. – P. 1804-1813.
7. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A. et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2018. – V.18, N3 – P. 318-327.
8. Wellington E., Boxall A., Cross P. et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2013. – V.2, N1. – P. 155-165.

## Информация об авторах

*Виноградова Алина Геннадьевна* – аспирант кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [alina.vinogradova@antibiotic.ru](mailto:alina.vinogradova@antibiotic.ru)

*Кузьменков Алексей Юрьевич* – аспирант кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [alexey.kuzmenkov@antibiotic.ru](mailto:alexey.kuzmenkov@antibiotic.ru)

УДК 616.155.194-053.32

## КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНЕМИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

© Потапова В.Е., Лысенко И.М.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,  
Республика Беларусь, 210009, Витебск, пр-т Фрунзе, 27

### Резюме

**Цель.** Изучить сроки и частоту возникновения анемий у глубоко недоношенных детей, оценить их клинические, морфологические и лабораторные особенности.

**Методика.** Проводилось клиническое и лабораторное исследование недоношенных детей, оценка морфологических особенностей эритроцитов, оценка влияния степени тяжести анемии на клинические проявления.

**Результаты.** Анемия встречается у 100% детей, рожденных до 31 нед. гестации. Морфологическая особенность анемии характеризуется ранним анизоцитозом, снижением показателей среднего объема эритроцита и средней концентрации гемоглобина в эритроците. У недоношенных новорожденных на фоне инфекционной патологии эти признаки встречается достоверно чаще и сохранялись на фоне терапии дольше, чем у детей без инфекционного преморбидного фона. У детей, которым проводилась гемотрансфузия течение анемии принимало волнообразный характер, что можно объяснить угнетением эритропоэза данной манипуляцией.

**Заключение.** В развитии анемии у недоношенных ведущим патогенетическим механизмом является не только железодефицитное состояние, но и нарушение в онтогенезе, недостаточность витаминов и низкая продукция эритропоэтина. Анемия у недоношенных детей имеет тенденцию к тяжелому течению, в связи с чем необходима разработка современных методов ее лечения и медицинской профилактики.

*Ключевые слова:* недоношенный новорожденный, анемия, гемоглобин, эритроцит

## CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ANEMIA IN PREMATURE INFANTS

Potapova V.E., Lysenko I.M.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, 27, Frunze Av., 210009, Vitebsk,  
Republic of Belarus

### Abstract

**Objective.** To study the timing and frequency of anemia in deeply premature babies, to assess their clinical, morphological and laboratory features.

**Methods.** A clinical and laboratory study of premature babies was conducted, an assessment of the morphological features of red blood cells, an assessment of the effect of the severity of anemia on clinical manifestations.

**Results.** Anemia occurs in 100% of babies born before the 31st week of gestation. The morphological feature of anemia is characterized by early anisocytosis, a decrease in the average erythrocyte volume and the average concentration of hemoglobin in the red blood cell. In premature infants with an infectious pathology, these signs are significantly more likely and persisted during therapy longer than in children without an infectious premorbid background. In children who underwent blood transfusion, the course of anemia assumed a wave-like character, which can be explained by inhibition of erythropoiesis by this manipulation.

**Conclusion.** In the development of anemia in premature infants, the leading pathogenetic mechanism is not only an iron deficiency state, but also a violation in ontogenesis, vitamin deficiency and low erythropoietin production. Anemia in premature infants has a tendency to a severe course, and therefore it is necessary to develop modern methods of treatment and medical prevention.

*Keywords:* premature newborn, anemia, hemoglobin, erythrocyte



## Введение

За последние годы процент выживаемости недоношенных новорожденных детей прогрессивно увеличивается, особенно среди детей с низким гестационным возрастом. Достижения современной медицины и появление высокотехнологичных видов помощи позволяют выхаживать пациентов, имеющих различную патологию. Недоношенные дети, и прежде всего дети с массой тела 1500 г и менее, составляют группу высокого риска по частоте заболеваемости и смертности. Сразу после рождения постепенное снижение концентрации гемоглобина, в той или иной степени, отмечается практически у всех новорожденных. Однако гораздо более частое и значительное снижение концентрации гемоглобина, называемое ранней анемией недоношенных (РАН), развивается у недоношенных детей с 4-8-й нед. жизни. Это наиболее частый вид анемии у новорожденных первых 3 мес. жизни. Он занимает 1-е место в списке показаний для гемотрансфузий у детей в этом возрасте [1]. Более 80% глубоко недоношенных новорожденных требуют повторных переливаний эритроцитарной массы. Ежегодно в США недоношенным детям проводится свыше 300 000 переливаний эритроцитарной массы [2]. В отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных каждый 3-й недоношенный ребенок с тяжелой анемией получает донорские компоненты крови. Таким образом, анемия недоношенных стала обычной проблемой в неонатологии.

В развитии анемии у недоношенных имеют значение ряд и физиологических и нефизиологических факторов. Основные причины ее развития: неадекватно низкая продукция эритропоэтина, быстрое увеличение объема циркулирующей крови на фоне большей скорости прироста массы тела по сравнению с доношенными, укороченное время жизни эритроцитов, замедленное переключение синтеза с фетального гемоглобина на гемоглобин А, быстрый зажим пуповины, потери крови при лабораторных исследованиях, неблагоприятные факторы анте- и постнатального периода, перинатальные кровопотери.

Анемии у недоношенных детей характеризуются неоднородностью этиопатогенетических механизмов. Основными факторами, способствующими их возникновению, наряду с прекращением эритропоэза, являются дефицит железа, дефицит фолатов, дефицит витамина Е и другие. При недостатке фолиевой кислоты кроветворение из нормобластического может перейти в мегалобластическое с неэффективным эритропоэзом: мегалобластоз в костном мозге, повышенное внутрикостномозговое разрушение эритроцитов, макроцитоз эритроцитов в крови [2, 3, 6]. У недоношенных детей важную роль в поддержании стабильности эритроцитов играет витамин Е, защищающий мембраны от окисления и участвующий в синтезе гема. Причину повышенного гемолиза эритроцитов объясняют дефицитом витамина Е. Дефицит витамина Е наблюдается у 86% недоношенных детей. На усвоение витамина Е неблагоприятно влияют асфиксия, родовая травма ЦНС, инфекции, часто встречающиеся у недоношенных детей и искусственное вскармливание [1, 5, 7]. Показана зависимость между концентрацией гемоглобина и концентрацией тиреоидных гормонов (Т3 и Т4). В условиях относительного дефицита Т3 и Т4, характерного для недоношенных детей, происходит нарушение тех этапов эритропоэза, которые требуют интенсивного синтеза специфических белков – ферментов, участвующих в образовании гемоглобина [4, 5, 8]. Таким образом, патогенез ранней анемии недоношенных – мультифакторный. Убедительных данных, свидетельствующих о дефиците железа при этом нет. Развитие дефицита железа характерно для поздней анемии недоношенных, после того, как масса тела новорожденного удваивается, чаще после 12-й нед. жизни.

Наиболее важным патогенетическим фактором развития ранней анемии недоношенных является неадекватно низкая относительно степени тяжести анемии продукция эритропоэтина. Установлено, что с началом самостоятельного дыхания насыщение артериальной крови кислородом увеличивается с 45 до 95%, вследствие чего резко тормозится эритропоэз. Одновременно концентрация эритропоэтина (относительно высокая у плода) снижается до следового количества [7, 8]. Не менее важной причиной низкой продукции эритропоэтина в ответ на анемию у недоношенных детей является место его синтеза: клетки печени менее чувствительны к гипоксии, чем клетки почек [1, 3, 4]. У детей с низкой и экстремально низкой массой тела, с отягощенным течением перинатального периода анемия принимает особенно тяжелое течение и может привести к таким последствиям, как хроническая гипоксия, метаболический ацидоз, апноэ, бради- или тахикардия, длительное персистирование артериального протока, развитие гастроинтестинальных нарушений (некротический энтероколит, задержка эвакуации желудочного содержимого), брыжеечная гипоперфузия, бронхолегочная дисплазия. Это позволяет трактовать раннюю анемию недоношенных не только как состояние адаптации организма, но и отнести к ней как к заболеванию, требующему серьезного лечения, в отличие от «физиологической анемии», характерной для доношенных детей [3, 8].

Целью исследования явилось изучение сроков и частоты возникновения анемий у глубоко недоношенных детей, оценка их клинических, морфологических и лабораторных особенностей.

## Методика

Объектом исследования явились недоношенные новорожденные дети (n=102). Проводились сбор данных анамнеза (анализ течения беременности и родов у матери, акушерско-гинекологического анамнеза и соматического здоровья матери, анализ физического развития, течения периода адаптации новорожденного); клиническое обследование по органам и системам; стандартные лабораторные методы (общий клинический анализ крови (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, гематокритное число, количество ретикулоцитов, цветовой показатель, скорость оседания эритроцитов, количество тромбоцитов, уровень лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы), общий анализ мочи, копрограмма, биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин общий, прямой и непрямой, общий белок, альбумин, электролиты, СРБ, креатинин, мочевины); морфологическое исследование периферической крови с помощью световой микроскопии; инструментальные методы исследования (УЗИ головного мозга, сердца и органов брюшной полости).

Клинико-анамнестическое обследование проводили по общепринятым правилам. Особое внимание уделяли анализу состояния здоровья матери до и во время беременности. Анализ соматического здоровья включал определение наличия хронических заболеваний у матери и их обострения во время беременности, а также наличие острых инфекционных и неинфекционных заболеваний во время беременности. Анализ развития новорожденного включал определение массы, роста, окружности головы и грудной клетки при рождении, оценку по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни новорожденного, оценку состояния недоношенных по шкале Сильвермана, проводимую кислородотерапию (вспомогательная вентиляция легких, сроки интубации трахеи и искусственной вентиляции легких, длительность ИВЛ, введение препаратов сурфактанта), определение КОС, состояние ребенка при рождении, течение периода адаптации новорожденного. Клиническое наблюдение за пациентами включало оценку неврологического и соматического статусов.

Статистический анализ результатов исследования был произведен и использованием аналитического пакета Statistica 10.0 (фирма Statsoft Inc.). Для проверки нормальности распределения изучаемых количественных признаков применялся тест Колмогорова-Смирнова, для выявления корреляционных взаимосвязей – ранговый анализ Спирмена. При проверке нормальности распределения выяснилось, что распределение части изучаемых признаков нормальным не является. Соответственно для дальнейшего статистического анализа полученных результатов использовались параметрические (для показателей с нормальным распределением) и не параметрические (для показателей, не подчиняющихся нормальному распределению) методы анализа. Достоверность различий между группами оценивали с помощью t критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия и корреляция при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Мы проанализировали состояние здоровья 96 женщин, родивших 102 недоношенных новорожденного ребенка. Из них 45 (46,86%) были первобеременными, 51 (53,13%) – повторнобеременными. 5 (5,21%) женщин родили благодаря технологиям экстракорпорального оплодотворения. 3 (3,13%) беременности были многоплодными, из них 3 двойни. 2 (2,08%) женщины на протяжении беременности в женской консультации не наблюдались, у 1 (1,04%) беременной наблюдение началось во второй половине беременности. Средний возраст первородящих составил  $26 \pm 2,1$  год, повторнородящих –  $34 \pm 4,3$  года. У 36 (37,5%) женщин в анамнезе имелись аборт.

64% матерей исследуемой группы относились ко II группе здоровья, 36% – к III. Экстрагенитальная патология имела место у 55 (57,29%) беременных. Наиболее распространенными являлись хронический пиелонефрит, нейроциркуляторная дистония, нарушение жирового обмена, миопия, мочекаменная болезнь, эутиреоз, гастрит, варикозная болезнь нижних конечностей, анемия. Также имели место артериальная гипертензия, сахарный диабет, хронический бронхит, цистит. 7 (7,29%) беременных страдали никотиновой зависимостью, 1 (1,04%) – имели алкогольную зависимость. 28,57% беременных до наступления настоящей

беременности перенесли одну или несколько генитальных инфекций с наличием клинических проявлений конкретной инфекции. Осложненное течение беременности наблюдалось у 100% матерей, из них угроза прерывания у 100%, многоводие у 63%, маловодие у 16%, задержка внутриутробного развития плода на разных сроках беременности у 56%, хроническая внутриматочная гипоксия плода у 37,5%, фетоплацентарная недостаточность у 40%, истмико-цервикальная недостаточность у 51%, кольпит у 69%, гестоз второй половины беременности у 29%.

Родоразрешено путем операции кесарево сечение было 89 (92,71%) женщин. У 32 (33,33%) – наблюдался длительный безводный период. Аномалия плаценты была выявлена в 14 (14,58%) случаях и включала в себя частичное или полное плотное прикрепление, центральное или краевое предлежание, низкое расположение. У 28 (29,17%) женщин имела место преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. Таким образом, фон на котором протекала настоящая беременность, нельзя считать благополучным. Генитальная и экстрагенитальная патология способствовали преждевременному рождению детей и развитию у них различных патологических процессов.

В ходе исследования под наблюдением находилось 102 недоношенных новорожденных со сроком гестации 26-30 нед. ( $28,92 \pm 0,26$ ). Дети лечились в педиатрическом отделении для недоношенных детей УЗ «ВОДКЦ», куда переводились из роддомов г. Витебска и ЦРБ Витебской области на 12-21 ( $14,8 \pm 0,48$ ) сут. жизни. Пациенты исследуемой группы при рождении имели вес 810-1870 г ( $1212,52 \pm 60,00$ ), длину тела 30-43 см ( $38,12 \pm 0,67$ ), окружность головы 24-29 ( $26,39 \pm 0,319$ ), окружность грудной клетки 23-26 ( $24,043 \pm 0,46$ ). 82,4% новорожденных детей соответствовали своему гестационному возрасту, у 17,6% имела место задержка внутриутробного роста: у 9,8% (10 новорожденных) – I степени, у 7,8% – II степени.

Кроме антропометрических показателей определялось состояние новорожденных по шкале Апгар и Сильвермана, с последующим определением объема реанимационных мероприятий и показания для перевода на искусственную вентиляцию легких. Оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни от 1 до 7 баллов ( $4,63 \pm 0,68$ ), на 5-й минуте – от 4 до 8 ( $6,13 \pm 0,13$ ). 85% детей с рождения проводилась ИВЛ, длительность которой варьировала от 12 ч. до 23 сут. ( $8 \pm 1,2$  сут.). Оценка по шкале Сильвермана при рождении от 2 до 8 ( $6,4 \pm 0,4$ ).

В клинической картине у обследованных детей доминировали признаки поражения ЦНС, причем ведущим явился синдром угнетения (76,73%), на втором месте по распространенности синдром гипервозбудимости ЦНС – у 11,48%. Наряду с поражением ЦНС, наиболее часто в патологический процесс вовлекалась система органов дыхания. У обследованных детей также отмечались неонатальная желтуха, вторичная кардиопатия, функционирующее овальное окно. Всем детям проводилась терапия согласно выставленным диагнозам в соответствии с отраслевыми стандартами. Из исследуемой группы, по клиническим данным, было выделено две подгруппы: новорожденные с инфекционной патологией и без проявления инфекционного процесса (табл. 1).

У всех пациентов (100%) имела место анемия, возникшая впервые на 10-38 день жизни. При этом главными определяющими критериями для постановки диагноза являлись показатели гематократа и гемоглобина (табл. 2).

Наиболее тяжело по клиническому проявлению протекала анемия у детей с инфекционной патологией. В данной подгруппе пациентов она развивалась в более ранние сроки (10 -15 дни жизни), сопровождалась значительными клиническими проявлениями и, несмотря на проводимую терапию, имела затяжное течения (табл. 3).

Таблица 1. Характеристика детей исследуемой группы

Показатели	Новорожденные с инфекционной патологией (n=42)	Новорожденные без инфекционной патологии (n=60)
Вес ребенка	1119,25 (810-1374)	1292,5 (970-1870)
Длина тела ребенка	37,08 (30-34)	39 (32-39)
Оценка по шкале Апгар на 1 мин. жизни	6 (3-7)	5 (1-7)
Срок гестации	28,5 (26-30)	29,3 (28-30)

Таблица 2. Динамика среднего уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита в исследуемой группе детей

Показатели	1 день	7 день	14 день	21 день	28 день	35 день	42 день
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	4,94±0,40	4,59±0,51	4,05±0,42	3,84±0,43	3,45±0,41	3,15±0,46	3,30±0,35
Гемоглобин (г/л)	171,42±21,31	158,35±17,25	137,30±14,27	128,30±11,91	114,12±10,37	104,56±9,12	102,32±7,45
Гематокрит	0,51±0,08	0,46±0,05	0,40±0,04	0,36±0,05	0,32±0,03	0,30±0,03	0,29±0,03

Таблица 3. Особенности течения анемии у детей в зависимости от основной патологии

	Новорожденные с инфекционной патологией (n=42)	Новорожденные без инфекционной патологии (n=60)
Срок появления анемии (день жизни)	12,2 (10-15)	24,6 (22-38)
Частота гемотрансфузии (%)	41	68

Морфологическая особенность анемии характеризовалась ранним анизоцитозом, снижением показателей среднего объема эритроцита и средней концентрации гемоглобина в эритроците (табл. 4). В результате рангового корреляционного анализа по методу Спирмена была выявлена взаимосвязь между показателями гемоглобина, гематокрита, морфологических характеристик эритроцита и анизоцитозом. Так средняя связь установлена между уровнями МСНС и гематокритом ( $r=+0,46$ ,  $p<0,001$ ), а также между уровнями гемоглобина и анизоцитоза ( $r=+0,43$ ,  $p<0,005$ ) и между анизоцитозом и MCV ( $r=+0,48$ ,  $p<0,001$ ). Слабая взаимосвязь между гематокритом и анизоцитозом ( $r=+0,35$ ,  $p<0,01$ ), MCV и анизоцитозом ( $r=+0,29$ ,  $p<0,05$ ).

Таблица 4. Морфологическая характеристика анемий обследованных детей

Показатель	1 день	7 день	14 день	21 день	28 день	35 день	42 день
MCV, фл	101-114 (104±3,2)	98-109 (102±2,1)	92-118 (95±3,4)	88-125 (94±4,2)	90-112 (98±1,3)	83-107 (91±4,1)	78-98 (88±3,1)
МСН, пг	36,6±0,9	36,7±0,67	36,2±0,86	33,7±0,78	31,4±0,89	31±0,76	29±0,74
МСНС, %	33,0±0,85	33,1±0,91	33,4±0,98	33,2±0,97	32,0±0,85	31,2±0,87	34,3±0,82
Анизоцитоз, %	15±0,12	14,5±0,21	16,3±0,33	14±0,11	15±0,17	16,2±0,22	17±0,16

Клиническая картина анемий у детей исследуемой группы не была специфичной, так как данное заболевание развивалось на фоне основной комбинированной патологии. Главными проявлениями анемии и сопровождающей ее гемической гипоксии были: тахикардия, тахипноэ, бледность кожных покровов, периоральный и акроцианоз, угнетение ЦНС, задержка роста. При этом, у пациентов с инфекционной патологией эти признаки встречались достоверно чаще и сохранялись на фоне терапии дольше, чем у детей без инфекционного преморбидного фона (рис.).

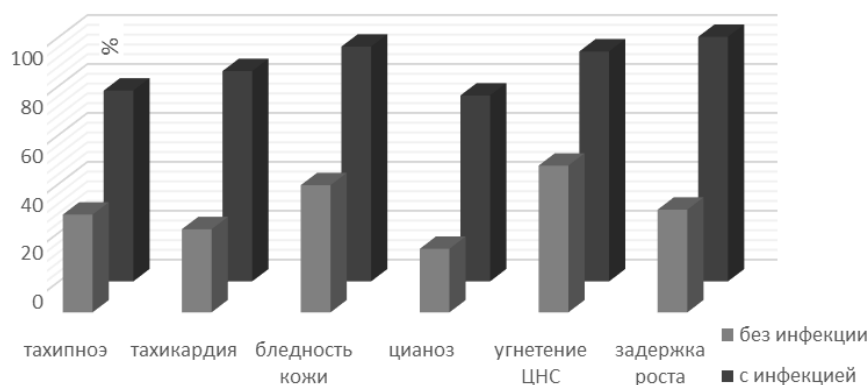


Рис. Клинические проявления анемии у детей

Также, необходимо отметить, что у новорожденных, которым проводилась гемотрансфузия течение анемии принимало волнообразный характер, что можно объяснить угнетением эритропоэза данной манипуляцией.

### Обсуждение результатов исследования

В результате проведенного исследования нами было выявлено, что анемия у недоношенных встречается в 100% случаев, рожденных в сроке гестации менее 31 нед. и имеет тенденцию к тяжелому течению, в связи с чем возникает необходимость в ее коррекции. Особенно тяжело процесс протекает у детей без специфической профилактики. У недоношенных новорожденных на фоне инфекционной патологии анемия возникает в более ранние сроки (10-15 сут. жизни), протекает тяжелее, чем у детей без инфекций, имеет более выраженные клинические проявления и затяжной характер. Эти данные разнятся с описаниями классической анемии у недоношенных детей, по данным литературы, которая обычно начинается на 2-4 нед. жизни новорожденных 32-недельной или меньшей гестации и с массой тела при рождении менее 1500 г. Анемия недоношенных была впервые описана J. Shulman (1959 г.), который выделил в этом состоянии 3 фазы. Первая фаза, обозначенная им как «ранняя анемия недоношенных», характеризовалась начальным падением уровня гемоглобина. Второй или «промежуточной» фазе соответствовало сохранение низких уровней гемоглобина. Третья «поздняя» фаза характеризовалась продолжающимся падением уровня гемоглобина с появлением симптомов, свойственных гипоксии тканей. У обследованных пациентов не выявлены стадийность патологического процесса, а сроки появления патологического процесса более ранние [1, 8].

У детей, которым проводилась гемотрансфузия течение анемии принимало волнообразный характер, что можно объяснить угнетением эритропоэза данной манипуляцией за счет ингибирования синтеза эритропоэтина. Хотя, по данным литературы, у недоношенных детей, особенно при сроке гестации меньше 30 нед., содержание ЭПО в пуповинной крови ниже, чем у доношенных и составляет в среднем – 11,0 (5,5-17,5) mIU/ml, что в 2-4 раза меньше чем у доношенных. А в периоде новорожденности малочувствительная к изменению концентрации кислорода печень остается основным местом продукции эритропоэтина [1, 2].

У 60% недоношенных новорожденных анемия морфологически характеризуется ранним анизоцитозом, снижением показателей среднего объема эритроцита и средней концентрации гемоглобина эритроците, что не соответствует классическому представлению о ранней анемии, а скорее сигнализирует о недостатке микроэлементов и витаминов. По данным литературы, ранняя анемия недоношенных имеет несколько характерных особенностей: нормоцитарная, нормохромная, гематокрит от 20 до 30%, уровни гемоглобина меньше 100 г/л, низкое количество ретикулоцитов, уровни эритропоэтина в сыворотке низкие, но уровни других гемопоэтических факторов роста нормальные (в частности, ИЛ-3 и колонии стимулирующий фактор), эритроидные предшественники высокочувствительны к эритропоэтину. К 16-20 нед. резервы железа истощаются, и тогда впервые выявляются гипохромные эритроциты, указывающие на железодефицитную анемию, что ведет к дальнейшему снижению уровня гемоглобина. «Ранняя» анемия переходит в «позднюю» анемию недоношенных [1, 3, 5].

Клинические проявления анемии и сопровождающей ее гемической гипоксии у недоношенных детей неспецифичны, на фоне инфекционной патологии не дифференцируются от основного заболевания. На развитие наиболее тяжелых заболеваний периода новорожденности (ретинопатия недоношенных и некротический энтероколит) у глубоко недоношенных детей в большей степени влияет срок гестации, а не анемия и метод ее коррекции. В литературе описывается прямая зависимость развития некротического энтероколита у детей с анемией и после ее коррекции препаратами крови [3, 7], а также связь ретролентарной ретинопатии с назначением переливания крови недоношенным детям [8]. В представленном исследовании такие закономерности не выявлены.

### Заключение

В развитии ранней анемии недоношенных ведущим патогенетическим механизмом является не только железодефицитное состояние, но и нарушение в онтогенезе, недостаточность витаминов и низкая продукция эритропоэтина. Таким образом, анемия у недоношенных детей является значительной проблемой в неонатологии. Необходимо разрабатывать типичные для разных сроков

гестации лабораторные критерии прогнозирования патологического процесса. В связи с тем, что принципы терапии и профилактики анемии недоношенных являются спорными и включают гемотрансфузию и применение эритроцитостимулирующих препаратов, следует разрабатывать способы современного лечения и медицинской профилактики.

### Литература (references)

1. Дорофеева А.Б. Физическое развитие недоношенных новорожденных в условиях стационара // Материалы IX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва, 2010 – С. 185-187. [Dorofeeva A.B. *Materialy IX Rossijskogo kongressa «Innovacionnye tehnologii v pediatrii i detskoj hirurgii»*. Materials of the IX Russian Congress "Innovative Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery". – Moscow, 2010. – P. 185-187. (in Russian)]
2. Морщакова Е.Ф. Эритропоэз и его регуляция в эмбриональном, фетальном и неонатальном периодах // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – Т.44, №3. – С. 12-16. [Morshhakova E.F. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 1999. – V.44, N3. – P. 12-16. (in Russian)]
3. Morgan J., Young L. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants // Cochrane Database System Review, 2014. – 12:CD001241. – Epub, 2014.
4. Messer Y. Erythropoetin and iron in the anemia of prematurity // Escande B. – TATM 1999. – P. 15-17.
5. Widness J.A. Pathophysiology, Diagnosis, and Prevention of Neonatal Anemia // Neo Reviews. – 2000. – N1 – P. 61.
6. Christensen R.D. RBC transfusions in the NICU: guidelines, alternatives, outcomes // Program and abstracts of the National Association of Neonatal Nurses 24th Annual Educational Conference. – September 24-27, 2008. – Ft. Lauderdale, Florida. – P. 128-133.
7. Stockman J.A. Physiological anaemia of infancy and the anaemia of prematurity // Clinical Haematology. – 1978. – V.7, N1. – P. 3-18.
8. Halperin D. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: a pilot study // Journal of Pediatrics – 1990. – N116. – P. 779-786.

### Информация об авторах

Потапова Вера Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». E-mail: klisho\_ve@mail.ru

Лысенко Ирина Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». E-mail: lysenko\_i\_m@mail.ru

УДК 616.716.85-002-009.62:615.33:615.849.19]-07

**ИССЛЕДОВАНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ ЛЕЧЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ АНТИБИОТИКА «ГРАМИЦИДИН С» И НИЗКОВОЛНОВОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА ДИНАМИКУ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ АЛЬВЕОЛИТЕ ЧЕЛЮСТЕЙ**

© **Богатов В.В., Кулаева Е.С.**

*Тверской государственной медицинской академии, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4*

*Резюме*

**Цель.** Впервые определить интенсивность болевого синдрома при альвеолите, а так же изучить эффективность комбинированной методики лечения альвеолита при помощи лекарственного средства на основе Грамицидин С и низковолевого лазерного излучения в динамике.

**Методика.** В зависимости от способа лечения все пациенты были разделены на две равные группы. Лечение пациентов первой группы происходило с помощью комбинированной авторской методики (патент RU 2678199 C1), а пациентов второй группы с помощью классической методики с использованием йодоформной турунды. Для оценки болевого синдрома у пациентов с альвеолитом челюстей использовались опросники Мак-Гилли визуально –аналоговая шкала. Оценка происходила при первичном обращении на 3-5-7 день лечения.

**Результаты.** Исходя из полученных данных – болевой синдром играет важную роль при оценке общего и психического состояния пациента при альвеолите челюстей и оказывает значительное воздействие на качество жизни пациента. При проведении анализа и сравнения интенсивности болевого синдрома в первое, второе, третье посещения у пациентов основной группы после проведенного лечения с применением курсов низковолевого лазера и лекарственного средства на основе антибиотика «Грамицидин С» отмечалась положительная динамика в виде снижения интенсивности боли. Во второе посещение большинство пациентов отметили отсутствие болевого синдрома. В третье посещение болевой синдром отсутствовал, что свидетельствует о высокой эффективности выбранного способа лечения при купировании болевого синдрома в отличие от классической методики лечения альвеолита челюстей.

**Заключение.** Сделан вывод, что купирование болевого синдрома у пациентов основной группы происходит быстрее, чем у пациентов группы сравнения.

**Ключевые слова:** альвеолит, болевой синдром, визуально-аналоговая шкала, болевой опросник Мак-Гилл, Грамицидин С, низковолевого лазерное излучение

STUDY OF THE EFFECT OF COMBINED METHODS OF TREATMENT USING MEDICATION ON THE BASIS OF "GRAMICIDIN C" AND LIGHT EMITTING DIODE RADIATION ON THE DYNAMICS OF THE PAIN SYNDROME IN THE ALVEOLITIS OF THE JAWS

Bogatov V.V., Kulaeva E.S.

*Tver State Medical Academy, 4, Sovetskaja St., 170100, Tver, Russia*

*Abstract*

**Objective.** To determine for the first time the intensity of pain in alveolitis, as well as to study the effectiveness of the combined treatment of alveolitis with a medication based on "Gramicidin C" and light emitting diode radiation in dynamics.

**Methods.** Depending on the method of treatment, all patients were divided into two equal groups. The treatment of the patients of the first group was carried out using the combined author's technique (patent RU 2678199 C1), and the patients of the second group - using the classical technique with iodoform gauze. To assess pain syndrome in patients with alveolitis of the jaws, McGill Pain Questionnaire and a visual analog scale were used. The evaluation took place at the initial treatment on the 3-5-7 day of treatment.

**Results.** Based on the obtained data, pain syndrome plays an important role in assessing the general and mental condition of the patient with alveolitis of the jaws and has a significant impact on the quality of life of the patient. During the analysis and comparison of the intensity of pain syndrome upon the first,

second, third visits in patients of the main group after treatment with light emitting diode radiation and a medication based on "Gramicidin C" there was positive dynamics in the form of reducing the intensity of pain. Upon the second visit, the majority of patients noted the absence of pain syndrome. Upon the third visit the pain syndrome was absent, testifying high efficiency of the chosen method of treatment in relief of pain syndrome unlike the classical technique of treatment of alveolitis of the jaws.

**Conclusions.** It is concluded that the relief of pain syndrome in patients of the main group is faster than in patients of the comparison group.

**Keywords:** alveolitis, pain syndrome, visual analog scale McGill Pain Questionnaire histology, Gramicidin C, light emitting diode radiation

## Введение

Альвеолит челюстей среди всех осложнений на амбулаторном стоматологическом приеме составляет около 25% [1, 2, 6]. Одной из первых и важных жалоб больного при альвеолите является боль. Качественное и количественное измерение болевого синдрома в динамике позволяет адекватно оценить тяжесть состояния больного и степень его нетрудоспособности, а так же проанализировать эффективность лечения. При проведении оценки боли недостаточно ограничиться определением косвенных признаков интенсивности боли со стороны физиологических показателей или поведенческих реакций больного. Необходимо иметь информацию о качественных характеристиках боли и её влиянии на основные стороны жизнедеятельности пациента. [3-5, 8]. Применение специальных опросников оценки боли позволяет достаточно быстро получить комплексную информацию о болевых ощущениях больного, а также обеспечивает целенаправленный и структурированный диалог между пациентом и врачом. Существует множество способов лечения альвеолита челюстей, как с помощью лекарственных препаратов, так и с помощью физиотерапевтических методик. Однако вопрос купирования болевого синдрома в первые сутки лечения, а так же улучшение качества жизни пациента путем сокращения сроков лечения остается актуальным.

Цель исследования – определить интенсивность болевого синдрома при альвеолите, а так же изучить эффективность комбинированной методики лечения альвеолита при помощи лекарственного средства на основе Грамицидин С и низковольтного лазерного излучения.

## Методика

В нашем исследовании мы уделили особое внимание оценке болевого синдрома у пациентов с альвеолитом челюстей. Больные предъявляли жалобы на боль 3-7 сут. при острых формах альвеолита, и на дискомфорт на 7-9 сут. при хронической форме (остеомиелит лунки). Большинство пациентов жаловались на сильную постоянную самопроизвольную боль, ноющего, дергающего и пульсирующего характера, распространяющуюся на всю половину челюсти соответственно стороне ранее удаленного зуба. Кроме того, значительное число пациентов принимали обезболивающие препараты, для уменьшения и снятия болевого синдрома – 61,5% (43). Обезболивающий эффект препаратов длился короткий промежуток времени.

Для оценки болевого синдрома нами были использованы анкеты пациентов заполненные при первичном обращении, а так же при повторных осмотрах на 3-5-7 сут. соответственно. Болевой синдром при первичном обращении оценивался путем анкетирования пациентов при помощи болевого опросника Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire –MPQ), который позволяет оценить не только интенсивность боли, но и ее сенсорную и эмоциональную составляющую. Нами был использован вариант опросника, разработанный сотрудниками Российского государственного медицинского университета, МГУ им. М.В. Ломоносова и ЦИТО им. Н.Н. Приорова (Кузьменко В.В. и др., 1986). Сенсорная характеристика болевого синдрома определялась первыми 13 субшкалами. Пациентам предлагалось ответить на вопрос анкеты: «Какими словами Вы можете описать свою боль?». Аффективная характеристика болевого синдрома определялась субшкалами с 14-19. Больному предлагалась отметить в анкете: «Какое чувство вызывает боль, какое воздействие оказывает на психику?». Эвалюативная характеристика болевого синдрома. Пациентам предлагалось ответить на вопрос: «Как Вы оцениваете свою боль?»[7].

Для оценки болевого синдрома в динамике нами была использована визуально-аналоговая шкала. Пациенты отмечали интенсивность боли в первое посещение, а так же на 3-5-7 сут.



соответственно. Визуально-аналоговая шкала представляет собой прямую линию, начальная точка которой соответствует отсутствию боли, а конечная невыносимым болевым ощущениям. С равными промежутками под линией располагаются числа от 1 до 10, обозначающие интенсивность боли и характеризующиеся опорными словами: отсутствует, слабая, умеренная, сильная, невыносимая. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) используются для определения количественной оценки болевого синдрома.

Для оценки и изучения эффективности лечения альвеолита челюстей с помощью Комбинированной методики нами было произведено обследование и лечение 70 пациентов с установленным диагнозом альвеолит. В зависимости от способа лечения все пациенты были разделены на две равные группы. Лечение пациентов первой группы (патент RU 2678199 С1) заключалось в обильном орошении лунки зуба раствором антисептика – хлоргексидина 0,05%. Далее лунка высушивалась с помощью марлевого тампона и заполнялась лекарственным средством на основе антибиотика Грамицидина С (ГПА). При гипертрофической форме альвеолита под местной анестезией выполнялся щадящий кюретаж лунки зуба, затем обильное орошение раствором антисептика и заполнение лунки лекарственным средством ГПА. Пациенту назначался курс физиотерапии – низковольтной лазер «Мустанг-2000» на область лунки удаленного зуба, сеансы низковольтной лазерной терапии осуществлялись в течение 5 сут. ежедневно. Лунка зуба облучалась контактной стабильной методикой с вестибулярной и язычной/небной поверхностями по 1,5 мин. и в центр лунки по 1,5 мин. соответственно. Длина волны составляла 630 нм. Длительность экспозиции – 5 мин. ежедневно в течение 5 сут. Лечение пациентов второй группы (группа сравнения) включало обильное орошение лунки ранее удаленного зуба раствором антисептика – хлоргексидин 0,05%, с последующим высушиванием с помощью марлевого тампона и заполнением лунки йодоформной турундой. При хронической (гипертрофической) форме альвеолита под местной анестезией проводился щадящий кюретаж лунки, обработка раствором антисептика, высушивание и заполнение йодоформной турундой. В каждое последующие посещение при сохранении клинических признаков альвеолита, таких как жалобы на боль, а так же наличие признаков воспаления альвеолы зуба производилось повторное орошение лунки с последующей заменой или повторным введением йодоформной турунды.

Результаты исследования обрабатывались при помощи методов вариационной статистики. Сравнение основной и контрольной групп по уровню выраженности субъективного показателя боли (измеренного с помощью визуальной аналоговой шкалы) проводилось с применением непараметрического U-критерия Манна-Уитни. С учетом количества выборки определяли вероятность различий  $p$ . Статистически достоверным считали значение  $p < 0,05$ . Для оценки характеристик болевого синдрома полученных путем анализа результатов опросника Мак-Гилл использовался непараметрический H-критерий Краскала-Уоллеса.

## Результаты исследования и их обсуждение

Было произведено 70 исследований. В результате проведенного анкетирования при помощи болевого опросника Мак-Гилл, было установлено, что при острой серозной форме альвеолита большинство пациентов основной группы описывали боль как ноющую – 17,1% (12), 14,3% (10) – пульсирующую, 8,6% (6) – дергающую, 8,6% (6) – распространяющуюся, 2,8% (2) – давали характеристику боли, как разлитую или тупую, 1,4% (1) – врывающуюся или тянущую. Индекс числа выбранных дескриптов составил (ИЧВД) – 3,13. Средняя оценка рангового индекса боли составила (РИБ) – 10,43. Пациенты контрольной группы описывали сенсерную характеристику боли, как ноющую – 17,1% (12), 11,4% (8) – дергающую, 10% (7) – распространяющуюся, 8,6% (6) – пульсирующую, 5,7% (4) – характеризовали боль, как разлитую. 1,4% (1) описывали боль, как врывающуюся, тянущую, тупую. Индекс числа выбранных дескриптов составил (ИЧВД) – 4,0. Средняя оценка рангового индекса боли составила (РИБ) – 13,73 (табл. 1)

При оценке аффективной шкалы большинство пациентов основной группы отметили утомляющий характер боли – 21,4% (15), 8,6% (6) заметили, что боль угнетает, 2,8% (2) – изматывает. Индекс числа выбранных дескриптов составил (ИЧВД) – 1,08. Средняя оценка рангового индекса боли составила (РИБ) – 14,78. Аффективная характеристика боли опрошенные контрольной группы описывали утомляющий характер боли – 22,8% (16), 4,3% (3) отметили, что боль угнетает, 1,4% (1) – изматывает. Индекс числа выбранных дескриптов составил (ИЧВД) – 1,10. Средняя оценка рангового индекса боли составила (РИБ) – 15,21

Анализ эвалюативной характеристики болевого синдрома пациенты основной группы отметили интенсивность боли как сильную – 17,1% (12), 11,4% (8) – сильнейшую, 2,8% (2) – умеренную. Индекс числа выбранных дескриптов составил (ИЧВД) – 3,26. Средняя оценка рангового индекса

боли составила (РИБ) – 20,0. Пациенты контрольной группы отмечали интенсивность боли как сильную – 21,4% (15), 5,7% (4) – сильнейшую 1,4% (1) – невыносимую. Индекс числа выбранных дискриптов составил (ИЧВД) – 3,31. Средняя оценка рангового индекса боли составила (РИБ) – 20,0. Оценка болевого синдрома основной группы при острой гнойной форме альвеолита: наибольшее число пациентов описывало сенсорную характеристику боли, как ноющую -10% (7), 7,1% (5) – пульсирующую, 4,3% (3) – разлитую, 1,4% (1) – характеризовали боль как тянущую или дергающую. Индекс числа выбранных дискриптов составил (ИЧВД) – 2,22. Средняя оценка рангового индекса боли составила (РИБ) – 12,0. В контрольной группе наибольшее число пациентов описывало боль как ноющую – 10% (7), 8,6% (6) – дергающую, 5,7% (4) – пульсирующую, 4,3% (3) – разлитую или распространяющуюся, 1,4% (1) – характеризовали боль как тянущую или тупую. Индекс числа выбранных дискриптов составил (ИЧВД) – 4,72. Средняя оценка рангового индекса боли составила (РИБ) – 16,0.

Таблица 1. Анализ основной группы – группировка по формам альвеолита. Для оценки различий использовался непараметрический Н-критерий Краскала-Уоллеса

Оценка болевого синдрома	Серозная форма альвеолита (N=23)	Гнойная форма альвеолита (N=9)	Хроническая форма альвеолита (N=3)	Н эмпирическое	P-level уровень значимости
Индекс числа выбранных дискриптов (сенсорная шкала)	3,130434783	2,888888889	1	7,618	0,0222
Ранговый индекс боли (сенсорная шкала)	10,43478261	12	9	2,722	0,2564
ИЧВД (аффективная шкала)	1,086956522	1	0	15,662	0,0004
Ранговый индекс боли (аффективная шкала)	14,7826087	14,66666667	0	10,617	0,0049
Индекс числа выбранных дискриптов (эвалюативная шкала)	3,260869565	3,111111111	1	10,131	0,0063
Ранговый индекс боли (эвалюативная шкала)	20	20	20	Нет различий	-
Индекс числа выбранных дискриптов (общее)	7,47826087	7	2	9,161	0,0102
Ранговый индекс боли (общее)	45,2173913	46,66666667	29	7,202	0,0273

Аффективная характеристика боли: 10% (7) – пациентов основной группы отметили утомляющий характер боли, 2,8% (2) – что, боль угнетает. Индекс числа выбранных дискриптов составил (ИЧВД) – 1,0. Средняя оценка рангового индекса боли составила (РИБ) – 14,66. В контрольной группе характеризовали болевой синдром, как утомляющий – 11,4% (8), 5,7% (4) – угнетающий, 1,4% (1) – отметили изматывающий характер боли. Индекс числа выбранных дискриптов составил (ИЧВД) – 1,18. Средняя оценка рангового индекса боли составила (РИБ) – 16,36

Эвалюативная характеристика боли: перед началом лечения большинство пациентов основной группы отмечали интенсивность боли как сильную – 8,6% (6), 2,8% (2) – сильнейшую, 1,4% (1) – умеренную. Индекс числа выбранных дискриптов составил (ИЧВД) – 20,0. Средняя оценка рангового индекса боли составила (РИБ) – 7,0. Опрошенные контрольной группы отмечали интенсивность боли, как сильную – 7,1% (5), 5,7% (4) – сильнейшую, 2,8% (2) – невыносимую. Индекс числа выбранных дискриптов составил (ИЧВД) – 3,81. Средняя оценка рангового индекса боли составила (РИБ) – 20,0.

Пациенты основной группы с гипертрофической формой альвеолита (остеомиелит лунки) описывали сенсорную характеристику боли, как тупую – 4,3% (3). Индекс числа выбранных дискриптов составил (ИЧВД) – 1,0. Средняя оценка рангового индекса боли составила (РИБ) – 9,0. Контрольной группы отмечали боль, как тупую – 4,3% (3), 1,4% (1) – пульсирующую. Индекс числа выбранных дискриптов составил (ИЧВД) – 0,80. Средняя оценка рангового индекса боли составила (РИБ) – 5,60.

По эвалюативной шкале в 4,3% (3) пациенты основной группы описывали боль как слабую. Индекс числа выбранных дискриптов составил (ИЧВД) – 1,0. Средняя оценка рангового индекса боли составила (РИБ) – 20,0. Эвалюативная характеристика боли в контрольной группе 4,3% (3) – умеренная, 2,8% (2) – слабая. Индекс числа выбранных дискриптов составил (ИЧВД) – 1,60. Средняя оценка рангового индекса боли составила (РИБ) – 20,0.

Таблица 2. Анализ группы сравнения – группировка по формам альвеолита. Для оценки различий использовался непараметрический Н-критерий Краскалла-Уоллеса

Оценка болевого синдрома	Серозная форма альвеолита (N=19)	Гнойная форма альвеолита (N=11)	Хроническая форма альвеолита (N=5)	Н эмпирическое	P-level Уровень значимости
Индекс числа выбранных дискриптов (сенсорная шкала)	4	4,727272727	0,8	15,096	0,0005
Ранговый индекс боли (сенсорная шкала)	13,73684211	16	5,6	13,874	0,0010
Индекс числа выбранных дискриптов (аффективная шкала)	1,105263158	1,181818182	0	21,475	0,0000
Ранговый индекс боли (аффективная шкала)	15,21052632	16,36363636	0	18,434	0,0001
Индекс числа выбранных дискриптов (эвалюативная шкала)	3,315789474	3,818181818	1,6	17,421	0,0002
Ранговый индекс боли (эвалюативная шкала)	20	20	20	Нет различий	
Индекс числа выбранных дискриптов (общее)	8,421052632	9,727272727	2,4	15,713	0,0004
Ранговый индекс боли (общее)	48,94736842	52,36363636	25,6	14,333	0,0008

С целью объективной оценки болевого синдрома в динамике пациентам предлагалось отметить интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале. В первое посещение пациенты основной группы характеризовали боль как сильную – 37,1% (26), слабую – 5,7% (4), умеренную – 4,3% (3), невыносимую – 2,9% (2). Большинство пациентов группы сравнения описывали интенсивность боли, как сильную – 38,6% (27), слабую – 7,1% (5), умеренную – 4,3% (3), невыносимую – 4,3% (3), боль отсутствовала – 1,4% (1). Прием анальгетиков в первое посещение в основной группе составил 60%, в группе сравнения – 62,9%.

Исходя из полученных данных (табл. 1-3), мы можем говорить, что болевой синдром играет важную роль при оценке общего и психического состояния пациента при альвеолите челюстей и оказывает значительное воздействие на качество жизни пациента. Такие характеристики болевого синдрома совпадают с данными литературы, в которых подтверждается значительный жалобы на боль при альвеолите [1, 2, 6].

Так при острых формах альвеолита больные описывают боль в большинстве случаев как сильную и сильнейшую, что характеризует количественную характеристику боли. Кроме того при оценке сенсорной, аффективной и эвалюативной шкал опросника МАК-Гилла наибольшие значения боль достигает при острой гнойной форме альвеолита, ИЧВД основной группе составляет – 7,0; РИБ – 46,7. В группе сравнения ИЧВД – 9,7; РИБ – 52,4 (при  $p < 0,05$ ). При серозной форме альвеолита интенсивность болевого синдрома несколько ниже и составляет в основной группе ИЧВД – 7,5; РИБ – 45,2.

Таблица 3. Анализ интенсивности болевого синдрома в первое посещение

Наименование переменной	Mx в группе с серозной формой альвеолита (N=23)		Mx в группе с гнойной формой альвеолита (N=9)		Mx в группе с гипертрофической формой альвеолита (N=3)		N эмпирическое		p-level уровень значимости	
	Основная группа (N=23)	Контрольная группа (N=19)	Основная группа (N=9)	Контрольная группа (N=11)	Основная группа (N=3)	Контрольная группа (N=5)	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
Визуально-аналоговая шкала (ВАШ)	7,478	7,736	7,333	8,091	3,333	4,000	9,165	16,047	0,0102	0,0003

Таблица 4. Характеристика болевого синдрома в основной и контрольной группах

	Наименование переменной Mx в основной группе	Mx в контрольной группе			U эмпирическое			p-level уровень значимости					
		Первое посещение	Второе посещение	Третье посещение	Первое посещение	Второе посещение	Третье посещение	Первое посещение	Второе посещение	Третье посещение			
		Форма альвеолита	Форма альвеолита	Форма альвеолита	серозная форма альвеолита	гнойная форма альвеолита	остеомиелит лунки	серозная форма альвеолита	гнойная форма альвеолита	остеомиелит лунки	серозная форма альвеолита	гнойная форма альвеолита	остеомиелит лунки
		серозная форма альвеолита (N=23)	серозная форма альвеолита (N=23)	серозная форма альвеолита (N=23)	серозная форма альвеолита	серозная форма альвеолита	серозная форма альвеолита	серозная форма альвеолита	серозная форма альвеолита	серозная форма альвеолита	серозная форма альвеолита	серозная форма альвеолита	серозная форма альвеолита
		гнойная форма альвеолита (N=9)	гнойная форма альвеолита (N=9)	гнойная форма альвеолита (N=9)	гнойная форма альвеолита	гнойная форма альвеолита	гнойная форма альвеолита	гнойная форма альвеолита	гнойная форма альвеолита	гнойная форма альвеолита	гнойная форма альвеолита	гнойная форма альвеолита	гнойная форма альвеолита
		остеомиелит лунки (N=3)	остеомиелит лунки (N=3)	остеомиелит лунки (N=3)	остеомиелит лунки (N=5)	остеомиелит лунки (N=5)	остеомиелит лунки	остеомиелит лунки	остеомиелит лунки	остеомиелит лунки	остеомиелит лунки	остеомиелит лунки	остеомиелит лунки
		серозная форма альвеолита (N=19)	серозная форма альвеолита (N=19)	серозная форма альвеолита (N=19)	серозная форма альвеолита	серозная форма альвеолита	серозная форма альвеолита	серозная форма альвеолита	серозная форма альвеолита	серозная форма альвеолита	серозная форма альвеолита	серозная форма альвеолита	серозная форма альвеолита
		гнойная форма альвеолита (N=11)	гнойная форма альвеолита (N=11)	гнойная форма альвеолита (N=11)	гнойная форма альвеолита	гнойная форма альвеолита	гнойная форма альвеолита	гнойная форма альвеолита	гнойная форма альвеолита	гнойная форма альвеолита	гнойная форма альвеолита	гнойная форма альвеолита	гнойная форма альвеолита
		остеомиелит лунки (N=5)	остеомиелит лунки (N=5)	остеомиелит лунки (N=5)	остеомиелит лунки (N=5)	остеомиелит лунки (N=5)	остеомиелит лунки	остеомиелит лунки	остеомиелит лунки	остеомиелит лунки	остеомиелит лунки	остеомиелит лунки	остеомиелит лунки
ВАШ		7,478	7,333	3,333	7,736	8,091	4	175,000	24,000	5,000	0,277198	0,057520	0,550985
		1,913	2,555	0,333	5,105	6,182	2,4	8,500	0,0000	1,000	0,000197	0,073639	0,073639
		0,173	0,111	0	2,421	3,819	0,4	27,500	0,000	4,500	0,00000	0,000197	0,456057

Примечание: ВАШ – визуально-аналоговая шкала

В группе сравнения ИЧВД – 8,4; РИБ – 48, (при  $p < 0,05$ ). Высокие характеристики болевого синдрома, отмечаемые в нашем исследовании при острых формах альвеолита, объясняются высокими показателями воспаления в лунке [1, 4, 7]. При хронической форме альвеолита как в основной, так и в группе сравнения интенсивность болевого синдрома незначительна, и большинством опрошенных пациентов описывается как незначительный дискомфорт, при этом ИЧВД основной группе составляет – 2,0; РИБ–29,0. В группе сравнения ИЧВД – 2,4; РИБ – 25,6 (при  $p < 0,05$ ).

При анализе болевого синдрома во второе посещение мы отмечали значительное снижение интенсивности боли у пациентов основной группы с серозной формой альвеолита в 25,7% (18) отметили отсутствие боли, в 7,1% (5) характеризовали боль как слабую. Пациенты с гнойной формой альвеолита в 8,6% (6) предъявляли жалобы на слабую боль, в 4,3% (3) жалобы отсутствовали. Больные с гипертрофической формой альвеолита жалоб на боль не предъявляли. Причем значения интенсивности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале снизились до средних значений 1,9 – при серозной форме альвеолита, 2,55 – при гнойной форме альвеолита, 0,33 – при гипертрофической форме альвеолита при  $p < 0,05$ .

Однако большинство пациентов контрольной группы с серозной формой отмечали боль как умеренную в 18,6%, 8,6% – как, слабую. Пациенты с гнойной формой альвеолита в 11,4% (8) предъявляли жалобы на слабую боль, в 4,3% (3) – на сильную. Больные с гипертрофической формой альвеолита жалоб на боль не предъявляли – 2,9% (2), 1,5% (1) – отмечали незначительные болевые ощущения. Средние количественные значения болевого синдрома у больных с серозной формой составили – 5,1, с гнойной – 6,18, с хронической – 2,4 при  $p < 0,05$ .

Третье посещение (6-7 сут. лечения). Жалобы на боль отсутствовали у всех пациентов основной группы. При оценке интенсивности боли средние значения при серозной форме альвеолита составили 0,17, при гнойной форме – 0,11, при хронической форме боль отсутствовала при  $p > 0,05$ .

Интенсивность болевого синдрома у пациентов контрольной группы при серозной форме альвеолита снизилась – 4,3% (3) отмечали умеренные болевые ощущения, 7,1% (5) – слабые. В 15,7% (11) – боль отсутствовала. При гнойной форме альвеолита – 11,5% (8) – отмечали боль как слабую, 2,89% (2) – умеренную. 1,5% (1) – жалобы отсутствовали. При остеомиелите лунки пациенты не предъявляли жалоб на боль. В данной группе статистически значимые различия не обнаружены, что может быть связано с количеством испытуемых в сравниваемых группах. Среднее значение интенсивности болевого синдрома при серозной форме составило – 2,42, при гнойной – 3,82, при гипертрофической – 0,4 при  $p < 0,05$ . На 8-9 сут. лечения больные контрольной группы жалоб не предъявляли. Пациентам основной группы четвертое посещение не понадобилось.

## Заключение

При проведении анализа и сравнения интенсивности болевого синдрома в первое, второе, третье посещения у пациентов основной группы после проведенного лечения с применением курсов низковольтного лазера и лекарственного средства на основе антибиотика «Грамицидин С» отмечалась положительная динамика в виде снижения интенсивности боли в 3,65 раза во второе посещение, 13,6 раз в третьем. Во второе посещение большинство пациентов отметили отсутствие болевого синдрома – 68,6%, 31,4 – оценили боль как слабую. В третье посещение болевой синдром отсутствовал в 100%. Что говорит о высокой эффективности выбранного способа лечения при купировании болевого синдрома. Необходимо особо отметить авторскую методику лечения альвеолита: в результате проведенного комбинированного лечения у пациентов происходит купирование болевого синдрома в первые сутки лечения за счет местного действия лекарственного средства на основе антибиотика Грамицидин С, в дальнейшем за счет накопительного анальгезирующего действия низковольтного лазера.

## Литература (references)

1. Беланов Г.Н. Комплексное лечение больных альвеолитами с использованием биогенных материалов с антимикробным эффектом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Самара, 2009. – 24 с. [Belanov G.N. *Kompleksnoe lechenie bol'nyh al'veolitami s ispol'zovaniem biogennykh materialov santimikrobnym jeffektom*

- (*kand. dis.*). Complex treatment of patients with alveolitis with the use of biogenic materials with antimicrobial effect (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Samara, 2009.– 24 p. (in Russian)]
2. Бернадский Ю.И. Основы челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. –М.: Медицинская литература, 2000. – 236 с. [Bernardskij Ju.I. *Osnovy cheljjustno-licevoj hirurgii i hirurgicheskoj stomatologii*. Basics of maxillofacial surgery and surgical dentistry. – Moscow: Medical literature, 2000. – 236 p. (in Russian)]
  3. Данилов А.Б. Биопсихосоциальная модель и хроническая боль // Российский журнал боли. – 2010. – №1(26). – С. 3-7. [Danilov A.B. *Rossijskij zhurnal boli*. Russian journal of pain. – 2010. – N1(26). – P. 3-7. (in Russian)]
  4. Жудро А.А. Острая боль в хирургической практике и её количественная оценка // Медицинские новости. – 2007. – № 7.– С. 12-18. [Zhudro A.A. *Medicinskie novosti*. Medical news. – 2007. – N7. – P. 12-18. (in Russian)]
  5. Breivik H., Borchgrevink P.C., Allen S.M. et al. Assessment of pain // British Journal of Anaesthesia – 2008. – V.101, N1. – P. 17-24.
  6. Mamoun J. Dry Socket Etiology, Diagnosis, and Clinical Treatment Techniques // Journal of The Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons – 2018. – V.44, N2. – P. 52-58.
  7. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods // Pain. – 1975. – V.1, N3. – P. 277-299.
  8. Vickers E.R., Cousins M.J., Woodhouse A. Pain description and severity of chronic orofacial pain conditions // Australian. Dental Journal – 1998. – V.43, N6. – P. 403-409.

### Информация об авторах

*Богатов Виктор Васильевич* – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: info@tvigma.ru

*Кулаева Екатерина Сергеевна* – аспирант кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kulaeva.doc@gmail.com

## ОБЗОРЫ

УДК 612.342.4:616.37-002.2-02

**РОЛЬ БЕЛКОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ФОРМИРОВАНИИ КАМНЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ**

© **Можейко Л.А.**

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

*Резюме*

**Цель.** Представить данные о роли белков поджелудочной железы в формировании камней при хроническом панкреатите.

**Методика.** Анализ современных научных сведений отечественных и зарубежных авторов по данной тематике.

**Результаты.** Установлено, что в формировании камней в протоках поджелудочной железы могут принимать участие такие белки как трипсин, лактоферрин, GP2, литостатин. Показано, что на ранних стадиях развития хронического панкреатита их концентрация в поджелудочном соке возрастает. Этому способствует гиперсекреция белков, а также дегидратация и повышение кислотности панкреатического секрета, вызванные дисфункцией трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR).

**Заключение.** При хроническом панкреатите гиперконцентрация белков в поджелудочном соке в сочетании с недостаточным его оттоком создают условия для преципитации и формирования камней. Механизмы, как и белковые компоненты, вовлекаемые в процесс камнеобразования, многофакторны.

*Ключевые слова:* поджелудочная железа, хронический панкреатит, трипсин, лактоферрин, литостатин

**ROLE OF PROTEINS OF THE PANCREAS IN THE FORMATION OF STONES IN CHRONIC PANCREATITIS**

**Mozheiko L.A.**

*Grodno State Medical University, 80, Gor'kogo St., 230009, Grodno, Republic of Belarus*

*Abstract*

**Objective.** To present data on the role of pancreatic proteins in the formation of stones in chronic pancreatitis.

**Methods.** Analysis of modern scientific information of domestic and foreign authors on this subject.

**Results.** It was established that proteins such as trypsin, lactoferrin, GP2, lithostatin can take part in the formation of stones in the pancreatic ducts. It is shown that in the early stages of the development of chronic pancreatitis, their concentration in the pancreatic juice increases. This is facilitated by hypersecretion of proteins, as well as dehydration and increased acidity of pancreatic secretion caused by dysfunction of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR).

**Conclusion.** In chronic pancreatitis, hyperconcentration of proteins in pancreatic juice, combined with its insufficient outflow, create conditions for precipitation and the formation of stones. Mechanisms, as well as protein components involved in the process of stone formation, are multifactorial.

*Key words:* pancreas, chronic pancreatitis, trypsin, lactoferrin, lithostatin

## Введение

Хронический панкреатит – тяжелое воспалительное заболевание поджелудочной железы, при котором секреторная паренхима органа замещается фиброзной тканью. Патогенез хронического панкреатита включает множественные механизмы, принимающие участие в развитии воспаления и фиброза [1, 4, 9]. Часто в процессе развития заболевания отмечается образование белковых пробок (бляшек) и камней [5, 8, 13]. Их появление считается важным диагностическим признаком хронического панкреатита [12]. Постулируется, что дуктальная обструкция формирующимися пробками может быть одним из ранних звеньев патогенеза, способствующим инициации и прогрессированию заболевания [23]. Благодаря научному прогрессу в генетической, клеточной и молекулярной патофизиологии достигнуты определенные успехи в понимании патогенеза хронического панкреатита, однако механизмы образования пробок и камней в протоках поджелудочной железы остаются полностью нераскрытыми и продолжают изучаться [6, 7, 30].

Документированные сведения о формировании мукопротеиновых пробок в небольших панкреатических протоках у пациентов с хроническим панкреатитом появились в 1960-1970 гг. [34, 35]. Утверждалось, что пробки предшествовали паренхиматозным изменениям поджелудочной железы. На основании данных клинических наблюдений и ряда экспериментальных исследований была предложена гипотеза о значительной роли панкреатолитиаза в патогенезе хронического панкреатита, которая легла в основу теории малых протоков или интрадуктального литиаза [36]. Согласно этой теории обструкция протоков связывалась в основном с преципитацией белка во вставочных и внутريدольковых протоках железы, что приводило к затруднению оттока секрета формирующимися пробками с последующей кальцификацией и изменениями паренхимы органа. Дальнейшие исследования позволили детальнее изучить механизмы образования пробок и камней и роль таких токсических факторов, как этанол, создающих условия для преципитации белка [27, 30].

Цель обзора – проанализировать современные научные сведения о роли белков поджелудочной железы в формировании пробок и камней при хроническом панкреатите.

## Механизмы увеличения концентрации белка в поджелудочном соке при хроническом панкреатите

Изучение и диагностика хронического панкреатита на ранней стадии развития заболевания у человека довольно сложны вследствие недостаточности функциональных тестов, трудности проведения биопсии и оценки морфологических изменений. Основные данные были получены после разработки экспериментальных моделей хронического панкреатита у животных. Результаты исследований показали, что при хроническом панкреатите концентрация белков в секрете поджелудочной железы увеличивается вместе с уменьшением его объема и концентрации бикарбонатов [21]. Как известно, первичный секрет ацинусов поджелудочной железы, содержащий преимущественно пищеварительные ферменты, значительно изменяет свой состав, продвигаясь по дуктальной системе. Протоковый эпителий является основным продуцентом воды, электролитов, муцинов, пептидов с антипротеазными свойствами и некоторых других субстанций для обеспечения интрадуктального гомеостаза и условий транспорта по протокам железы [2, 10]. Бикарбонаты поджелудочного сока поддерживают его буферные свойства и нейтрализуют кислое содержимое желудка при поступлении в кишечник до значений pH, необходимых для активной работы пищеварительных ферментов [3]. Анионы  $\text{HCO}_3^-$  секретируются в просвет внутريدольковых протоков поджелудочной железы, замещая в секрете анионы  $\text{Cl}^-$  [37]. Решающее значение в механизме переноса анионов  $\text{HCO}_3^-$  и  $\text{Cl}^-$  через апикальную мембрану дуктулоцитов играет координированная функция транспортных белков: регулятора анионных каналов – CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) и обменника – SLC26 (Solute Carrier Family26) [24, 31]. При физиологической стимуляции секретинном увеличению уровня цАМФ через белковую киназу (PKA путь) активирует CFTR хлорный канал и транспорт анионов  $\text{Cl}^-$  в просвет панкреатических протоков. В результате выделения  $\text{Cl}^-$  активируется  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  обмен, и анионы  $\text{HCO}_3^-$  секретируются протоковыми клетками в обмен на анионы  $\text{Cl}^-$  с помощью SLC26 транспортных белков. Когда концентрация анионов  $\text{Cl}^-$  в секрете падает ниже физиологического уровня, транспорт анионов избирательно изменяется, увеличивая секрецию  $\text{HCO}_3^-$  через CFTR хлорный канал [22, 26]. Вода транспортируется от базальной к люминальной поверхности протоковых клеток парацеллюлярным путем, под воздействием осмотического градиента вслед за транспортом ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{HCO}_3^-$ , и трансцеллюлярным путем (через аквапориновые каналы). В результате этого комплексного процесса происходит защелачивание и гидратация первичного секрета панкреатических экзокринных желез.

В экспериментах *in vivo* и *in vitro* установлено, что при хроническом алкогольном панкреатите секреция воды и  $\text{HCO}_3^-$  уменьшается [19, 27]. Предполагается, что в этом решающую роль может



сыграть нарушение CFTR. Показано уменьшение экспрессии CFTR и мРНК в апикальной мембране панкреатических протоковых клеток экспериментальных животных, которое подтверждается аналогичными данными, полученными в срезах панкреатической ткани пациентов, страдавших алкогольным, обструктивным и идиопатическим хроническим панкреатитом [21]. Угнетение секреции жидкости и  $\text{HCO}_3^-$  способствует увеличению концентрации белка в поджелудочном соке и предрасполагает к его преципитации. Увеличение концентрации белков связывается не только с недостаточной гидратацией, но и гиперсекрецией белка, обнаруживаемой на ранней стадии развития хронического панкреатита [11]. Предполагается несколько возможных механизмов этого процесса [17]. Первый – усиление гормональной стимуляции. Установлено, что прием этанола в течение длительного времени повышает образование интестинального гормона холецистокинина-панкреозимина, который стимулирует эндокринную секрецию белков поджелудочной железы [28]. Однако у пациентов с хроническим панкреатитом довольно высокая вариабельность уровня холецистокинина в плазме крови. Согласно второму механизму злоупотребление этанолом повышает проницаемость мембран для ферментов вследствие оксидативного стресса и образования свободных радикальных продуктов, нарушающих синтез фосфолипидов мембран ацинарных клеток, а также стимулирования связи ацетата с жирными кислотами [38]. Еще один возможный механизм гиперсекреции белка – нарушение баланса между протеазами и их ингибиторами в зимогенных гранулах. В физиологических условиях они секреторируются ацинарными клетками в равных количествах. У пациентов с хроническим алкогольным панкреатитом выявлены наиболее значительные изменения активности ингибитора трипсина, которая снижается по отношению к трипсиногену в три раза, что предрасполагает к преждевременной активации этого фермента [20]. Этому способствует также ацидификация интралюминального pH, развивающаяся в результате недостаточной секреции воды и бикарбонатов, вызванной дисфункцией кодонов CFTR при токсическом воздействии алкоголя [27]. Увеличение концентрации белка в панкреатическом соке выявлено как у пациентов с хроническим алкогольным панкреатитом, так и у животных с моделированным хроническим панкреатитом [11]. Уже на ранней стадии заболевания отмечается избыточное количество общего белка и таких ферментных и неферментных белков в их составе как трипсин, лактоферрин, GP-2, литостатин [17, 18, 23]. Анализ белковых компонентов поджелудочного сока важен для механизма формирования камней, так как преципитированные белки обнаруживаются в дальнейшем в составе камней панкреатических протоков.

### **Роль трипсина, лактоферрина, GP-2 и литостатина в формировании пробок и камней при хроническом панкреатите**

В серии работ С.Х. Jip и соавт. при исследовании трипсина, лактоферрина, литостатина в панкреатических камнях у пациентов с хроническим панкреатитом с помощью методов сканирующей электронной микроскопии и иммуногистохимического окрашивания выявили большую вариабельность их количества от общего содержания белка [17, 18]. Это свидетельствует, что механизмы и белковые компоненты, вовлекаемые в формирование камней, многофакторны. В 85% случаев в камнях преобладала иммунореактивность трипсина [17]. Так как плотность распределения частиц золота, отражающих распределение трипсина (трипсиногена), в центре конкрементов больше, чем на периферии, предполагается, что вовлечение трипсиногена на начальном этапе формирования камней более интенсивно, чем на последующих этапах их роста.

В 39% случаев в панкреатических камнях определялась иммунореактивность лактоферрина, которая была высокой и преобладала в 23% случаев. Лактоферрин – железосвязывающий гликопротеин. Впервые был выделен из коровьего молока, вследствие чего и получил свое название. Лактоферрин синтезируется эпителиальными клетками и в настоящее время найден в секретах практически всех экзокринных желез, в том числе в панкреатическом соке. Известны такие его функции как участие в транспорте и обмене железа, иммунорегуляции, детоксикации, бактерицидном и бактериостатическом действии, стимуляции клеточной пролиферации. По мнению ряда исследователей он является высокочувствительным маркером любого воспалительного процесса [17, 18]. При физиологических условиях лактоферрин в панкреатическом секрете определяется в низкой концентрации. Анализ панкреатического сока при хроническом алкогольном панкреатите свидетельствует о значительном увеличении лактоферрина [2, 18]. С одной стороны, гиперсекреция лактоферрина может рассматриваться как компенсаторная реакция натурального продукта на оксидативный стресс, оказывающий повреждающий эффект при воспалении поджелудочной железы [8]. В экспериментах установлено, что под влиянием этанола свободные радикалы формируются на ранней стадии хронического воспаления еще до развития самой патологии паренхимы [38]. С другой стороны, замечена его способность потенцировать агрегацию макромолекул ацидофильных белков, в частности альбуминов, благодаря которой лактоферрин может запускать формирование белковых сгустков

[8]. Белковые пробки в последующем поддерживают воспаление железы через обструкцию дуктальной системы.

Установлено, что еще один гликопротеин – GP-2 (гликопротеин 2 типа), может быть вовлечен в патогенез образования интрадуктальных пробок. GP-2 количественно преобладающий белок мембран зимогенных гранул ацинарных клеток [33]. Через апикальную поверхность ацинарных клеток он попадает в протоки поджелудочной железы в относительно высокой концентрации и является нормальным компонентом поджелудочного сока. В просвете кишечника GP-2 выполняет антибактериальную функцию [39]. Кроме того, он обладает антиапоптотическим и пролиферативным действием на энтероциты. Показано, что в условиях низких значений pH (<7,0) GP-2 способен агрегировать. Предполагается, что уменьшение pH ниже 7,0 при хроническом панкреатите создает возможность для агрегирования и формирования GP-2-содержащих интрадуктальных пробок. При анализе эндоскопически полученного материала пробок у пациентов с хроническим панкреатитом подтвердилось значительное содержание GP-2 [16]. Указывая на стержневую роль белка в образовании пробок, авторы, однако, подчеркивают, что одного подкисления поджелудочного сока недостаточно для процессов преципитации. Окончательный механизм, при котором происходит агрегация GP-2, не установлен.

В последнее десятилетие больше всего дискуссий о роли белков в формировании камней и патогенезе хронического панкреатита вызывает белок поджелудочной железы литостатин [6, 7]. История его начинается с конца 80-х годов прошлого века, когда из панкреатических камней больных алкогольным кальцифицирующим панкреатитом был впервые выделен белок, получивший название «белок панкреатических камней» (pancreatic stone protein – PSP). Через несколько лет такой же белок обнаружили в составе панкреатического сока человека и животных и из-за его способности образовывать фибриллы назвали панкреатическим фибриллообразующим белком (pancreatic thread protein. При изучении свойств этого белка выяснилось, что кроме фибриллообразующей изоформы (S1) имеется четыре других изоформы (S2-5), которые показали угнетающую способность в отношении роста кристаллов кальция, тем самым предотвращая возможность образования камней, из-за чего белок получил современное название литостатин [36]. Литостатин составляет 5–10% общего протеома панкреатического секрета [14]. Он не является пищеварительным ферментом и представляет собой гликопротеин. В физиологических условиях литостатин стабилизирует кальций в водорастворимом состоянии [25]. При хроническом алкогольном панкреатите установлено заметное снижение концентрации литостатина в поджелудочном соке [29]. Учитывая характерную гиперсекрецию кальция, было сделано предположение, что при дефиците литостатина создаются условия для выпадения кальция в осадок, кальцификации пробок и образования мелких камней – микролитов [36]. Оно легло в основу литостатиновой теории патогенеза хронического панкреатита, в которой роль литостатина *in vivo* связывалась с ингибированием нуклеации, агрегации и образования кристаллов солей кальция в протоках поджелудочной железы. Дальнейшие исследования выявили некоторые спорные и противоречивые факты, касающиеся как гипотетической функции литостатина, так и возможного патогенетического значения белка в развитии хронического панкреатита [13, 32]. Несмотря на углубленные физико-химические исследования [15] и математическое моделирование потенциального ингибирующего воздействия литостатина на образование кальцификатов, роль его в этом процессе остается дискуссионной [6, 7].

Анализ двух основных гипотез механизма ингибирующего действия литостатина – кальций-связывающей и адсорбционной, показал, что ряд интересных факторов, обнаруженных в дополнительных исследованиях, не укладываются в общую закономерность этих гипотез. Подчеркивается, что экспериментальные модели, предложенные для подтверждения основных гипотез, способны скорее трактовать потенциальные эффекты литостатина в отношении ингибирования кристаллизации солей кальция, не представляя убедительных доказательств реальности данных схем [15, 32]. Ряд исследований, проведенных в последнее время, позволяет обосновать еще одну, альтернативную, теорию камнеобразования. Установлено, что панкреатический литостатин может обладать разнонаправленным действием в отношении кристаллизации солей кальция, поэтому обоснованно получил название «двуликий Янус» [7]. При добавлении трипсина к секрету поджелудочной железы отмечается способность литостатина превращаться из растворимых изоформ S2-5 в нерастворимую, фибриллярную изоформу S1. Так как трипсин обнаруживается в составе панкреатических камней, допускается, что при внутрипротоковой активации трипсиногена при хроническом панкреатите растворимые изоформы литостатина S2-5 могут трансформироваться в нерастворимую S1 форму с последующим осаждением в конкременте. Электронная микроскопия панкреатических камней с применением методики иммунного окрашивания показала, что трипсиноген располагается более плотно в центре конкремента, а частицы золота, указывающие на наличие литостатина, распределены равномерно от центра к периферии, свидетельствуя, что он постоянно вовлекается в процесс

образования конкремента [17]. Иммунореактивность литостатина обнаружена в 100% случаев исследуемых камней, однако содержание его широко варьирует, составляя от общего протеома 0,01-41,9%. Несмотря на то, что связь динамики содержания литостатина и развития кальцифицирующего панкреатита очевидна, основные механизмы продолжают уточняться. Учитывая, что при хроническом панкреатите происходит локальная активация пищеварительных зимогенов и протеазы могут способствовать преобразованию литостатина в нерастворимую форму и преципитации протеино-кальциевых агрегатов [25], последняя гипотеза камнеобразования представляется более обоснованной [6].

## Заключение

Таким образом, анализ научных сведений, полученных при изучении белков панкреатического секрета, показал, что в преципитации и образовании пробок (камней) поджелудочной железы принимают участие такие ферментные и неферментные белки как трипсин, лактоферрин, GP2, литостатин. Концентрация их на ранней стадии развития хронического алкогольного панкреатита увеличивается, что связывается как с гиперсекрецией белков, так и дегидратацией и ацидификацией панкреатического секрета, вызванных дисфункцией CFTR при токсическом влиянии алкоголя. Выявлена большая вариабельность содержания этих белков в панкреатических камнях, и пока трудно заключить, какие из них более важны для преципитации и формирования камней. Вероятно механизмы, как и белковые компоненты, вовлекаемые в процесс камнеобразования, могут быть различны. Раскрытие этих механизмов будет способствовать диагностике и терапии хронических панкреатитов.

## Литература (references)

1. Воробей А.В. Взаимосвязь фиброза и гипоксии поджелудочной железы в патогенезе хронического панкреатита // Украинский журнал хирургии. – 2017. – Т.33, № 2. – С. 10-20. [Vorobei A.V. *Ukrainskii zhurnal khirurgii*. Ukrainian Journal of Surgery. – 2017. – V.2, N33. – P. 10-20. (in Ukrainian)]
2. Губергриц Н.Б. Возможности лабораторной диагностики поджелудочной железы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2008. – №7. – С. 93-101. [Gubergrits N.B. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. Experimental and clinical gastroenterology. – 2008. – N7. – P. 93-101. (in Russian)]
3. Зубков О.Б. Роль изменения секреции бикарбонатов в развитии кальциноза при хроническом панкреатите // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии – 2002. – №5. – С.71-75. [Zubkov O.B. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. – 2002. – N5. – P. 71-75. (in Russian)]
4. Литовский И.А., Гордиенко А.В. Панкреатиты (вопросы патогенеза, диагностики, лечения) – СПб: СпецЛит, 2015. – 231 с. [Litovskij I.A., Gordienko A.V. *Pankreatity (voprosy patogeneza, diagnostiki, lecheniya)*. Pancreatitis (questions of pathogenesis, diagnostic, therapy). – Saint-Petersburg: Speclit, 2015. – 231 p. (in Russian)]
5. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Теории и гипотезы патогенеза хронического панкреатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – №2. – С. 18-26. [Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology. – 2005. – N2. – P. 18-26. (in Russian)]
6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Литостатин: современный взгляд на биологическую роль и патогенез хронического панкреатита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2006. – Т.16, №2. – С. 4-10. [Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. – 2006. – V.16, N2. – P. 4-10. (in Russian)]
7. Мартусевич А.К., Симонова Ж.Г., Камакин Н.Ф. Панкреатические лектины: «двуликий янус» поджелудочной железы // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т.18, №1. – С.12-16. [Martusevich A.K., Simonova Zh.G., Kamakin NF. *Vestnik novyih meditsinskih tehnologiy*. Bulletin of new medical technologies. – 2011. – V.18, N1. – P. 12-16. (in Russian)]
8. Радионов И.А. Современные представления об этиологии и патогенезе первичного хронического панкреатита // Медицина в Кузбассе. – 2005. – №1. – С. 3-9. [Radionov I.A. *Sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogeneze pervichnogo hronicheskogo pankreatita*. Medicine in Kuzbass. – 2005. – N1. – P. 3-9. (in Russian)]

9. Ревтович М.Ю., Леонович С.И. Хронический панкреатит: некоторые аспекты проблемы // Медицинский журнал. – 2006. – №4. – С. 14-16. [Revtoovich M.Yu., Leonovich S.I. *Meditsinskiy zhurnal*. Medical journal. – 2006. – N4. – P. 14-16. (in Russian)]
10. Тонкина О.Н. Роль изменений протокового эпителия в морфогенезе хронического калькулёзного панкреатита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – №5. – С. 78-79. [Tonkina O.N. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. – 2003. – N5. – P. 78-79. (in Russian)]
11. Яковенко А.В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита // Клиническая медицина. – 2001. – №9. – С. 15-20. [Yakovenko A.V. *Klinicheskaja Medicina*. Clinical Medical. – 2001. – N9. – P. 15-20. (in Russian)]
12. Balazs A., Balla Z., Kui B. et al. Ductal mucus obstruction and reduced fluid secretion are early defects in chronic pancreatitis // *Frontiers in Physiology*. – 2018. – V.9. – P. 632-639.
13. Brock O, Nielsen L.M., Lelic D., Drewes A.M. Pathophysiology of chronic pancreatitis // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – V.19. – P. 7231-7240.
14. De Reggi M., Gharib B., Patard L. et al. Lithostathine, the presumed pancreatic stone inhibitor, does not interact specifically with calcium carbonate crystals // *Journal of Biological Chemistry*. – 1998. – V.273. – P. 4967-4971.
15. De Reggi M., Gharib B. Protein-X, Pancreatic Stone-, Pancreatic thread-, reg-protein, P19, lithostathine, and now what? Characterization, structural analysis and putative function(s) of the major non-enzymatic protein of pancreatic secretions // *Current Protein and Peptide Science*. – 2001. – V.2, N1. – P. 19-42.
16. Freedman S.D. New concepts in understanding the pathophysiology of chronic pancreatitis // *International Journal of Pancreatology*. – 1998. – V.24. – P. 1-8.
17. Jin C.X., Naruse S., Kitagawa M. et al. Pancreatic stone protein of pancreatic calculi in chronic calcified pancreatitis in man // *Journal of Pancreas*. – 2002. – V.3, N2. – P. 54-61.
18. Jin C.X., Hayakawa M., Kitagawa H. et al. Lactoferrin in chronic pancreatic // *Journal of Pancreas*. – 2009. – V.10, N3. – P. 237-241.
19. Judak L., Hegyi P., Rakonczay Z., et al. Ethanol and its non-oxidative metabolites profoundly inhibit CFTR function in pancreatic epithelial cells which is prevented by ATP supplementation // *Pflugers Archiv*. – 2014. – V.466, N3. – P. 549-562.
20. Kavutharapu S., Navalla B., Abbagani V. et al. Role of proteases and antiprotease in the etiology of chronic pancreatitis // *Saudi Journal of Gastroenterology*. – 2012. – V.18. – P. 364-368.
21. Ko S.B., Mizuno N., Yatabe Y., et al. Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis // *Gastroenterology*. – 2010. – V.138, N5. – P. 1988-1996.
22. Ko S.B., Zeng W., Dorwart M.R., et al. Gating of CFTR by the STAS domain of SLC26 transporters // *Nature Cell Biology*. – 2004. – V.6, N4. – P. 343-350.
23. Ko S.B.H., Azuma S., Yoshikawa T., et al. Molecular mechanisms of pancreatic stone formation in chronic pancreatitis // *Frontiers of Physiology*. – 2012. – V.3. – P. 415-418.
24. Kunzelmann K. CFTR: interacting with everything // *News in Physiological Sciences* – 2001. – V.16 – P. 167-170.
25. Lee B.I., Musiafi D., Cho W. et al. Characterization of calcium binding properties of lithostathine // *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. – 2003. – V.8. – N3. – P. 341-347.
26. Madácsy T., Pallagi P., Maleth J. Cystic Fibrosis of the Pancreas: The Role of CFTR Channel in the Regulation of Intracellular Ca<sup>2+</sup> Signaling and Mitochondrial Function in the Exocrine Pancreas // *Frontiers of Physiology*. – 2018. – V.9. – P. 1585-1593.
27. Maleth J., Balazs A., Pallagi P. et al. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis // *Gastroenterology*. – 2015. – V.148, N2. – P. 427-439.
28. Mössner J. Epidemiology of chronic pancreatitis // *Standards in pancreatic surgery* / eds.: H.G. Beger, M. Büchler, P. Malfertheiner. – Berlin, 1993. – P. 263-271.
29. Multigner L., Sarles H., Lombardo D., DeCaro A. Pancreatic stone protein. I. Implications in stone formation during the course of chronic pancreatitis // *Gastroenterology*. – 1985. – V.89. – P. 381.
30. Pallagi P., Hegyi P., Rakonczay Z. The Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Ductal Secretion: The Background for Clinicians // *Pancreas*. – 2015. – V.44, N8. – P. 1211-1233.
31. Park H.W., Nam J.H., Kim J.Y. et al. Dynamic regulation of CFTR bicarbonate permeability by [Cl<sup>-</sup>] and its role in pancreatic bicarbonate secretion // *Gastroenterology*. – 2010. – V.139, N2. – P. 620-631.
32. Patard L., Lallemand J.Y., Stoven V. An insight into the role of human pancreatic lithostathine // *Journal of Pancreas*. – 2003. – V.4, N2. – P. 92-103.
33. Roggenbuck D, Hausdorf G, Martinez-Gamboa L et al. Identification of GP-2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, as the autoantigen of pancreatic antibodies in Crohn's disease // *Gut*. – 2009. – V.58, N12. – P. 1620-1628.

34. Sarles H., Sarles J.C., Camatte R., et al. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis // *Gut*. – 1965. – V.6, N6. – P. 545-559.
35. Sarles H. Chronic calcifying pancreatitis–chronic alcoholic pancreatitis // *Gastroenterology*. – 1974. – V.66. – P. 604-616.
36. Sarles H., Bernard J.P. Lithostathine and pancreatic lithogenesis // *Gastroenterology*. – 1991. – V.4. – P. 130-134.
37. Shcheynikov N., Wang Y., Park M. et al. Coupling modes and stoichiometry of  $\text{Cl}/\text{HCO}_3^-$  exchange by *slc26a3* and *slc26a6* // *Journal of General Physiology* – 2006. – V.127, N5. – P. 511-524.
38. Witt H., Apte M.V., Keim V., Wilson J.S. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy // *Gastroenterology*. – 2007. – V.132 – P. 1157-73.
39. Yu S., Lowe A.W. The pancreatic zymogen granule membrane protein, GP-2, binds *Escherichia coli* Type 1 fimbriae // *BMC Gastroenterology*. – 2009. – V.9. – P. 58-62.

### **Информация об авторе**

*Можейко Лариса Андреевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: mozhhejko-hist@yandex.ru

УДК 616-006.52:618.1 (575.3)

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В ПРОФИЛАКТИКЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ В ГЛОБАЛЬНОМ МАСШТАБЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЕЕ ВНЕДРЕНИЮ В ТАДЖИКИСТАНЕ

© Мирзоев А.С.<sup>1</sup>, Назурдинов А.Б.<sup>2,3</sup>, Турсунов Р.А.<sup>4,5</sup>, Азизов З.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан, Таджикистан, 734025, Душанбе, пр. И. Сомони, 59

<sup>2</sup>Республиканский центр иммунопрофилактики, Таджикистан, 734025, Душанбе, ул. Шероз, 8

<sup>3</sup>Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино, Таджикистан, 734025, Душанбе, пр. Рудаки, 139

<sup>4</sup>Таджикский НИИ профилактической медицины, Таджикистан 734025, Душанбе, ул. Шевченко, 61

<sup>5</sup>Таджикский национальный университет, Таджикистан, 734025, Душанбе, пр. Рудаки, 17

### Резюме

**Цель.** Изучить мировой опыт внедрения вакцины против вируса папилломы человека (ВПЧ), эффективность его применения в профилактике рака шейки матки и определить приемлемости его внедрения в условиях Таджикистана.

**Методика.** В статье использованы доступные материалы Европейского регионального бюро (ЕРБ) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ВПЧ, Регионального учебного семинара ВОЗ по укреплению системы принятия решений в области иммунизации на основе фактических данных (Копенгаген, Дания 14-17 мая 2018 г.), а также обзор опубликованных статей по эффективности профилактики ВПЧ, эпидемиологической ситуации ВПЧ и опыт внедрения вакцины против ВПЧ.

**Результаты.** В статье представлено общая характеристика ВПЧ и его влияние на развитие рака шейки матки. Отражено перечень заболеваний, причинами которых являются разные типы ВПЧ. Используя материалы ЕРБ ВОЗ по вопросам Глобальной вакцинации и вопросы профилактики рака шейки матки, установлено, что рак шейки матки является четвертым, наиболее часто встречающимся видом рака у женщин в мире. В 2018 г. было зарегистрировано 570 000 новых случаев заболевания, и этот вид рака является причиной 7,5% всех случаев смерти женщин от рака. По оценкам ВОЗ, более чем из 230 000 ежегодных случаев смерти от рака шейки матки 85% происходят в наименее развитых странах. Заболевание раком шейки матки можно предотвратить путем внедрения вакцины ВПЧ так, как особую опасность для здоровья женщин представляют две наиболее онкогенные типы ВПЧ – 16 и 18, на долю которых приходится 70% раковых заболеваний шейки матки. В 2006 г. впервые была одобрена первая вакцина против ВПЧ. В настоящее время более 70 стран включили эту вакцину в Национальный календарь профилактических прививок. При этом подчеркивается, что предпочтительнее проводить вакцинацию до первого сексуального контакта.

**Заключение.** На современном этапе развития человечества, рак шейки матки, по-прежнему, представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения. Поэтому внедрение вакцины против папилломы человека существенно влияет на эпидемиологическую ситуацию развития рака шейки матки у женщин репродуктивного возраста. Исходя из полученных данных, следует рекомендовать Национальной технической консультативной группе по вопросам иммунизации более глубоко изучить вопрос внедрения вакцины ВПЧ в Национальный календарь иммунизации Республики Таджикистан.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, вирус папилломы человека, вакцина ВПЧ, женщин репродуктивного возраста

## EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS INFLUENCE OF THE HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINE IN PREVENTION OF CERVICAL CANCER AND RECOMMENDATIONS FOR ITS INTRODUCTION IN TAJIKISTAN

Mirzoev A.S.<sup>1</sup>, Nazuridinov A.B.<sup>2,3</sup>, Tursunov R.A.<sup>4,5</sup>, Azizov Z.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Postgraduate Education in the Healthcare of the Republic of Tajikistan, 159, I. Somoni Av., 734025, Dushanbe, Tajikistan

<sup>2</sup>Republican Center for Immunoprophylaxis, 8, Sheroz St., 734025, Dushanbe, Tajikistan

<sup>3</sup>Avicenna Tajik State Medical University, 139, Rudaki Av., 734025, Dushanbe, Tajikistan

<sup>4</sup>Tajik Scientific Research Institute of Preventive Medicine, 61, Shevchenko St., 734025, Dushanbe, Tajikistan

<sup>5</sup>Tajik National University, 17, Rudaki Av., 734025, Dushanbe, Tajikistan

### Abstract

**Objective.** To study the world experience of introducing a vaccine against human papillomavirus (HPV), the effectiveness of its use in preventing cervical cancer and determine the acceptability of its introduction in the conditions of Tajikistan.

**Methods.** The study used available materials from the World Health Organization (WHO) European Regional Office (EURO) on HPV, the WHO Regional Training Seminar on Strengthening Evidence-based Immunization Decision Making System (Copenhagen, Denmark from 14 to 17 May 2018) and a review of published articles on the effectiveness of HPV prophylaxis, the epidemiological situation of HPV and experience in introducing the HPV vaccine.

**Results.** The article presents a general description of HPV and its effect on the development of cervical cancer. A list of diseases caused by different types of HPV is reflected. Using materials from WHO / Europe on global vaccination and cervical cancer prevention, it was established that cervical cancer is the fourth most common type of cancer in women in the world. In 2012, 530,000 new cases were reported, and this type of cancer accounts for 7.5% of all female deaths from cancer. WHO estimates that out of more than 230,000 annual deaths from cervical cancer, 85% occur in least developed countries. Cervical cancer can be prevented by introducing the HPV vaccine, as the two most oncogenic types of HPV, 16 and 18, representing 70% of cervical cancers, pose a particular danger to women. In 2006, the first HPV vaccine was approved for the first time. Currently, more than 70 countries have included this vaccine in the National Immunization Schedule. It is emphasized that it is preferable to vaccinate before the first sexual contact.

**Conclusions.** At the present stage of human development, cervical cancer still remains a serious public health problem. Therefore, the introduction of human papilloma vaccine significantly affects the epidemiological situation of cervical cancer in women of reproductive age. Based on the data obtained it should be recommended to the National Technical Advisory Group on Immunization to study more deeply the issue of introducing the HPV vaccine into the National Immunization Calendar of the Republic of Tajikistan.

*Keywords:* cervical cancer, human papillomavirus, HPV vaccine, women of reproductive age

### Введение

В развитых странах имеются программы, которые предоставляют женщинам возможности для скрининга, что позволяет выявлять большинство предраковых состояний на стадиях, когда их можно легко лечить. Раннее лечение позволяет предотвратить до 80% случаев развития рака шейки матки в этих странах [5, 6].

В развивающихся странах ограниченный доступ к эффективному скринингу означает, что болезнь часто выявляется только на поздних стадиях, когда развиваются симптомы. Кроме того, лечение болезни на таких поздних стадиях малоперспективно, что приводит к высоким уровням смертности от рака шейки матки в этих странах [10, 28]. Начало создание вакцины было проложено благодаря открытию Хаузена Х., который доказал связи хронической персистенции ВПЧ высокого онкогенного риска и развития рака шейки матки [3, 16].

Онкогенная инфекция папилломы человека (ВПЧ) является причиной почти всех видов рака шейки матки и доли других видов аногенитального и ротоглоточного рака. Бивалентная вакцина, содержащая ВПЧ 16 и 18, и четырехвалентная вакцина, содержащая ВПЧ 6, 11, 16 и 18 антигенов, используются в программах вакцинации во всем мире. В клинических испытаниях три дозы вакцины обеспечивали защиту на 90-100% от цервикальной инфекции и предраковых заболеваний, связанных с ВПЧ 16 и 18, у женщин в возрасте 15-26 лет, которые не были инфицированы при вакцинации [20].

Поэтому на основе анализа материалов Европейского регионального бюро (ЕРБ) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Регионального учебного семинара ВОЗ по укреплению системы принятия решений в области иммунизации на основе фактических данных (Копенгаген, Дания 14-17 мая 2018 г.), а также литературных источников, представляется важным поиск путей решения вопросов, связанных с эпидемиологией вируса папилломы человека (ВПЧ) и рака шейки матки, а также изучение опыта внедрения вакцины против ВПЧ в глобальном масштабе.

### Распространенность ВПЧ

Рак шейки матки является вторым наиболее часто встречающимся видом рака у женщин в мире. В 2018 г. было зарегистрировано 570 000 новых случаев заболевания, и этот рак является причиной 7,5% всех случаев смерти женщин от рака. По оценкам ВОЗ, более чем из 311 000 ежегодных случаев смерти от рака шейки матки 85% происходят в наименее развитых странах [28].

Скорректированная распространенность ВПЧ в мире составляет 11,7%. Самый высокий процент наблюдается в Карибских странах (35,4%), Восточной Африки (33,6%) и Восточной Европы (21,4%) [23, 24].

В странах Восточной Европы и Центральной Азии, куда входит и Республика Таджикистан уровень распространенности рака шейки матки находится на высоком уровне. Бремя которой усугубляется отсутствием эффективного скрининга и увеличивающегося риска смертности от этого заболевания среди молодых женщин [17, 18, 23, 25]. Самая низкая распространенность наблюдается в странах Западной Азии (1,7%), Северной Америки (4,7%) и Южной Азии (7,1%) [23, 24]. В Таджикистане показатели рака шейки матки за последний 5 лет варьируют от 6,7 до 9,7 на 100 тыс. населения. Самый высокий показатель за последний 10 лет был зарегистрирован в 2017 г. [1, 13].

К одним из основных факторов риска развития рака шейки матки относятся первое половое сношение в раннем возрасте и подавление иммунитета при ВИЧ-инфекции. Другие факторы риска как табакокурение и многочисленные сексуальные партнеры в условиях Таджикистана играют малозначимую роль. Однако, необходимо учитывать тот факт, что постепенно нарастает половой путь заражения ВИЧ-инфекцией, что подвергает повышенному риску инфицирования ВПЧ как женщин, так и мужчин. Показатель заболеваемости рака шейки матки в Таджикистане за период 2010-2017 гг. показано на рис. 1.

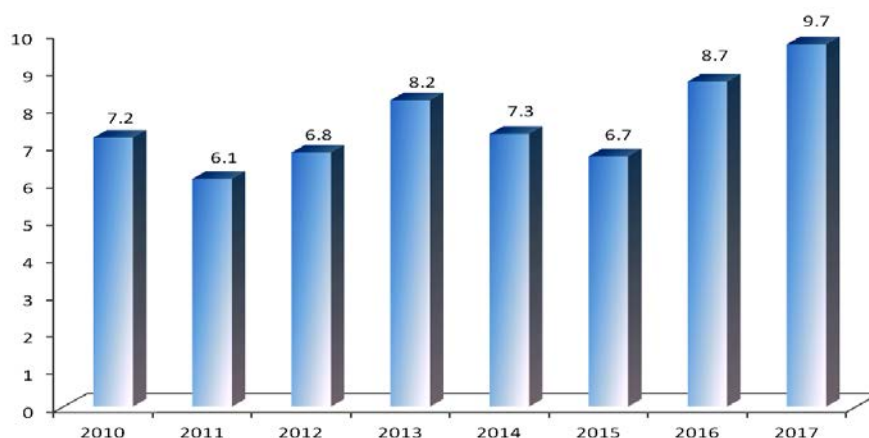


Рис. 1. Показатель заболеваемости рака шейки матки в Таджикистане 2010-2017 гг. (на 100 тыс. населения)

Уровень заболеваемости рака шейки матки в зависимости от возраста отличается. Чем более молодой возраст, тем более высокий уровень заболеваемости ВПЧ и наоборот. Вместе с тем, заболеваемость рака шейки матки наблюдается в основном в возрасте 30 лет и выше [15, 28].

### Гетерогенность вируса и пути передачи

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) являются широко распространенной и гетерогенной группой вирусов. Таксономически вирусы папилломы делятся на роды (a, b, g и т. д.), виды (a7, a9, b1 и др.), типы (16, 18, 6, 11 и др.). Выделяют «кожные», тропные к ороговевающему эпителию типы (в основном роды b и g), и слизистые, или аногенитальные (тропные к слизистым оболочкам) типы вируса (род a). По способности оказывать трансформирующее воздействие на клетки эпителия выделяют подгруппы низкого (типы 6, 11, 40, 42-44, 54, 61, 72, 81) и высокого канцерогенного риска (типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 и 82). Типы 26, 53 и 66 относятся к категории предположительно высокого риска [14, 29].

Существует более 100 типов ВПЧ, из которых, по меньшей мере (табл. 1), 13 приводят к развитию рака (они известны также как вирусы типа высокого риска).



Таблица 1. Заболевания и симптомы в зависимости от типа вируса папилломы человека (ВПЧ)

Заболевания и симптомы	Тип ВПЧ
Бородавки на подошве стопы	1; 2; 4
Обычные бородавки	2; 4; 26; 27; 29; 57
Плоские бородавки	3; 10; 28; 49
Бородавки мясников	7
Верруциформная эпидермодисплазия	2; 3; 5; 8-10; 12; 14-15; 17; 19; 20; 36; 37; 46; 47; 50
Остроконечные кондиломы	6; 11; 42; 54
Плоские кондиломы и дисплазия шейки матки с риском превращения в рак	6; 11; 16; 18; 30; 31; 33; 39; 40; 42; 43; 51; 52; 55; 57; 61; 62; 64; 67
Рак шейки матки, кондиломы наружных половых органов	16; 18; 31; 33; 35; 39; 45; 51; 52; 54; 56; 66; 68
Эпителиальная гиперплазия	13; 32
Рецидивирующая папилломатоз дыхательных путей	6; 11; 30
Рак головы, шеи, легких	2; 6; 11; 16; 18; 30

Доказано и подтверждено ВОЗ, что типы высокого онкогенного риска являются причиной предраковых состояний (дисплазии средней и высокой степени тяжести, Н-SIL или CIN2,3) и рака шейки матки [7, 9, 27].

ВПЧ является самой распространенной вирусной инфекцией половых путей. Большинство сексуально активных женщин и мужчин приобретают инфекцию в какой-то момент своей жизни, а некоторые могут быть повторно инфицированы. Пиковый период приобретения инфекции как для женщин, так и для мужчин начинается сразу после того, как они становятся сексуально активными. ВПЧ передается половым путем, но для передачи вируса не обязателен проникающий секс. Телесный генитальный контакт является хорошо установленным путем передачи инфекции.

Многие типы ВПЧ не причиняют проблем. Инфекции ВПЧ обычно проходят сами, без каких-либо вмешательств через несколько месяцев после их приобретения, и около 90% проходят в течение 2 лет. Небольшая доля инфекций определенными типами ВПЧ может сохраняться и развиваться в рак [28].

Рак шейки матки – злокачественное новообразование, возникающее в области шейки матки (рис. 2). Гистологически различают 2 его основные разновидности: аденокарцинома и плоскоклеточный рак.

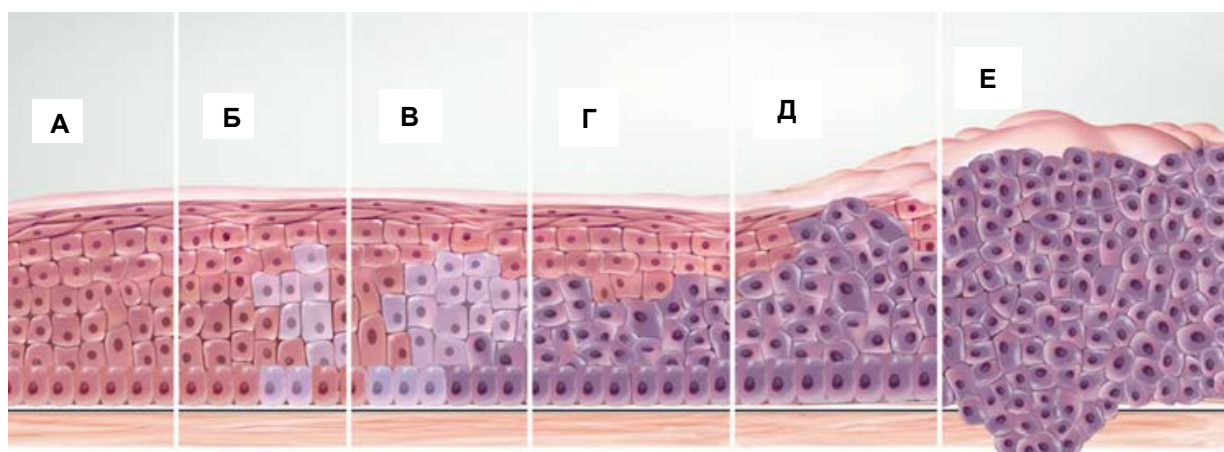


Рис. 2. Естественное течение инфекции вируса папилломы человека (ВПЧ). По F. Martinon-Torres. Семинар ВОЗ по безопасности вакцин (2018): А – Нормальный эпителий шейки матки; Б – Клетки, инфицированные ВПЧ; В – Эпителиальные повреждения низкой степени риска (CIN1 или LSIL); Г – Эпителиальные повреждения высокой степени риска (CIN2 или HSIL); Д – Эпителиальные повреждения высокой степени риска (CIN3 или LSIL); Е – Рак шейки матки

В настоящее время считается доказанной связь заболеваемости вирусом папилломы человека и риском развития рака шейки матки [17]. При этом рак шейки матки является самой распространенной болезнью, связанной с ВПЧ. Почти все случаи рака шейки матки могут быть обусловлены инфекцией ВПЧ. Согласно последним данным ВОЗ онкогенными типами 16 и 18 ВПЧ имеют огромный риск к формированию злокачественных опухолей, а ВПЧ 16 по статистике наблюдается у 50% носителей [28].

Большинство инфекции ВПЧ не приводят к появлению симптомов или болезни и около 90% проходят в течение 2-х лет. Однако устойчивая инфекция определенными типами ВПЧ (чаще всего типами 16 и 18) может приводить к развитию предраковых патологических состояний. Без лечения эти состояния могут развиваться в рак шейки матки [21].

### Профилактика и вакцина против вируса папилломы человека

Одним из основных профилактических мероприятий по предотвращению распространения вируса папилломы человека является повышения уровня иммунитета среди женщин детородного возраста. В 2006 г. впервые была одобрена первая вакцина против ВПЧ. В настоящее время более 70 стран включили эту вакцину в Национальный календарь профилактических прививок как минимум для девочек, а отдельные страны и для мальчиков [8].

В настоящее время имеются две вакцины, защищающие от ВПЧ 16 и 18, которые, как известно, вызывают, по меньшей мере, 70% раковых заболеваний шейки матки. Эти вакцины могут также обеспечивать некоторую перекрестную защиту от других менее распространенных типов ВПЧ, вызывающих рак шейки матки. Одна из этих вакцин защищает также от типов ВПЧ 6 и 11, которые вызывают аногенитальные кондиломы [11].

Результаты клинических испытаний свидетельствуют о том, что обе вакцины безопасны и очень эффективны в профилактике инфекции ВПЧ 16 и 18. Обе вакцины более эффективны, если вакцинация проводится до воздействия ВПЧ. Поэтому предпочтительнее проводить вакцинацию до первого сексуального контакта [22, 26, 28]. По своим характеристикам вакцины ВПЧ выпускаются в зависимости от содержания типов 2-валентная, 4-валентная и 9-валентная [30]. Кратность введения принято 2-х кратное и 3-х кратное введения. Характеристика вакцин ВПЧ в зависимости от типов содержания вирусоподобных частиц, доза L1-белка и кратности введения приведена в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика вакцин вируса папилломы человека (ВПЧ). По данным Herrero R. et al. [20]

Характеристика	2-х валентная вакцина против ВПЧ	4-х валентная вакцина против ВПЧ	9-ти валентная вакцина против ВПЧ
Торговое наименование, производитель	Cervarix™, GSK	Gardasil™, Merck	Gardasil 9™, Merck
Типы вирусоподобных частиц (VLP)	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 3, 4, 5
Доза L1-белка	20/20 мкг	20/40/40/20 мкг	30/40/60/40 мкг 20/20/20/20/20 мкг
Адьювант	ASO4	AAHS	500 мкг AAHS
Зарегистрированные режимы вакцинации	месяцы 0, 1, 6 месяцы 0, 6	месяцы 0, 2, 6 месяцы 0, 6	месяцы 0, 2, 6 месяцы 0, 6

Примечание: ASO4 – 500 мкг гидроксида алюминия, 50 мкг 3-О-деацетил-4'-монофосфорил-липид А; AAHS – 225 мкг аморфного гидроксифосфат-сульфата алюминия

Страны в зависимости от финансовой возможности, циркуляции типов ВПЧ выбирают тип вакцин и определяют кратность введения. В последнее время во многих исследованиях оценивалась безопасность вакцин против ВПЧ и их побочные эффекты. По данным систематического обзора рандомизированных контролируемых исследований, проведенного Gonçalves A.K. et al. (2014) были оценены вакцины против ВПЧ, которые сравнивались с плацебо в отношении безопасности, переносимости и побочных эффектов. Исследования проводились до марта 2013 г. в базах данных: Pubmed, Embase, Scielo и Cancerlit. 12 докладов, включающих 29 540 предметов, были включены. В группе ВПЧ 16/18 наиболее часто регистрируемыми событиями, связанными с вакциной, были боль (ОШ 3,29; 95% ДИ: 3,00-3,60), отек (ОШ 3,14; 95% ДИ: 2,79-3,53) и покраснение (ОШ 2,41 ; 95% ДИ: 2,17-2,68). Для группы ВПЧ 6/11/16/18 события были боль (ИЛИ 2,88; 95% ДИ: 2,42-3,43) и отек (ИЛИ 2,65; 95% ДИ: 2,0-3,44). Что касается вакцины против ВПЧ 16/18, боль была наиболее часто встречающимся результатом. Эти эффекты могут быть связаны с возможным

воспалительным процессом. Усталость была наиболее значимым общим наблюдаемым эффектом, сопровождаемым лихорадкой, желудочно-кишечными симптомами и головной болью. В группе ВПЧ 6/11/16/18 наблюдались только общие симптомы, боль и отек. Боль и отек были наиболее частыми. Сравнивая вакцины против вируса папилломы человека 16/18 с вакцинами против вируса папилломы человека 6/11/16/18, первые проявили больше побочных эффектов, возможно, потому, что было проведено еще много испытаний, оценивающих двухвалентную вакцину. Поэтому необходимы исследования для того чтобы прояснить возникновения соответствующих незначительных побочных эффектов [19].

Иммуногенность вакцины против ВПЧ: антитела у привитых вырабатываются у более 98% привитых людей; серологический ответ после вакцинации намного сильнее (на 1-4 логарифма выше), чем ответ после естественного инфицирования; основной защиты является нейтрализующие антитела против основного капсидного белка ВПЧ – L1 [4]. Противопоказания: тяжелая аллергическая реакция на введения предыдущей дозы вакцины и меры предосторожности беременность и тяжелое или средней тяжести острое заболевание.

Всемирная организация здравоохранения в мае 2017 году изложил свое пересмотренную позицию относительно вакцины против вируса папилломы человека, где предложено: 1) Целевая популяция: девочки 9-13 лет до начала половой жизни; 2) 2-дозовый режим вакцинации с минимальным интервалом 6 мес. между дозами для девушек в возрасте <15 лет; 3) Максимальный рекомендуемый интервал между дозами не установлен (предлагается <12-15 мес.); 4) 3-дозовый режим вакцинации (мес. 0, 2, 6) рекомендован для девушек/женщин в возрасте ≥15 лет/ лицам с нарушениями иммунитета/ ВИЧ-инфицированным лицам; 5) Обе ВПЧ-вакцины можно вводить в рамках одной прививочной сессии с другими живыми и неживыми вакцинами [6]. В некоторых странах введена вакцинация мальчиков с учетом того, что вакцинация позволяет предотвращать генитальный рак, как у мужчин, так и у женщин, а одна из имеющихся вакцин также позволяет предотвращать развитие генитальных кондилом у мужчин и женщин. ВОЗ рекомендует проводить вакцинацию девочек в возрасте 9-13 лет, так как это является самой эффективной с точки зрения затрат мерой общественного здравоохранения против рака шейки матки [13, 25].

Вакцинация против ВПЧ не заменяет скрининг рака шейки матки [12]. В странах, где вакцина против ВПЧ введена в действие, может быть также необходимо развитие программ скрининга. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует комплексный подход к профилактике и лечению рака шейки матки. Рекомендуемый комплексный подход (табл. 3) состоит из ряда мероприятий, таких как просветительская работа в сообществах, мобилизация социальных ресурсов, вакцинация, скрининг, лечение и паллиативная помощь [15, 21, 28].

Поскольку вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ) не заменяет скрининг рака шейки матки, в странах, где она внедрена, необходимо развивать и укреплять программы, направленные на профилактику инфекции, вызываемой ВПЧ, а также предраковых состояний и рака шейки матки. Эти мероприятия можно разделить на первичную (в первую очередь, вакцинация девочек 9-13 лет), вторичную (женщины старше 30 лет – скрининг и лечение, при необходимости) и третичную (все женщины, при необходимости – лечение рака шейки матки в любом возрасте) профилактику [2].

Таблица 3. Комплексный подход к профилактике и лечению рака шейки матки (данные ВОЗ)

Первичная профилактика	Вторичная профилактика	Третичная профилактика
Девочки 9-14 лет Вакцинация против ВПЧ	Женщины 30 лет и старше	Все женщины по мере необходимости
Девочки и мальчики (в зависимости от ситуации). Санитарное просвещение и информирование о вреде употребления табака. Сексуальное просвещение с учетом возраста и культурных традиций. Пропаганда безопасного секса и раздача презервативов подросткам, живущим половой жизнью. Мужское обрезание.	«Скрининг и лечение» – принцип одного посещения. Экспресс-тесты на ВПЧ высокого риска в пунктах оказания медицинской помощи. Немедленное последующее лечение. Лечение на месте.	Лечение инвазивного рака на всех стадиях и паллиативная помощь. Хирургическое лечение. Лучевая терапия. Химиотерапия. Паллиативная помощь.

## Заключение

Внедрение вакцины против вируса папилломы человека существенно влияет на эпидемиологическую ситуацию развития рака шейки матки у детородных женщин. В отдельных странах вакцину ВПЧ используют среди подростков мальчиков для профилактики кандиломы и аногенитальных поражений, также вакцинация мальчиков против ВПЧ служит как профилактика заражения и передачи вируса девочкам. Существующие факты доказывают целесообразность применения вакцины ВПЧ для девочек до достижения половой зрелости.

Для внедрения вакцины ВПЧ необходимо более глубоко изучить опыт внедрения данной вакцины в странах ближнего зарубежья – Беларусь и Казахстан. Параллельно, необходимо провести санитарно-просветительную работу среди населения с целью повышения уровня информированности населения и предотвращения «антивакцинную реакцию».

В зависимости от наличия финансирования данного направления, необходимо решить вопрос о выборе вакцины (2-, 4- и 9-валентный) и кратности его введения. Рекомендовать Национальной технической консультативной группе по иммунизации более глубоко изучить вопрос внедрения вакцины ВПЧ в Национальный календарь иммунизации страны.

## Литература (references)

1. Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов // Онкогинекология. – 2018. – №3. – С. 64-78 [Aksel' Ye.M., Vinogradova N.N. *Onkoginekologiya. Oncogynecology.* – 2018. – N3. – P. 64-78. (in Russian)]
2. Аляутдина О.С., Дармостукова М.А. Современные аспекты вакцинации против вируса папилломы человека // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2018. – №3. – С. 11-117 [Iyautdina O.S., Darmostukova M.A. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii.* Safety and risk of pharmacotherapy. – 2018. – N3. – P. 11-117. (in Russian)]
3. Болатбекова Р.О. Стратегия первичной профилактики рака шейки матки // Вестник КазНМУ. – 2016. – №4. – С. 423-427 [Bolatbekova R.O. *Vestnik KazNMU.* Bulletin of KazNMU. – 2016. – N4. – P. 423-427. (in Russian)]
4. Брейбин Л., Китченер Г.Ц., Штерн П.Л. Профилактическая вакцинация против папилломавируса человека (ВПЧ): прогресс и новые задачи // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2013. – №1. – С. 68-82 [Breybin L., Kitchener G.TS., Shtern P.L. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya.* Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Learning. – 2013. – N1. – P. 68-82. (in Russian)]
5. Димитриади Т.А., Кит О.И., Бурцев Д.В. Скрининг рака шейки матки. Мировой опыт. Ситуация в России // Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2017. – №4-2. – С. 196-202 [Dimitriadi T.A., Kit O.I., Burtsev D.V. *Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskiy region. Seriya: Yestestvennyye nauki.* News of universities. North Caucasus region. Series: Natural Sciences. – 2017. – N4-2. – P. 196-202. (in Russian)]
6. Коннон Р.Д., Союнов М.А. Рак шейки матки: профилактика и скрининг (новые данные). Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2018. – №3 (21). – С. 72-82 [Konnon R.D., Soyunov M.A. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya.* Obstetrics and Gynecology: News. Opinions. Learning. – 2018. – N3(21). – P. 72-82. (in Russian)]
7. Лысенко О.В., Зиганшин О.Р., Шевченко С.Ю. Папилломавирусная инфекция у семейных пар // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – №4. – С. 42-48 [Lysenko O.V., Ziganshin O.R., Shevchenko S.Yu. *Vestnik dermatologii i venerologii.* Bulletin of dermatology and venereology. – 2016. – N4. – P. 42-48. (in Russian)]
8. Намазова-Баранова Л.С., Чемакина Д.С., Вишнёва Е.А., Федосеенко М.В., Селимзянова Л.Р. Обзор вакцинации против папилломавирусной инфекции в мире // Педиатрическая фармакология. – 2018. – №1. – С. 80-85 [Namazova-Baranova L.S., Chemakina D.S., Vishneva Ye.A., Fedoseyenko M.V., Selimzyanova L.R. *Pediatricheskaya farmakologiya.* Overview of vaccination against human papillomavirus infection in the world. Pediatric Pharmacology. – 2018. – N1. – P. 80-85. (in Russian)]
9. Нарвская О.В. Вирус папилломы человека: эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика папилломавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т.1, №1. – С. 15-22 [Narvskaya O.V. *Infektsiya i immunitet.* Infection and Immunity. – 2011. – V.1, N1. – P. 15-22. (in Russian)]

10. Паяниди Ю.Г., Комарова Л.Г., Козаченко В.П. и др. Скрининг рака шейки матки. Взгляд клинициста // Онкогинекология. – 2013. – №1. – С. 35-42 [Payanidi Yu.G., Komarova L.G., Kozachenko V.P. i dr. *Onkoginekologiya*. Oncogynecology. – 2013. – N1. – P. 35-42. (in Russian)]
11. Прилепская В.Н., Зардиашвили М.Д., Хлебкова Ю.С., Некрасова М.Е. Вакцинация против ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки теоретические и практические аспекты // Медицинский совет. – 2016. – №12. – С. 126-131 [Prilepskaya V.N., Zardiashvili M.D., Khlebkova Yu.S., Nekrasova M.Ye. *Meditsinskiy sovet*. Medical advice. – 2016. – N12. – P. 126-131. (in Russian)]
12. Роик Е.Е., Баранов А.Н., Усынин М.В. Папилломавирусная инфекция: скрининг и вакцинация // Акушерство и женские болезни. – 2014. – №6. – С. 38-43 [Roik Ye.Ye., Baranov A.N., Usynin M.V. *Akusherstvo i zhenskiye bolezni*. Obstetrics and women's diseases. – 2014. – N6. – P.38-43. (in Russian)]
13. Умарова С.Г. Анализ заболеваемости женского населения злокачественными опухолями органов репродуктивной системы по регионам республики // Доклады АН РТ. – 2011. – №11. – С.946-951 [Umarova S.G. *Doklady AN RT*. Reports of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan. – 2011. – N11. – P. 946-951. (in Russian)]
14. Шахтактинская Ф.Ч., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К. и др. Вирус папилломы человека. Профилактика ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Вакцинация в современном мире // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т.1, №1. – С. 74-78 [Shakhtakhtinskaya F.Ch., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K. i dr. *Pediatricheskaya farmakologiya*. Pediatric Pharmacology. – 2015. – V.1, N1. – P. 74-78 (in Russian)]
15. Basu P., Banerjee D., Singh P. et al. Efficacy and safety of human papillomavirus vaccine for primary prevention of cervical cancer: A review of evidence from phase III trials and national programs // *South Asian Journal of Cancer*. – 2013. – N 2(4). – P.187-192.
16. Bryan J.T., Buckland B., Hammond J., Jansen K.U. Prevention of cervical cancer: journey to develop the first human papillomavirus virus-like particle vaccine and the next generation vaccine // *Current opinion in chemical biology*. – 2016. – V.32. – P. 34-47.
17. Chaturvedi A., Gillison M.L. Human Papillomavirus and Head and Neck Cancer // In Andrew F. Olshan. *Epidemiology, Pathogenesis, and Prevention of Head and Neck Cancer (1st ed.)*. New York: Springer. – 2010. – V.33. – P. 3235-3242.
18. Freddie B., Joannie L.T., Znaorbc A. et al. Patterns and Trends in Human Papillomavirus-Related Diseases in Central and Eastern Europe and Central Asia // *Vaccine*. – 2013. – V.31, N7. – P. H32-H45.
19. Gonçalves A.K., Cobucci R.N., Rodrigues H.M. et al. Safety, tolerability and side effects of human papillomavirus vaccines: a systematic quantitative review // *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. – 2014. – V.18. – N6. – P. 651-659.
20. Herrero R., González P., Markowitz L.E. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation // *The Lancet Oncology*. – 2015. – V.16, N5. – P. e206-e216.
21. Jemal A., Simard E.P., Dorell C. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975- 2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2013. – N105. – P. 175-201.
22. Jorge C.L., Duon A.H. Discrepancies in the evaluation of the safety of the human papillomavirus vaccine // *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. – 2018. – V.113(8). – P. e180063.
23. Marais D., Gawarecki D., Allan B. et al. The effectiveness of Carraguard, a vaginal microbicide, in protecting women against high-risk human papillomavirus infection // *Antiviral Therapy*. – 2011. – N16(8). – P. 1219-1226.
24. Nour N.M. Cervical cancer: a preventable death // *Review of Obstetrics & Gynecology*. – 2009. – N2(4). – P. 240-244.
25. Rogovskaya S.I., Shabalova I.P., Mikheeva I.V. et al. Human Papillomavirus Prevalence and Type-Distribution, Cervical Cancer Screening Practices and Current Status of Vaccination Implementation in Russian Federation, the Western Countries of the former Soviet Union, Caucasus Region and Central Asia // *Vaccine*. – 2013. – V.31, N7. – P. H46-H58.
26. Prue G., Baker P., Graham D. et al. It is time for universal HPV vaccination // *Lancet*. – 2018. – V.392. – P. 913-914.
27. Vaccination specialists. Online resource <http://www.yaprivit.ru/diseases/virus-papillomy-cheloveka>. – 2018.
28. WHO. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer // Online resource [http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer). February. – 2018.
29. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine*. – 2017. – V.35, N43. – P. 5753-5755.
30. Yang D.Y., Bracken K. Update on the new 9-valent vaccine for human papillomavirus prevention // *Canadian Family Physician*. – 2016. – V.62. – N5. – P. 399-402.

**Информация об авторах**

*Мирзоев Азамджон Сафолович* – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой эпидемиологии, гигиены и охраны окружающей среды ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. E-mail: azamdjon@mail.ru

*Назурдинов Анвар Бахтиёрович* – аспирант ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино», заместитель генерального директора Государственного учреждения «Республиканский центр иммунопрофилактики» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. E-mail: dr.anvar88@gmail.com

*Турсунов Рустам Абдусаматович* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Государственного учреждения «Таджикский НИИ профилактической медицины», заместитель декана по науке и международным связям Медицинского факультета ГОУ «Таджикский национальный университет». E-mail: trustam.art@mail.ru

*Азизов Зафарджон Абдукадорович* – кандидат медицинских наук, генеральный директор Государственного учреждения «Республиканский центр иммунопрофилактики» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. E-mail: zafarjon-63@mail.ru

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 543.544.943.3.068.7:615.07

## СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛИНЕЗОЛИДА

© Тютрина В.А.<sup>1</sup>, Чмелевская Н.В.<sup>2</sup>, Илларионова Е.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет, Россия, 664003, Иркутск, ул. Красного восстания, 1

<sup>2</sup>Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, Россия, 664022, Иркутск, Бульвар Гагарина, 4

*Резюме*

**Цель.** Разработка унифицированной методики спектрофотометрического определения линезолида в субстанции и таблетках с применением оптического образца сравнения.

**Методика.** Исследовались оптические свойства линезолида, его растворимость и стабильность. На основании полученных данных осуществлялся выбор оптимального оптического образца сравнения, с применением которого проводился количественный анализ линезолида в субстанции и таблетках спектрофотометрическим методом.

**Результаты.** Обоснованы оптимальные условия определения: растворитель – спирт этиловый 95%, оптический образец сравнения – гексацианоферрат (III) калия (калия феррицианид); аналитическая длина волны – 258 нм. Определен коэффициент пересчета. Проведен валидационный анализ предложенной методики. Критерии, по которым была валидирована методика и доказана её пригодность: аналитическая область методики, сходимость, линейность, специфичность, воспроизводимость. Относительное стандартное отклонение для субстанции линезолида составило не более 0,01, для таблеток не более 0,02. Относительная ошибка определения линезолида для субстанции не превышает 0,68%, для таблеток 1,28%.

**Заключение.** Полученные результаты подтвердили пригодность методики для осуществления целей, для которых она предназначена.

**Ключевые слова:** ультрафиолетовый спектр, линезолид, оптический образец сравнения, спектрофотометрическое определение, калия феррицианид, коэффициент пересчёта

## SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF LINEZOLID

Tyutrina V.A.<sup>1</sup>, Chmelevskaya N.V.<sup>2</sup>, Illarionova E.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, 1, Krasnogo vosstaniya St., 664003, Irkutsk, Russia

<sup>2</sup>Irkutsk Regional Forensic Bureau, 4, Gagarina Boulevard, 664022, Irkutsk, Russia

*Abstract*

**Objective.** To develop a unified method for the spectrophotometric determination of linezolid in substance and tablets using an optical reference sample.

**Methods.** The optical properties of linezolid, its solubility and stability were investigated. On the basis of the obtained data, the choice of the optimal optical reference sample was carried out, with the use of which the quantitative analysis of linezolid in the substance and tablets was carried out by the spectrophotometric method.

**Results.** Optimal conditions for determination were substantiated: solvent - 95% ethyl alcohol, optical reference sample – potassium hexacyanoferrate (III) (potassium ferricyanide); analytical wavelength – 258 nm. The conversion factor was determined. Validation analysis of the proposed method was conducted. The criteria by which the methodology was validated and proved its suitability are the analytical area of the methodology, convergence, linearity, specificity, reproducibility. The relative standard deviation for the linezolid substance was below 0.01, for tablets – below 0.02. The relative error in the determination of linezolid for the substance did not exceed 0.68%, for tablets - 1.28%.

**Conclusion.** The results obtained confirmed the suitability of the methodology for the implementation of the purposes for which it is intended.

ed the suitability of the methodology for the implementation of the purposes for which it is intended.

*Keywords:* ultraviolet spectrum, linezolid, optical reference sample, spectrophotometric determination, potassium ferricyanide, conversion factor

## Введение

Антибактериальные препараты являются важнейшим компонентом в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний. Учитывая, что бактерии способны адаптироваться к воздействию таких средств и в дальнейшем проявлять резистентность к ним, разрабатываются новые, более сильные и эффективные медикаменты. Одновременно с этим, к их качеству предъявляются особые требования. Следовательно, совершенствование существующих и разработка новых методов контроля качества современных препаратов является актуальной и важной задачей фармацевтического анализа.

Линезолид – первый представитель нового класса антибиотиков – оксазолидинонов [5, 6]. Механизм действия данного синтетического противомикробного средства обусловлен селективным ингибированием синтеза белка путём нарушения процесса трансляции в бактериальной рибосоме [7]. Благодаря уникальному механизму его действия, перекрестная резистентность с антибиотиками других классов не развивается. Это положительное свойство линезолида делает его ценным препаратом для лечения тяжелых инфекций, вызванных бактериями, устойчивыми к другим антибиотикам.

Проведя анализ нормативных документов [3, 4], было установлено, что для количественной оценки субстанции и препаратов линезолида, зарубежными фармакопеями рекомендуется использование метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Данный метод позволяет получить надёжные результаты, но его применение ограничено, так как он является дорогостоящим и требующим большого количества государственных стандартных образцов (ГСО) и различных реактивов. Помимо этого, данный метод оценки качества линезолида обладает некоторыми недостатками: применение токсичных растворителей, трудоёмкость, длительность выполнения. Это указывает на то, что разработка альтернативного метода анализа линезолида является значимой.

Такой оптический метод анализа как спектрофотометрия, в ряде случаев имеет существенное преимущество перед другими методами. В частности, отличается простотой методик анализа, экспрессностью, доступностью, отсутствием высокотоксичных реактивов. Его применение позволит уменьшить стоимость, токсичность и погрешность анализа, повысить воспроизводимость. Следовательно, использование спектрофотометрического метода анализа для осуществления поставленной цели является перспективным, но может быть затруднено дефицитом или малодоступностью ГСО линезолида. Производство ГСО является дорогостоящим, поэтому часто возникает необходимость применять оптические образцы сравнения, которые могут их заменить.

Целью работы явилось проведение оптимизации условий спектрофотометрического анализа линезолида в субстанции и таблетках с применением оптического образца сравнения.

## Методика

Аналізу подвергались: отвечающие требованиям нормативных документов фармацевтическая субстанция-порошок и таблетки 200 мг линезолида 2-х серий выпуска, калия феррицианид квалификации «ч.д.а.». Применяемые реактивы: вода очищенная, спирт этиловый 95%, раствор 0,1М HCl (приготовлен из фиксанала) и раствор 0,1М NaOH (приготовлен из фиксанала). Показатель величины pH контролировался универсальным ионометром ИТ-1101 (ООО «Измерительная техника», г. Москва). Для измерения оптической плотности растворов и регистрации электронных спектров применялся спектрофотометр СФ-2000 (ЗАО @ОКБ СПЕКТР@, г. Санкт-Петербург). Исследование проводилось в кварцевых кюветах (толщина слоя 1 см) на фоне растворителя. Результаты экспериментальных исследований статистически обработаны с применением пакета программ для Windows XP (Microsoft Excel), используя t-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при доверительной вероятности  $p < 0,05$ . [1].

Методика количественного анализа линезолида в субстанции: точную навеску субстанции линезолида (около 0,0500 г) количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл спирта этилового 95%, доводят объём раствора до метки водой очищенной и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают аликвотную часть раствора 1 мл,



доводят до метки спиртом этиловым 95% и перемешивают. Измерение оптической плотности испытуемого раствора проводят на спектрофотометре в кюветах с толщиной слоя 1 см при длине волны 258 нм. Спирт этиловый 95% используют в качестве раствора сравнения. Одновременно проводят измерение оптической плотности раствора калия феррицианида.

Методика приготовления раствора калия феррицианида: точную навеску калия феррицианида (около 0,1900 г) количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл раствора 0,1М хлористоводородной кислоты, доводят этим же растворителем объём раствора до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают аликвотную часть раствора 5 мл, доводят объём раствора спиртом этиловым 95% до метки и перемешивают.

Методика количественного анализа линезолида в таблетках: точную массу растёртых таблеток (0,0696 г для дозировки 0,2 г) количественно переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл спирта этилового 95%, доводят объём раствора водой очищенной до метки и перемешивают. Раствор фильтруют, первые 10-15 мл фильтрата отбрасывают и 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят спиртом этиловым 95% объём раствора до метки и перемешивают.

## Результаты исследования и их обсуждение

Для разработки методики количественного определения исследуемого лекарственного вещества необходимо провести оптимизацию условий спектрофотометрического анализа.

Линезолид по химической структуре относится к производным ароматического и гетероциклического рядов, что обуславливает его способность в ультрафиолетовой области спектра поглощать энергию. Проведённые исследования показали, что в диапазоне длин волн 200-400 нм спектры поглощения линезолида при различных значениях pH (в интервале от 1,0 до 12,5) характеризуются одной полосой поглощения и имеют максимумы: 258±1 нм в спирте этиловом 95% при pH 5,5; 244±1 нм в растворе 0,1 М HCl при pH 1,0; 251±1 нм в воде очищенной при pH 6,4; 250±1 нм в растворе 0,1 М NaOH при pH 12,5 (рис.).

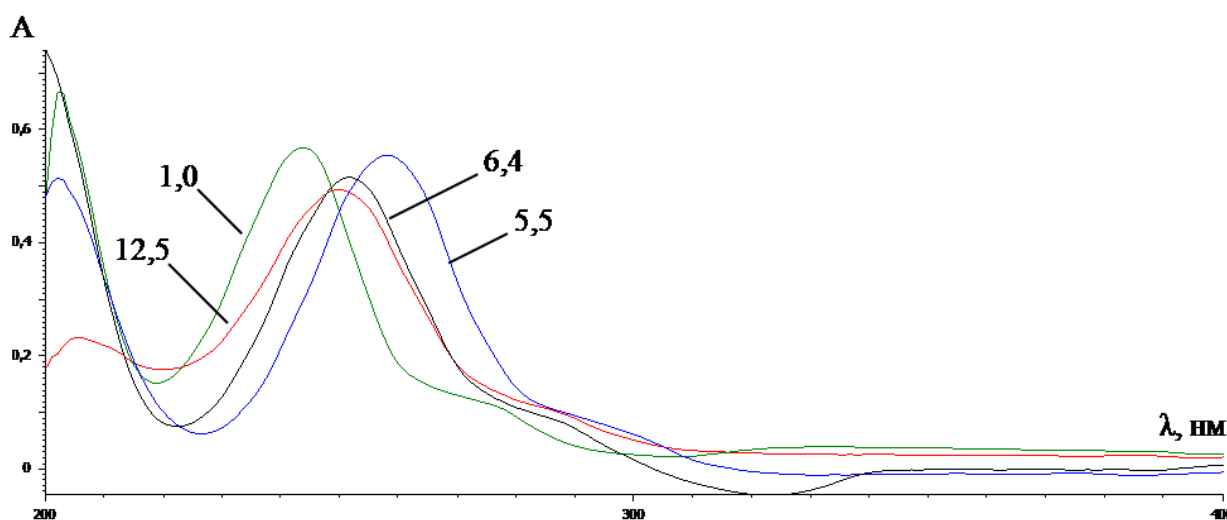


Рис. Спектры поглощения 0,001% раствора линезолида при различных pH. Номер кривой соответствует значению pH

Важное значение для разработки оптимальных условий количественного определения спектрофотометрическим методом имеет стабильность приготовленного испытуемого раствора. Для изучения стабильности были приготовлены растворы исследуемого вещества в таких растворителях, которые не поглощают ультрафиолетовые лучи. Анализ зависимости спектральных характеристик линезолида от pH в течение суток показал, что для растворов с pH 1,1; 5,5 и 6,4, не наблюдается существенных изменений, что свидетельствует о стабильности линезолида в данных растворителях. При pH 12,5 происходит постепенное снижение оптической плотности во времени. На основании полученных результатов, спирт этиловый 95% и вода очищенная являются наиболее подходящими растворителями и были выбраны для спектрофотометрического анализа в качестве оптимальных. Использование спирта этилового 95% также обусловлено тем, что линезолид в нём

обладает хорошей растворимостью. Водой очищенной доводится до объёма приготовленный раствор первого разведения. Растворитель для приготовления раствора второго разведения – спирт этиловый 95%.

Следующим этапом для разработки методики количественного определения линезолида в субстанции и таблетках является выбор оптического образца сравнения. В ходе эксперимента, учитывая выше перечисленные влияющие факторы, предложен калия феррицианид. Данный оптический образец сравнения выпускается промышленностью квалификации «ч.д.а.» и имеет ГОСТ 4206-75. Оптимальным интервалом, при котором можно его применять как оптический образец сравнения, является диапазон 255-267 нм [2]. Обязательным условием выбора оптического образца сравнения является тот факт, что аналитическая длина волны исследуемого вещества должна попадать в данный оптимальный интервал. Длина волны 258 нм является максимумом поглощения линезолида в спирте этиловом 95% и входит в выше представленный интервал. Это указывает на то, что для количественного определения исследуемого вещества спектрофотометрическим методом при использовании спирта этилового 95% как растворителя, в качестве оптимального оптического образца сравнения можно предложить калия феррицианид. Так как линезолид и калия феррицианид отличаются по химическому составу и их удельные показатели поглощения не совпадают, необходимо произвести расчёт коэффициента пересчёта (табл. 1).

Таблица 1. Расчёт коэффициента пересчёта по калия феррицианиду для спектрофотометрического определения линезолида

Метрологические характеристики (n=10, P = 0,95%)						
$K_{пер}$	$S^2$	S	$S \bar{X}$	$\Delta \bar{X}$	$\bar{E} \%$	$S_r$
0,0524	$2,41 \cdot 10^{-7}$	$4,91 \cdot 10^{-4}$	$1,55 \cdot 10^{-4}$	$3,51 \cdot 10^{-4}$	0,67	0,0094

Применяя оптимальные условия для количественного определения линезолида, полученные в ходе эксперимента, была разработана методика спектрофотометрического анализа субстанции и таблеток линезолида. В табл. 2 представлены результаты количественного анализа линезолида в субстанции.

Таблица 2. Количественное определение по калия феррицианиду линезолида субстанции методом УФ-спектрофотометрии

Оптический образец сравнения	Метрологические характеристики (n = 10, p = 95%)						
	$\bar{X}, \%$	$S^2$	S	$S_x$	$\Delta \bar{X}$	$\bar{E}, \%$	$S_r$
Калия феррицианид	99,92	0,8973	0,9473	0,2996	0,68	0,68	0,0094

Методика, используемая для количественного определения линезолида в таблетках, аналогична разработанной методике анализа линезолида в субстанции. Отличие состоит только в методике приготовления испытуемого раствора. В табл. 3 представлены результаты количественного анализа линезолида в таблетках. Для того чтобы аналитическая методика гарантировала достоверные и точные результаты анализа, необходимо провести её валидацию. Результаты, представленные в табл. 4, свидетельствуют о пригодности методики.

Таблица 3. Количественное определение по калия феррицианиду линезолида в таблетках 200 мг методом УФ-спектрофотометрии

Серия	Метрологические характеристики (n = 10, p = 95%)						
	$\bar{X}$	$S^2$	S	$S_x$	$\Delta X$	E, %	$S_r$
150916	100,38	3,2104	1,7918	0,5666	1,28	1,28	0,018
120916	99,06	2,6107	1,6158	0,5110	1,15	1,17	0,016

## Заключение

Разработана унифицированная методика спектрофотометрического определения линезолида в субстанции и таблетках с применением оптического образца сравнения. Данный метод отличается тем, что он доступен и не трудоёмок, для его проведения не требуются дорогостоящие и токсичные реактивы. Его использование позволит уменьшить стоимость, токсичность и погрешность анализа, повысить воспроизводимость. Установлено, что разработанная методика количественного определения линезолида спектрофотометрическим методом позволяет получить достаточно надежные и воспроизводимые результаты для предполагаемой области применения.

Таблица 4. Валидационная оценка методики спектрофотометрического определения линезолида

Параметр	Критерий валидности	Результаты испытания линезолида	
		В субстанции	В таблетках
Специфичность	Стандартный образец линезолида	Специфична	Специфична
Сходимость	$RSD < 2\%$ $t_{\text{табл}} \geq t_{\text{выч}}$	$RSD=0,60$ , $t_{\text{выч}}=0,19$ ( $t_{\text{табл}}=2,26$ ), $n=10$	$RSD=0,78$ , $t_{\text{выч}}=1,01$ ( $t_{\text{табл}}=2,26$ ), $n=10$
Воспроизводимость	$RSD < 3\%$ $t_{\text{табл}} \geq t_{\text{выч}}$	$RSD=0,73$ , $t_{\text{выч}}=0,77$ ( $t_{\text{табл}}=2,26$ ), $n=10$	$RSD=1,28$ , $t_{\text{выч}}=0,67$ ( $t_{\text{табл}}=2,26$ ), $n=10$
Линейность	$r \geq 0,999$	$R^2 = 0,9995$ ; $y = 54,22x + 0,017$	$R^2 = 0,9995$ ; $y = 54,22x + 0,017$
Аналитическая область методики	Интервал концентраций	2,5-15 мкг/мл	2,5-15 мкг/мл

Примечание: RSD – стандартное отклонение;  $R^2$  – коэффициент корреляции

## Литература (references)

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. 13-е изд. – М., 2015. – Т.1. – 1470 с. [*Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federatsii. 13-e izd. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13<sup>nd</sup> ed. – Moscow, 2015. – V.1. – 1470 p. (in Russian)*]
2. Илларионова Е.А., Кузнецова А.Н. Разработка методики количественного определения клотримазола // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. – Т.124, №1. – С. 75-77. [Illarionova E.A., Kuznecova A.N. *Sibirskij Medicinskij Zurnal (Irkutsk)*. Siberian Medical Journal (Irkutsk). – 2014. – V.124, N1. – P. 75-77. (in Russian)]
3. Нормативный документ ФС 000704-120913. Линезолид. – М., 2013. – 17 с. [*Normativnyj dokument FS 000704-120913. Linezolid. Normative document FS 000704-120913. Linezolid. – Moscow, 2013. – P. 17. (in Russian)*]
4. Нормативный документ 002276-111013. Линезолид, таблетки покрытые оболочкой 200 мг. – М., 2013. – 2 с. [*Normativnyj dokument 002276-111013. Linezolid, tabletki pokrytye obolochkoj 200 mg. Normative document 002276-111013. Linezolid, coated tablets 200 mg. – Moscow, 2013. – P. 2. (in Russian)*]
5. Cepeda J.A., Whitehouse T., Cooper B. et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of gram-positive infections in the critically ill: a randomized, doubt-blind, multicentre study // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2004. – N53. – P. 345-355.
6. Moellering R.C. Linezolid: The first oxazolidinone antimicrobial // *Annals of Internal Medicine*. – 2003. – N138. – P. 135-142.
7. Shinabarger D.L., Merotti K.R., Murray A.H. et al. Mechanism of action of oxazolidinones: effect of Linezolid and eperezolid on translation reactions // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1997. – N41. – P. 2132-2136.

## Информация об авторах

Тютрина Вера Александровна – аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ultr4vox@yandex.ru

Чмелевская Наталья Владимировна – кандидат фармацевтических наук, заведующая судебно-химическим отделением ГБУЗ «Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы». E-mail: ultr4vox@yandex.ru

Илларионова Елена Анатольевна – доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: illelena24@mail.ru

УДК 543:615.276:547.583.5

## РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА СУБСТАНЦИИ 4-МЕТИЛФЕНИЛАМИДА N-БЕНЗОИЛ-5-БРОМАНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

© Андрюков К.В., Люст Е.Н., Тумилович Е.Ю., Коркодинова Л.М., Новикова В.В.

Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2

### Резюме

**Цель.** Изучение физико-химических свойств, разработка методик доказательства подлинности, доброкачественности по содержанию родственных примесей и остаточных органических растворителей, и количественного определения субстанции 4-метилфениламида N-бензоил-5-бромантраниловой кислоты.

**Методика.** В качестве объекта исследования использовали субстанцию 4-метилфениламид N-бензоил-5-бромантраниловой кислоты. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках «Sorbfil» ПТСХ – АФ-А-УФ (тип сорбента – силикагель СТХ 1А) в системах органических растворителей различного состава и полярности. Детектирование исследуемых веществ проводили с помощью облучателя УФС при длине волны 254 нм. Исследования на содержание остаточного органического растворителя – этилацетата, проводились на газовом хроматографе «Кристалл 5000.2» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Йошкар-Ола) с пламенно-ионизационным детектором. Ввод проб осуществлялся с помощью автоматического дозатора ДАЖ-2М. Разделение производилось на капиллярной колонке HP-FFAP 50 м × 0,32 мм, 0,52 мкм (неподвижная жидкая фаза представляет собой полиэтиленгликоль, модифицированный нитротерефталевой кислотой). Обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения «Хроматэк Аналитик 2.6». Спектрофотометрию в УФ-области проводили с использованием спектрофотометра Portlab 511 UV/Vis.

**Результаты.** Разработаны методики доказательства подлинности, доброкачественности по содержанию родственных примесей и остаточных органических растворителей – этилацетат, и количественного определения спектрофотометрическим методом в УФ-области, проведено исследование микробиологической чистоты.

**Заключение.** Разработанные методики анализа 4-метилфениламида N-бензоил-5-бромантраниловой кислоты для субстанции этого соединения являются наиболее перспективными и будут использованы при разработке методик его определения в лекарственных препаратах.

**Ключевые слова:** антраниловая кислота, амид, подлинность, хроматография, спектрофотометрия

## DEVELOPMENT OF METHODS FOR ASSESSING THE QUALITY OF THE SUBSTANCE OF 4-METHYLPHENYLAMIDE N-BENZOYL-5-BROMOANTHRANILIC ACID

Andryukov K.V., Lyust E.N., Tumilovich E.YU., Korkodinova L.M., Novikova V.V.

Perm State Pharmaceutical Academy, 2, Polevaya St., 614990, Perm, Russia

### Abstract

**Objective.** The study of physico-chemical properties, the development of methods to prove the authenticity, good quality of the content of related impurities and residual organic solvents, and quantitative determination of the substance of 4-methylphenylamide N-benzoyl-5-bromoanthranilic acid.

**Methods.** As the object of the study substance 4-methylphenylamide N-benzoyl-5-bromoanthranilic acid was used. Thin-layer chromatography (TLC) was performed on plates "Sorbfil" PTSH – AF-A-UV (type of sorbent – silica gel STX 1A) in systems of organic solvents of different composition and polarity. Detection of the studied substances was carried out with the help of an UFS irradiator at a wavelength of 254 nm. Studies on the content of residual organic solvent – ethyl acetate were carried out on the gas chromatograph "Crystal 5000.2" (JSC SKB "Chromatek", Yoshkar-Ola) with a flame ionization detector. Introduction of samples was carried out using an automatic dispenser EV-2M. The separation was performed on a capillary column HP-FFAP 50 m × 0.32 mm, 0.52 μm (the stationary liquid phase is polyethylene glycol modified by nitroterephthalic acid). The results were processed using the software

"Chromatech Analyst 2.6". Spectrophotometry in the UV region was performed using the Portlab 511 UV/Vis spectrophotometer.

**Results.** Techniques were developed to prove the authenticity, good quality by the content of related impurities and residual organic solvents – ethyl acetate, and quantitative determination by a spectrophotometric method in the UV region; a study of microbiological purity was carried out.

**Conclusions.** The developed methods for the analysis of 4-methylphenylamide N-benzoyl-5-bromoanthranilic acid for the substance of this compound are the most promising and will be used in the development of methods for its determination in medicinal preparations.

*Keywords:* anthranilic acid, amide, authenticity, chromatography, spectrophotometry

## Введение

Многие патологические состояния, связанные с инфекционными и неинфекционными агентами сопровождаются воспалением, поэтому в медицинской практике очень важно его рациональное подавление. В настоящее время нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) обязательно включают в фармакотерапию многих заболеваний и патологических состояний, и относятся к наиболее часто используемым препаратам. В настоящее время не существует препарата, полностью удовлетворяющего требованиям высокой эффективности и безопасности, поэтому поиск и внедрение новых НПВС остается актуальной проблемой.

С целью поиска и создания, новых НПВС возможно использование различных методов молекулярного дизайна биологически активных веществ. Одним из широко используемых методов целенаправленного поиска соединений с определенным видом биологической активности является молекулярный докинг. К механизмам действия соединений обладающих противовоспалительной активностью относятся взаимодействие с ферментом циклооксигеназа (ЦОГ) 1. При проведении поиска структуры с выраженной противовоспалительной активностью использовали количественную модель «структура-активность» основанную на молекулярном докинге по ферменту ЦОГ 1 [1].

Цель настоящего исследования – изучение физико-химических и химических свойств, разработка методик [7] определения подлинности, доброкачественности, остаточных органических растворителей, количественного определения и исследования микробиологической чистоты соединения – 4-метилфениламида N-бензоил-5-бромантраниловой кислоты (метфенак) (рис.).

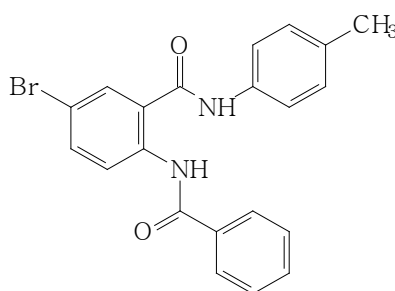


Рис. Структурная формула 4-метилфениламида N-бензоил-5-бромантраниловой кислоты

## Методика

В качестве объекта исследования использовали субстанцию 4-метилфениламида N-бензоил-5-бромантраниловой кислоты. Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на пластинках «Sorbfil» ПТСХ – АФ-А-УФ (тип сорбента – силикагель СТХ 1А) в системах органических растворителей различного состава и полярности. Исследование осуществляли восходящим способом, пробег фронта растворителей составил 8 см. После прохождения фронта растворителей пластинку вынимали из камеры и просушивали под тягой на столике для нанесения образцов УСП-1 (температура нагрева на уровне 50<sup>0</sup>С) в течение 15 мин. Детектирование исследуемых веществ проводили с помощью облучателя УФС при длине волны 254 нм. «Микробиологическая чистота» субстанции была определена в соответствии с требованиями ОФС.1.2.4.00 02.18.

Исследования на содержание остаточного органического растворителя – этилацетата, проводились на газовом хроматографе «Кристалл 5000.2» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Йошкар-Ола) с пламенно-ионизационным детектором. Ввод проб осуществлялся с помощью автоматического дозатора ДАЖ-2М. Разделение производилось на капиллярной колонке HP-FFAP 50 м × 0,32 мм, 0,52 мкм (неподвижная жидкая фаза представляет собой полиэтиленгликоль, модифицированный нитротерефталевой кислотой), которая оптимально подходит для разделения спиртов, эфиров и других низкомолекулярных летучих веществ. Обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения «Хроматэк Аналитик 2.6».

Спектрофотометрию в УФ-области проводили с использованием спектрофотометра Portlab 511 UV/Vis. Измерение оптической плотности в исследуемых объектах проводили при длинах волн 220–400 нм с использованием кварцевых кювет с толщиной поглощающего слоя 1 см и при температуре  $20 \pm 1^\circ\text{C}$  по сравнению с ДМФА.

На кафедре фармацевтической химии очного факультета ПГФА синтезировано и исследовано новое биологически активное соединение – 4-метилфениламид N-бензоил-5-бромантраниловой кислоты (рис.), проявляющее высокую противовоспалительную активность и практически нетоксичное [2]. Исследования проведены на четырёх сериях субстанции, полученных в ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

Метфенак представляет собой белый аморфный или кристаллический порошок, без запаха. Практически не растворим в воде, этаноле 96%, легко растворим в диметилформамиде (ДМФА), диметилсульфоксиде (ДМСО), очень мало растворим в ацетоне. Субстанция плавится без разложения в диапазоне температур от 236 до  $238^\circ\text{C}$ . Потеря в массе при высушивании, определенная при температуре от 100 до  $105^\circ\text{C}$ , не превышает 0,5%.

ИК-спектр соединения, снятый на спектрометре «Specord M-80» в дисках с калия бромидом в области от 4000 до  $400\text{ см}^{-1}$ , имеет характеристические полосы поглощения. В области 3334, 3268  $\text{см}^{-1}$  присутствуют полосы, связанные с валентными колебаниями аминогруппы амидного (CONH) и NH-ацильного (NHCO) фрагментов, а полоса поглощения в области  $1660\text{ см}^{-1}$  соответствует валентным колебаниям карбонила в амидной группе (CONH), сигнал карбонила для NHCO при  $1632\text{ см}^{-1}$ . Характерные полосы поглощения углерод-углеродных связей ароматических колец наблюдаются при 1603, 1568,  $1543\text{ см}^{-1}$ . В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединения, записанном на ЯМР-Фурье спектрометре Mercury-300WB (рабочая частота прибора 300 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub> (внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан), наблюдались: синглет метильной группы в четвертом положении бензольного кольца в амидной группе при 2,35 м.д., мультиплет двенадцати ароматических протонов трёх бензольных колец в интервале 7,10–8,30 м.д., синглет протона амидной группы при 8,40 м.д., и сигнал протона NH-ацильной группы при 11,50 м.д..

Для определения подлинности метфенака были предложены следующие реакции. Наличие ковалентно-связанного брома доказывали по реакции с серебра нитратом после проведения восстановительной минерализации при кипячении в растворе натрия гидроксида с цинковой пылью. Амидную группу доказывали гидроксамовой реакцией при нагревании на водяной бане с щелочным раствором гидроксиламина, при прибавлении к раствору железа (III) хлорида, образуется красно-коричневое окрашивание [6]. Чистоту субстанции метфенака определяли по показателю родственные примеси методом ТСХ в хроматографической системе толуол : триметиламин : ледяная уксусная кислота (10:0,02:0,03) (продукты деструкции субстанции, технологические примеси). Исследовали полученные гидролизаты метфенака и технологически обусловленные примеси: 5-бромантраниловая кислота, 4-метиланилин, 6-бром-2-фенил-3,1-бензоксазин-4(3H)-он и хлорангидрид бензойной кислоты относительно раствора стандартного образца (СО) метфенака. Осуществлен выбор условий определения субстанции метфенак методом тонкослойной хроматографии. В данной системе для всех анализируемых веществ наблюдаются отличные друг от друга величины R<sub>f</sub>: метфенак – 0,24, 4-метиланилин – 0,013, 6-бром-2-фенил-3,1-бензоксазин-4(3H)-он – 0,58.

## Результаты исследования и их обсуждение

Разработана методика идентификации метфенака спектрофотометрическим методом в УФ-области. УФ спектр 0,001% раствора метфенака в ДМФА показал, что в интервале длин волн от 190 до 400 нм имеется максимум при  $280 \pm 2$  нм и плечо в области 305–325 нм. Определен удельный показатель поглощения вещества –  $608,3 \pm 3,3$ .

Для количественного определения метфенака целесообразно использовать его поглощение в растворе ДМФА; аналитическая длина волны – 280 нм; область линейной зависимости оптической плотности растворов от концентрации составляет 4-10 мкг/мл; предел обнаружения – 0,6 мкг/мл. График зависимости оптической плотности от концентрации имеет линейный характер и описывается уравнением регрессии:  $Y = 0,00002 \times X - 2 \times 10^{-8}$ .

Проведена разработка методики количественного определения содержания остаточного органического растворителя этилацетата [4, 5], в субстанции Метфенак. Исследования проводились на газовом хроматографе «Кристалл 5000.2» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Йошкар-Ола) с пламенно-ионизационным детектором. Ввод проб осуществлялся с помощью автоматического дозатора ДАЖ-2М. Разделение производилось на капиллярной колонке НР-FFAP 50 м × 0,32 мм, 0,52 мкм (неподвижная жидкая фаза представляет собой полиэтиленгликоль, модифицированный нитротерефталевой кислотой), которая оптимально подходит для разделения спиртов, эфиров и других низкомолекулярных летучих веществ. Обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения «Хроматэк Аналитик 2.6».

В качестве объектов исследования выступали стандартные растворы этилацетата в диметилформамиде (ДМФА) с концентрацией 0,1%, а также растворы субстанции Метфенак разных серий в ДМФА. В результате проведенных исследований были выбраны следующие условия анализа: хроматографическая колонка – НР-FFAP (50 м×0,32 мм, 0,52 мкм); газ-носитель – азот; давление газа-носителя 75,0 кПа; температура испарителя – 180°C; температура детектора – 250 °C; температура колонки программируемая: начальная температура 50°C, выдержка 5 мин., подъем со скоростью 15°C/мин до 200 °C; расход водорода – 30 мл/мин; расход воздуха – 300 мл/мин; деление потока – 1:5; объем вводимой пробы – 1 мкл. Идентификацию этилацетата осуществляли на основе определения абсолютного времени удерживания, которое в предложенных условиях составило 5,75±0,09 мин. Специфичность методики была продемонстрирована полным хроматографическим разделением пиков этилацетата с пиками балластных веществ, а также отсутствием пика этилацетата на хроматограмме растворителя.

Для апробации разработанных условий и определения наличия указанного в схеме синтеза органического растворителя нами в разработанных условиях были проанализированы 4 серии субстанции Метфенак. Расчет содержания этилацетата проводился по градуировочному графику. Уравнение линейной зависимости  $y=10834x$ , коэффициент корреляции составляет 0,9972. Во всех исследуемых субстанциях установлено наличие этилацетата, содержание которого варьировалось от 0,025% до 0,094%.

При разработке раздела ФС «Микробиологическая чистота» установлено, что субстанция метфенак (категория 2.2 – субстанция синтетического происхождения для производства нестерильных лекарственных препаратов) в условиях проведения испытания (разведение 1:10) не оказывает антимикробного действия в отношении рекомендованных тест-микроорганизмов. Исследование 5 серий субстанции показало соответствие требованиям ОФС.1.2.4.00 02.18 «Микробиологическая чистота» [3].

Для количественного определения субстанции метфенак была разработана методика с использованием спектрофотометрии в УФ-области. Суть методики. Около 0,050 г (точная навеска) соединения переносили в мерную колбу на 100 мл, прибавляли 50 мл ДМФА, перемешивали до полного растворения соединения (10-15 мин.), доводили до метки ДМФА, перемешивали (раствор А). Далее 1 мл раствора А переносили в мерную колбу на 50 мл, доводили до метки ДМФА, перемешивали (раствор Б). Измеряют оптическую плотность раствора Б на спектрофотометре при длине волны 280 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве раствора сравнения использовали ДМФА. Удельный показатель поглощения вещества ( $A_{1\text{см}}^{1\%}$ ) = 608,3. Содержание метфенака в процентах (С (%)) вычисляют по формуле:

$$C(\%) = \frac{A \times V_{\text{развед. (1)}} \times V_{\text{развед. (2)}}}{A_{1\text{см}}^{1\%} \times b \times a \times V_{\text{аликв.}}}$$

где А – оптическая плотность исследуемого раствора;  $A_{1\text{см}}^{1\%}$  – удельный показатель поглощения вещества; b – толщина поглощающего слоя, в см, а – навеска исследуемой субстанции, г,  $V_{\text{аликв.}}$  – объём аликвотной части разведения, мл,  $V_{\text{развед. (1)}}$ ,  $V_{\text{развед. (2)}}$  – объёмы последовательных разведений, мл.

Оценка повторяемости (сходимости) результатов осуществлялась путём статистической обработки выборок, полученных в ходе количественного анализа исследуемого вещества в модельных

пробах на 3-х уровнях концентрации в пределах рекомендуемой аналитической области методик – 80, 100, 120% от количества принятого за 100% – 0,05 г (табл.).

Таблица. Метрологическая характеристика спектрофотометрической методики анализа субстанции метфенак

Уровень	Навеска метфенака, г	Оптическая плотность (A)	Определено метфенака, %	Метрологические данные					
				n	X <sub>средн.</sub>	S	S <sub>x̄</sub>	ΔX	ε
80%	0,0400	0,482	99,04	3	99,31	0,58	0,33	1,42	1,41
	0,0400	0,485	99,66						
	0,0400	0,483	99,25						
100%	0,0500	0,602	98,96	3	99,45	0,83	0,48	2,06	2,05
	0,0500	0,608	99,95						
	0,0500	0,605	99,45						
120%	0,0600	0,726	99,45	3	99,31	0,74	0,42	1,81	1,82
	0,0600	0,721	98,77						
	0,0600	0,728	99,73						
Вся аналитическая область				9	99,36	0,59	0,19	0,43	0,43
Уравнение линии тренда				Y = 12,083X + 0,0003					

На основании полученных результатов построен график зависимости оптической плотности от навески. Линия тренда пересекала ось ординат в точках, близких к нулю (0), что свидетельствовало о правильности разработанной методики. Согласно данным исследования, на каждом уровне концентрации метфенака и в целом в пределах рекомендуемой аналитической области методик получены результаты, удовлетворительные по сходимости. Методика проста в исполнении и не требует дорогостоящих, токсичных реагентов.

## Выводы

1. Изучены ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H- и УФ-спектры, предложены реакции подлинности соединения метфенак.
2. В субстанции метфенак определена потеря в массе при высушивании, которая не превышает 0,5% (в среднем 0,044±0,004%).
3. Установлены нормы качества по содержанию родственных примесей и остаточных органических растворителей.
4. Разработана методика количественного определения спектрофотометрическим методом в УФ-области субстанции метфенак. Разработанные методики анализа 4-метилфениламида N-бензоил-5-бромантраниловой кислоты для субстанции этого соединения являются наиболее перспективными и будут использованы при разработке методик его определения в лекарственных препаратах.

## Литература (references)

1. Андрюков К.В., Коркодинова Л.М. Молекулярный докинг в изучении взаимодействия амидов и гидразидов N-ароилзамещенных галоген(Н)антраниловых кислот с циклооксигеназой 1, проявляющих противовоспалительную активность // Химико-фармацевтический журнал. – 2018. – Т.52, №5. – С. 29-32. [Andryukov K.V., Korkodinova L.M. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. Pharmaceutical chemistry journal.* – 2018. – V.52, N5. – P. 29-32. (in Russian)]
2. Андрюков К.В., Коркодинова Л.М., Гольдштейн А.Г. 4-Метилфениламид N-бензоил-5-бромантраниловой кислоты, проявляющий противовоспалительную активность // Патент РФ на изобретение №2679892. Опубликовано 14.02.2019. Бюллетень №5. [Andryukov K.V., Korkodinova L.M., Gol'dshtejn A.G. *Patent RF na izobretenie N2679892. Opublikovano 14.02.2019.* Patent of Russian Federation №2679892. Publication 14.02.2019. Bulletin N5. (in Russian)]
3. Государственная фармакопея РФ. 14 издание. Т.1. – М., 2018. [Gosudarstvennaya farmakopeya RF. 14 izdanie. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14th edition. V.1. – Moscow, 2018. (in Russian)]



4. Садчикова Н.П., Белов А.Б., Карманова Т.М. Определение остаточных количеств органических растворителей в субстанциях диклофенака натрия // Вестник ВГУ. – 2004. – №1. – С. 184-188. [Sadchikova N.P., Belov A.B., Karmanova T.M. *Vestnik VGU. Bulletin of the Voronezh State University.* – 2004. – N1. – P. 184-188. (in Russian)]
5. Рудаков О.Б., Востров И.А., Фёдоров С.В. и др. Спутник хроматографиста. Методы жидкостной хроматографии. – Воронеж, Изд-во «Водолей», 2004. – 528 с. [Rudakov O.B., Vostrov I.A., Fyodorov S.V. i dr. *Sputnik hromatografista. Metody zhidkostnoj hromatografii.* Chromatograph companion. Liquid chromatography methods. – Voronezh, Publishing House "Aquarius". – 2004. – 528 p. (in Russian)]
6. Сливкин А.И., Садчикова Н.П. Функциональный анализ органических лекарственных веществ / Под ред. академика РАМН, проф. А.П. Арзамасцева. – Воронеж: Воронежский государственный университет, 2007. – 426 с. [Slivkin A.I., Sadchikova N.P. *Funkcional'nyj analiz organicheskikh lekarstvennyh veshchestv / Pod red. akademika RAMN, prof. A.P. Arzamastseva.* Functional analysis of organic medicinal substances / Ed. academician of RAMS, prof. A.P. Arzamastseva. – Voronezh: Voronezh State University, 2007. – 426 p. (in Russian)]
7. Сакарян Е.И., Шемеринкина Т.Б., Бармин А.В. и др. Фармацевтические субстанции. Требования Государственной фармакопеи к их стандартизации // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – Т.62, № 5-6. – С. 63-67. [Sakaryan E.I., Shemerinkina T.B., Barmin A.V. i dr. *Antibiotiki i himioterapiya.* Antibiotics and chemotherapy. – 2017. – V.62, N5-6. – P. 63-67. (in Russian)]

### Информация об авторах

*Андрюков Константин Вячеславович* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии ФОО ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: k\_andrukov@mail.ru

*Люст Елена Николаевна* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры токсикологической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: elenalyust@mail.ru

*Тумилович Екатерина Юрьевна* – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры токсикологической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: e.tumilovich@gmail.com

*Коркодинова Любовь Михайловна* – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии ФОО ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: korkodinovalm@pfa.ru

*Новикова Валентина Васильевна* – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: novikova-vv@pfa.ru

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 618.2-07+396.6

**«ПЛОДОИЗГНАНИЕ» КАК ОСНОВНОЙ СПОСОБ КОНТРОЛЯ РОЖДАЕМОСТИ У КРЕСТЬЯНОК XIX в.**

© Мицюк Н.А.<sup>1</sup>, Пушкарева Н.Л.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 219014, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>Институт этнологии и антропологии РАН, Россия, 119991, Москва, Ленинский пр-т, 32а

*Резюме*

**Цель.** Анализе традиционных способов контроля над рождаемостью, распространенных в народной среде в XIX в. в условиях законодательного запрета «плодоизгнаний».

**Методика.** В работе над заявленной темой, с одной стороны, были актуальны подходы и методы гендерной истории, направленные на проблематизацию женского опыта, женской повседневности в истории России, а с другой, – методы «кейс-стади», нацеленные на исследование конкретных случаев (судебные разбирательства). Актуальными для нас явились подходы социальной истории медицины и биополитики. Придерживаясь междисциплинарного подхода, использовались три вида различных источников: этнографические (данные этнографов XIX в. о повседневной жизни крестьянского населения), правовые (данные окружных судов XIX в., рассматривавшие дела по подозрению в «плодоизгнании») и медицинские (земская статистика).

**Результаты.** Практики «плодоизгнания» являются традиционными способами регулирования рождаемости. Отношение к ним зависело от развития государственных и социальных институтов. До XVII в. «плодоизгнание» не являлось преступлением. Оно порицалось религиозными и моральными нормами. С развитием абсолютистских тенденций, усилением государственных институтов демографический вопрос стал иметь особую значимость. Контроль над репродуктивным поведением населения перешел к государству. «Плодоизгнание» стало уголовно-наказуемым деянием. В XIX в. происходило закрепление в юридических документах особенностей наказуемости и привлечения к суду лиц, виновных в производстве аборт. В народной среде сформировались различные способы ограничения рождаемости. Основной канал передачи «особых знаний» – условная «женская сеть», которую составляли сельские повивальные бабки («бабушки»), представительницы народной медицины, более старшие женщины. Данные способы в XIX в. приобрели всеобщий характер, проникая в городскую среду через прислугу, нянь, кормилиц, сельских повитух. Распространение имели механические, химические средства (органические и неорганические), ритуальные действия, а также средства народной медицины. Привлечение средств народной медицины было связано с географическим фактором. Крестьянки использовали растения, произрастающие в их климатической зоне проживания. История уголовного преследования за совершенные «плодоизгнания» показывала неэффективность и сложность привлечения женщин к суду, а значит, и самого государственного контроля. Суровый уголовный закон на практике оказывался малоприменим. Судебные случаи показали ничтожность реальных уголовных приговоров по обвинению в искусственном прерывании беременности.

**Заключение.** Неэффективность уголовного преследования в условиях роста числа криминальных абортов требовала нового решения проблемы, что создавало благоприятные условия для придания ей статуса социально-медицинской и внедрения медицинского контроля над репродуктивным поведением населения.

*Ключевые слова:* история медицины, история абортов, история деторождения, «плодоизгнания», контроль рождаемости, история материнства

**«PLODOIZGNANIE» IS THE MAIN METHOD OF BIRTH CONTROL IN PEASANT WOMEN OF THE XIX CENTURY**

Mitsyuk N.A.<sup>1</sup>, Pushkareva N.L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

<sup>2</sup>Institute of Ethnology and anthropology of Russian Academy of Sciences, 32a, Leninsky prospect, 119991, Moscow, Russia

### Abstract

**Objective.** The aim of the study was to analyze the traditional methods of birth control, widespread among the peasants in the XIX century under the legal prohibition of abortion.

**Methods.** The most relevant were the approaches of gender history, aimed at the study of women's experience, women's everyday life in the history of Russia, as well as the methods of "case study" aimed at the study of specific cases, and case study methods. Adhering to a multidisciplinary approach, we used three kinds of sources: ethnographic (data ethnographers of the XIX century about everyday life of the peasant population), legal (data from courts, cases of suspected abortion) and medical («zemskaj» statistics).

**Results.** Practices of «plodoizgnanie» are traditional methods of birth control. Attitude to them depended on the development of state and social institutions. «Plodoizgnanie» was not a crime until the seventeenth century. It was condemned by religious and moral norms. With the development of absolutism, strengthening of state institutions, the demographic issue has become of particular importance. Control over the reproductive behavior of the population passed to the state. "Plodoizgnanie" became a crime. In the nineteenth century the development of antiabortion legislation began. Among the peasants, different methods of birth control formed. The main channel of transmission of "special knowledge" – "women's network", which consisted of rural midwives ("babushki"), representatives of traditional medicine, older women. Mechanical, chemical (organic and inorganic), ritual, and traditional medicines were spread. Attraction of traditional medicine was associated with the geographical factor. Peasant women used plants that grew in their climatic zone of residence. The history of criminal prosecution for "plodoizgnanie" showed the inefficiency and the difficulty of attracting women to the court, and, therefore, the state control. The harsh criminal law proved to be inapplicable in practice. Court cases showed the nullity of real criminal convictions for artificial termination of pregnancy.

**Conclusion.** The ineffectiveness of criminal prosecution in the face of the growing number of criminal abortions required a new solution to the problem. This created favorable conditions for giving "plodoizgnanie" the status of a socio-medical problem to "fructifications" and the introduction of medical control over the reproductive behavior of the population.

*Keywords:* history of medicine, history of abortion, history of childbirth, "plodoizgnanie", birth control, history of motherhood

### Введение

Абортивные практики – практики глубоко укорененные и традиционные, существовавшие искони, во все времена и во всех обществах. Даже в тексте клятвы Гиппократов упоминают «абортивный пессарий», который истинный врач не должен давать женщине [6]. До первого демографического перехода (раннее Новое время) и появления устойчивых представлений о контрацепции искусственное прерывание беременности было основным способом контроля над числом и временем рождений, путем предотвращения нежелательных беременностей, инструментом управления женским телом и его репродуктивной функцией, способом рационализации их сексуальности. Отношение к этим практикам веками было негативным во всех обществах и культурах и при этом тесно увязанным развитием религиозных, государственных и социальных институтов.

Цель представленной публикации состоит в анализе традиционных способов контроля над рождаемостью, распространенных в народной среде в XIX в. в условиях законодательного запрета «плодоизгнаний».

Актуальность изучения истории абортивных практик обусловлена как всей предшествующей истории (Советская Россия явилась первой в мире страной, легализовавшей аборты постановлением народного комиссариата юстиции «Об искусственном прерывании беременности» 18 ноября 1920 г.), так и современной демографической ситуацией. Несмотря на реализацию социальной политики в области охраны материнства и детства, внедрению новых принципов планирования семьи, мер, направленных на повышение рождаемости – наша страна продолжает лидировать по количеству абортов (Historical abortion statistics, Russia // <http://www.johnstonsarchive.net/policy/abortion/ab-russia.html>).

### Методика

История абортов России – междисциплинарная тема, привлекающая внимание социальных историков, демографов, этнологов, правоведов [1, 3, 4, 11, 19-21, 26, 32], реже историков

медицины. Нам важно было вписать данную страницу в историко-медицинский дискурс. Придерживаясь междисциплинарного подхода, мы опираемся на три вида различных источников: этнографические (данные этнографов XIX в. о повседневной жизни крестьянского населения), правовые (данные окружных судов XIX в., рассматривавшие дела по подозрению в «плодоизгнании») и медицинские. Именно представители медицинского сообщества (преимущественно земские врачи) стали фиксировать способы традиционного регулирования рождаемости среди крестьянского населения, впервые начали собирать статистические данные, свидетельствующие о росте числа плодоизгнаний в обществе, отмечая девиацию в традиционном репродуктивном поведении.

В работе над заявленной темой, с одной стороны, были актуальны подходы и методы гендерной истории, направленные на проблематизацию женского опыта, женской повседневности в истории России, а с другой, – методы «кейс-стади», нацеленные на исследование конкретных случаев (судебные разбирательства). Актуальными для нас явились подходы социальной истории медицины и биополитики (М. Фуко, П. Конрад, И. Иллич) [18]. Согласно последнему, возрастающий контроль медицины над телом человека связан прежде всего с развитием государственных институтов и обществ буржуазного типа [30]. Медицинский контроль рассматривался ими в качестве важнейшего средства регуляции поведения индивида, которое усиленно начинает использоваться с развитием государственных институтов в условиях неэффективности правового контроля.

## Результаты исследования

Традиционные практики абортирования. Искусственное прерывание беременности относилось не только к частной сфере, но и к публичной сфере, так как сама практика являлась девиацией традиционного матриониального поведения, подрывая устои социальных норм, а в дальнейшем наносила урон государственным интересам. До начала Нового времени (XVII в.) «плодоизгнание» в России не являлись преступлением с законодательной точки зрения. Оно порицалось религиозными и моральными нормами. Традиционная мораль, основанная в том числе на религиозных верованиях, причисляла «плодоизгнание» к тяжкому греху. С позиции христианского вероучения человек считался самостоятельным существом с момента зачатия. Дети рассматривались, как «благословение божье». Женщин совершавших «плодоизгнание» и людей помогавшим им называли «душегубцами». По мнению этнографов такое отношение к абортам в крестьянской традиции сложилось под влиянием христианского представления о зарождении и сущности человека: «С точки зрения верующего самое главное в человеке – то, что является неперемным условием его жизни и делает человека созданием «по образу и подобию Божьему» – это его бессмертная душа, точнее, в земной жизни душа, заключенная в тело. И поэтому любой безнравственный поступок, тем более преступление рассматривались как «пагубление» души – и своей, и чужой. Убийство вследствие этого расценивалось как насильственное отлучение чужой души от тела, лишение ее возможности принять перед смертью христианское напутствие и тем самым пагубление своей души» [13]. Представления крестьян в различных регионах России о том, когда именно появлялась душа у плода различались. Встречались рассуждения о том, что душа зарождается с момента шевеления плода (РЭМ. Ф. 7. Оп. 1. Д. 240. Л. 207; Д. 65. Л. 5 об). Другие полагали, что с момента зачатия плод уже наделен душой (РЭМ. Ф. 1. Оп. 2. Д. 433а. Л.130). В любом случае считалось, что «вытравление» плода – это лишение жизни существа, наделенного душой. Женщину, «сгубившую» дитя «при муже» (то есть замужнюю) предлагалось постригать в монахини: плодоизгнание через отвары трав приравнивалось к убийству, за него накладывалась многолетняя (от 5 до 15 лет) епитимья (запрет употреблять мясную пищу, поклоны, покаяние).

В крестьянской среде традиционно регулирование репродуктивного поведения женщины осуществляла община, о чем свидетельствуют даже поздние этнографические материалы. Н.А. Миненко, изучавший жизнь крестьян Сибири, указывал, что община устанавливала своеобразный контроль над поведением беременной женщины, дабы она не «вытравила» плод. Это было вызвано не столько религиозно-нравственными мотивами, сколько прагматической реальностью – заботой о сохранении и увеличении численности крестьянской общины: «Дети считались достоянием всей общины, и крестьянский мир делал все возможное для их сохранения, в данной ситуации прибегали к прямому надзору за забеременевшей девушкой» [17].

С XVII в. «плодоизгнание» стало рассматриваться в качестве уголовно-наказуемого деяния (см. ниже). Несмотря на это, данный способ ограничения рождаемости был широко распространён и сохранял устойчивость вплоть до начала XX в. В крестьянской среде сформировались традиционные практики избавления от нежелательной беременности и рождения новых детей, среди которых инфантицид и плодоизгнание.

В отношении искусственного прерывания беременности в XIX в. в употреблении были различные термины. В народной традиции использовались в основном понятия глагольного типа, означавшие произведение действия над собой: «выкинуть», «пустить кровь», осуществить «душегубство», «вытравить плод», «извести плод во чреве» [21-24, 28]. С развитием законодательных норм, регулировавших данный процесс, утвердились юридические термины – «плодоизгнание», «преступный выкидыш», «намеренный выкидыш», которые отражали виновность деяния. Термин «аборт» утвердилось только в начале XX в. благодаря медицинскому дискурсу (*abortus*) (лат.), что означало «преждевременные роды», «выкидыш»). Искусственное прерывание беременности стало квалифицироваться прежде всего как медицинская операция.

Традиционные способы абортирования имели всесловный характер. В ситуации официального запрета и общественного осуждения тех, кто производил плодоизгнание, табуированности темы, в народной среде «особые знания» передавались через условную «женскую сеть». «Каналами» передачи нередко выступали повивальные бабки (как необразованные, так и получившие специальное образование), старшие, а значит, более опытные женщины делились знаниями с менее сведущими в этом вопросе. К абортированию прибегали преимущественно незамужние девушки, прислуга, вдовы, солдатки, жены офицеров, забеременевшие в отсутствии своих мужей. Распространение имели механические, химические средства (органические и неорганические), ритуальные действия, а также средства народной медицины. Данные способы производства искусственного выкидыша использовались не только среди крестьянок, они были распространены и среди горожанок. В высшие классы, в городскую среду эти знания проникали через прислугу, крестьянок, приезжавших на заработки в город, через частнопрактикующих врачей, аптекарей, которые также использовали в своей практике методы народной медицины. Городские врачи, осуществлявшие регулярные медицинские осмотры проституток, могли получать от них сведения об используемых способах плодоизгнания и контрацепции.

Среди крестьянок были распространены механические способы избавления от беременности. Врачи, изучавшие случаи плодоизгнаний в медицинской и судебной практике, указывали, что этот тип абортирования встречался в 1,7 раз чаще [12]. Механические практики плодоизгнания применялись и среди горожанок. Об их присутствии свидетельствовали как земские, так и городские врачи, к которым обращались женщины, нуждавшиеся в помощи. Кроме этого случаи механического плодоизгнания фиксировали врачи, проводившие судебно-медицинскую экспертизу и устанавливавшие причину смерти женщин при вскрытии.

Для того, чтобы «вытравить», «выжить», «выкинуть» плод, женщины туго перетягивали живот полотенцами, тряпками, холстами, веревками, поперечниками от конской сбруи. Совершались различные механические действия, призванные умерщвить плод. Зачастую «давили нутро», «мяли» живот, помещали на него тяжелые предметы, ударяли себя кулаками, различными предметами, «упирались» на тупой конец кола и проч. Женщины прыгали с высоты – крыши домов, сеновала, чердака, лестницы [24, 28].

Распространенным средством абортирования было введение в полость матки различных предметов (такowymi могли быть шпильки, спицы, веретено, перья, палочки), основное назначение которых – проколоть плодный пузырь и вызвать самопроизвольный выход плода [12, 25, 33]. Практиковалось также введение в полость матки специальных жидкостей, среди которых наибольшее распространение имели растворы спорыньи, пороха, ртути, глауберовой соли, буры [12]. Доказательства произведенных манипуляций находили врачи в том случае, если женщины умирали. Результаты судебно-медицинской экспертизы, как правило, показывали содержание «во внутренностях» фосфора, спорыньи, шафрана.

Народная медицина приходила на помощь женщине как при неспособности забеременеть, так и для избавления ее от нежелательной беременности. Использовались различные химические соединения и средства, действие которых было опасно не только для плода, но и для жизни матери, ввиду высокого содержания ядов. Женщины замешивали в воде и пили различные вещества, чаще доступные в хозяйстве; в ранние века – отвар луковых перьев, настой корицы в вине, белену, чернобыл, настой можжевельника на водке [2]; в XIX в. в ход шли порох, селитра [9], керосин, ртуть, мышьяк, фосфорные спички, толченый сургуч, сера. Употребляли толченое стекло (разводили в молоке, стараясь вызвать желудочное кровотечение, а с ним и выкидыш), песок, получаемый от точения железных и стальных инструментов [24]. Подробности использования всех этих «народных» методов абортирования были собраны в середине XIX в. информаторами Этнографического бюро кн. В.Н. Тенишева и прокомментированы врачами и юристами.

В народной медицине для «вытравления плода» использовались растения, произрастающие в природно-климатической зоне проживания населения (таблица 1). Сведения об употреблении этих

растений становились известны исследователям крестьянского быта, а также врачам, проявлявшим интерес к народной медицине.

Таблица 1. Применяемые средства народной медицины в различных регионах и среди отдельных народов Российской империи

Регион, народ	Наиболее распространенные средства abortирования
Сибирь	Свинцовые белила
Губернии Центральной России	Спорынья, ртуть, сулема, настой на фосфорных спичках, порох, селитра, керосин, киноварь, мышьяк
Киевская губернии	Настойка пиона
Татарки	Сулема, сок чистотела, настой баранца, янтарь и янтарная вода, трилистник
Малороссия	Белый переступень, казачий можжевельник
Якуты	Настой багульника
Астраханская губерния	Крепкий водочный настой алоэ, шафрана, янтарное масло, водный настой ромашки
Лифляндские губернии	Волчье лыко, бура, сулема, янтарное масло
Витебская губерния	Спорынья, йодистый калий, фосфор, хинин, азотная кислота, чемерица, мышьяк, стрихнин

Для «вытравления» плода в народной медицине применяли средства, которые также имели особое символическое значение. В широком распространении для прерывания беременности среди женщин Центральной России была спорынья (род грибов), которую в простонародье нередко называли «черные рожки». Впервые врачи обратили внимание на частое использование спорыньи среди женщин Малороссии с целью плодоизгнания в конце XVIII в. [29]. Само название носило эвфемистический характер. В дословном переводе обозначая «плодородие», «изобилие», спорынья уничтожала зерновые культуры, прежде всего рожь, фактически выступая паразитом. Крестьянки делали настои из спорыньи, выпивая стакан настоя натошак. В ряде регионов Центральной России для этой цели использовался чистотел [9]. В народной медицине чистотел часто употреблялся для борьбы с бородавками, в связи с этим другое (народное) название этого растения – «бородавочник». Можно предположить, что его способности уничтожить инородное образование на теле (бородавку) приписывали особую силу в ликвидации нежелательной беременности (плода). Применялся также папоротник, который, очевидно выступал символом бесплодия, так как он не цветет и не приносит плодов.

Несмотря на уголовное преследование, нравственное и религиозное осуждение, дореволюционные этнографы отмечали неоднозначное отношение к плодоизгнанию. Многие крестьяне оправдывали практику прерывания беременности, тем самым легитимизируя ее [21]. Это касалось случаев внебрачной беременности, семей, страдавших нуждой, женщин, работавших по найму в городе, занимавшихся отходничеством.

По сообщениям этнографов конца XIX в., крестьяне оценивали распространившиеся случаи плодоизгнания, как «распуту» молодежи. Совершение «выкидыша» относилось к более тяжкому греху, чем, к примеру, внебрачное рождение: «Их обегают замужеством и гораздо больше шансов выйти замуж имеет девка, явно родившая, чем та, о которой известно, что она произвела выкидыш» [24]. В ряде регионах корреспонденты этнографических бюро фиксировали сравнительно терпимое отношение к плодоизгнанию [3, 4]. Народная мораль зачастую с некоторым пониманием относилась к незамужним девушкам, желавшим скрыть внебрачную беременность, в большей степени осуждая тех, кто вызывался ей помочь «вытравить» ребенка. Часто их считали самыми «последними», подлыми людьми, даже убийство которых могло не расцениваться как грех [24].

Устойчивость практик «плодоизгнания» объяснялась неэффективностью уголовного законодательства, что доказывает анализ судебных случаев, связанных с привлечением женщин по обвинению в производстве «незаконного» аборта.

Неэффективность законодательного запрета абортов. С развитием государственных институтов, обществ буржуазного типа, по мнению М. Фуко, усиливался властный контроль над телом человека [31]. Наметившиеся абсолютистские тенденции, имперская политика, основанная на завоевании и присоединении новых территорий также оказывали существенное влияние на регулирование репродуктивного поведения граждан. Деторождение становилось сферой государственных интересов, так как его рост положительно сказывался на демографии и означал

увеличение числа налогоплательщиков и потенциальных рекрутов. С разрушением феодальных связей, формированием сильной политической власти, централизацией, развитием капитализма в законодательствах европейских государств закреплялся запрет на аборт и соответственно, уголовное преследование за их совершение. Государство начинало осуществлять контроль над репродуктивным поведением населения, рассматривая потенциального ребенка с позиции собственных демографических интересов. Так зарождалась новая «политика аборт» [36], контролируемая государством через властные институты.

В России зарождение этой новой «абортной политики» [36] – политики, контролируемой государством через множество структур, но направленной на безоговорочный контроль за репродуктивным поведением женщин, относится к периоду, когда «старина с новизной перемешались», то есть к предпетровскому времени. С утверждением в 1613 г. новой царской династии, развитием абсолютистских тенденций, территориальным разрастанием страны на Восток численность населения Российского государства стала вопросом особой важности. Запрет на «плодоизгнание» стал рассматриваться в качестве одного из способов преумножения населения. «Вытравление» плода оказалось приравнено к особо тяжкому преступлению и могло иметь самые строгие последствия, вплоть до лишения жизни женщины. Социальный контроль за ее репродуктивным поведением перешел от церкви к государству. «Исторически наказуемость аборта выросла на религиозной почве» [34], полагали дореволюционные правоведы, но по факту наказание за него стало уголовным не ранее введения в действие Соборного уложения 1649 г. Именно этот нормативный акт ввел смертную казнь за прерывание беременности. В то же время статья закона (глава XII, ст. 26) предполагала данное наказание женщинам, зачавшим исключительно в «блуде», о женщинах, решившихся избавиться от беременности в браке закон ничего не говорил: «А будет которая жена учнет жити блудно и скверно, и в блуде приживет с кем детей, и тех детей сама, или иной кто по ея велению погубит, а същется про то допряма, и таких беззаконных жен, и кто по ея велению детей ея погубит, казнити смертию безо всякия пощады, чтобы на то смотря, иные такова беззаконного и скверного дела не делали, и от блуда унялися» (Соборное уложение 1649 г. (<http://www.hist.msu.ru/ER/Etext/1649/22.htm>)).

Смертная казнь за «плодоизгнание» была отменена Петром I в 1715 г. Этому можно найти различные объяснения. С одной стороны, это политика вестернизации России, смягчения нравов в быту. С другой стороны, в связи с многочисленными войнами, гибелью населения, и прежде всего мужчин, проблема внебрачных детей становилась особенно актуальной. Вероятно, законодатель вынужден был закрывать глаза за возросшие случаи детоубийства и избавления от нежелательных беременностей.

В XVIII в. впервые на государственную значимость проблемы «плодоизгнания» в России обратил М.В. Ломоносов в трактате «О размножении и сохранении российского народа». Его основным аргументом в пользу борьбы с детской смертностью и «плодоизгнанием» был интерес государства, так как именно в росте населения, по мнению ученого, «состоит величество, могущество и богатство всего государство, а не в обширности, тщетной без обитателей» [16]. Он призывал государство заботиться о «плодородии родящих», что положительно скажется на благосостоянии государства.

В XIX в. с развитием государственных институтов и законодательства «плодоизгнание» стало квалифицироваться в качестве преступления против личности. Впервые в «Уложении о наказаниях уголовных и исправительных» (все редакции – 1845, 1866, 1885, 1903 гг.) появилось подробные определения того, кого привлекать к ответственности, а также меры смягчения и ужесточения наказания [10]. Государство действовало в рамках демографических интересов. Деторождение относилось к женской обязанности, которую в какой-то мере рассматривали, как вариант ее «воинской повинности» [14]. С ростом числа «преступных выкидышей» в начале XX в. врачи напрямую увязывали деторождение с проблемой комплектования армии: «Тревога по поводу нарастающей частоты преступного выкидыша особенно обострилась за последнее время между прочим и потому, что на уменьшение деторождения стали смотреть, как на обстоятельство, обуславливающее ослабление военной мощи государства» [15]. Некоторая либерализация закона была предусмотрена редакцией Уложения от 1903 г. В статьях отменялось наказание в виде ссылки в Сибирь на поселение или каторжные работы.

Закон был суров к женщинам, производившим аборт, и лицам, помогавшим им в этом. Женщина, уличенная в совершении «плодоизгнания» лишалась всех званий и состояний и ссылалась в Сибирь на поселение (ст. 1462 Уложения 1888 г.) или получала тюремный срок до 6 лет. Соучастниками преступления рассматривались лица, помогавшие произвести «плодоизгнание». При этом наличие у производящего аборт лица специального медицинского образования (будь то врач или образованная повивальная бабка) повышало степень ответственности. С развитием научного акушерства в руках квалифицированных врачей становилось все больше средств,

позволявших произвести аборт. Осознавая этот факт, законодатель накладывал особую ответственность на профессионалов. Они могли быть лишены всех званий и состояний и сосланы на каторжные работы до 8 лет (ст. 1461). Даже в научном дискурсе для обозначения тех, кто производил «преступный выкидыш» употреблялись негативные в смысловом выражении словосочетания («гиены материнского чрева», «специалисты-плодоизгнатели») [14].

В то же время статьи закона, их неопределенность, сложность квалификации действий женщины и медицинского персонала, давали широкие возможности избежать наказания, делая существовавший суровый закон формальным. Аборт мог быть представлен в виде выкидыша, мертворождения, несчастного случая. Женщина могла утверждать, что она находилась в неведении и следовала рекомендациям повивальной бабки или врача, что избавляло ее от наказания (с. 1461). Кроме этого закон содержал положения, которые позволяли женщине значительно облегчить наказание. В частности, если обвиняемая заявляла, что ребенок родился мертвым и она в страхе «скрыла его тело», то максимальный срок наказания – 8 месяцев тюремного заключения (ст. 1460).

Формальность и слабое практическое применение антиабортного законодательства доказывают реальные судебные случаи. Анализ судебных случаев показывает, что крайне малое число женщин получали реальные сроки по обвинению в «плодоизгнании». Это было связано с тем, что доказать произведенный аборт было чрезвычайно сложно. Юрист М.Н. Гернет, исследовавший проблему детоубийства в России в конце XIX в., приводит статистические данные приговоров окружных судов, которые показывают, что до суда было доведено ничтожное количество дел в отношении совершивших «плодоизгнание» и инфантицид [5].

Женщины, обвиненные в совершении плодоизгнания и умерщвлении новорожденных, как правило, настаивали на том, что находились в неведении, в «беспамятстве», что припоминают происходившее, как «в тумане». Все привлеченные по данным статьям описывали свое бедственное положение, обман со стороны мужчин, зачастую настаивая на том, что ребенок родился мертвым [12]. Подобные формулировки при отсутствии доказательств вины не позволяли в дальнейшем поддерживать линию обвинения. Медикализация деторождения приводила к тому, что врачи, при заинтересованности одной из сторон, могли привлекать всё больше доводов, способных научно оправдать обвиняемую. В частности, в учебниках по акушерству и судебной медицине конца XIX в. авторы описывали состояния «обморока роженица», при котором она могла не контролировать своих действий [8, 12]. Женщины, часто ссылавшиеся на своё «беспамятство», в данных случаях получали научно-доказанное оправдание.

Суммируя все обстоятельства суды присяжных зачастую оправдывали обвиняемых или привлекали их к аресту на несколько дней, реже месяцев [5]. Суд становился на сторону женщин, в какой-то степени оправдывая совершенные ими деяния под давлением сложных обстоятельств. Фактически происходила легитимизация абортных практик присяжными заседателями в условиях нелегальности самой практики. Эту тенденцию улавливали современники, подчеркивая, что «...воровство, обман, клевета вызывают в окружающих отвращение, женщина, виновная в плодоизгнании не лишается уважения» [22]. Присяжные заседатели руководствовались не столько законом, сколько учитывали комплекс мотивов, побудивших женщину прервать беременность. На практике зарождалась квалификация действий, связанных с практиками абортирования, в то время, как закон не предусматривал такой возможности. Это касалось как «плодоизгнаний», так и детоубийства. Частично исследуя результаты Московского, Рязанского, Владимирского окружных судов за 1903, 1908 гг. (табл. 2), М.Н. Гернет приводит разбор 47 случаев обвинений в детоубийстве с вынесенным приговором. Анализ этих случаев показывает, что 55% женщин были оправданы, 15% – арестованы на срок до 7 дней, 17% – на срок до трех недель. К тюремному заключению на срок до 3 лет были приговорены только 6% женщин.

Таблица 2. Решение окружных судов в отношении женщин, заподозренных в совершении умерщвления новорожденного (данные Московского, Рязанского, Владимирского окружных судов за 1903, 1908 гг.).

Мера наказания	Количество дел	%
Оправданы	26	55
Арест на 3 дня	5	11
Арест на 7 дней	2	4
Арест на 3 недели	8	17
Заключение на 1 год	3	6
Заключение на 3 года	3	6



Статистические данные по Витебской губернии, приведенные в исследовании В. Линденберга, подтверждают положение о ничтожном числе разбирательств по вопросу о «плодоизгнании». Из 573 дел по детоубийству и «плодоизгнанию», рассматриваемых в окружных судах Витебской губернии за 1897-1906 гг., только 6 случаев (1,04%) приходилось на аборт [12]. Процент осужденных по обвинению в детоубийстве был крайне низок. Наиболее распространенная форма наказания – арест на несколько недель. Ни одно обвинение в «плодоизгнании» за 10 лет, по данным Линденберга, не было доведено до суда. Схожая ситуация наблюдалась в делах по детоубийству (табл. 3).

Таблица 3. Число детоубийств и результаты судебных разбирательств в Витебской губернии за 1897-1906 гг.

Дела	Количество	%
Всего дел по обвинению	567	100
Прекращены прокурором	339	59,8
Виновные не обнаружены	227	66,9
Отсутствие доказательств	103	30,3
По высочайшему повелению	9	2,6
Доведены до суда	228	40,2
Тюремное заключение на 4 года	1	0,4
Оправданы	27	11,8
Ссылка	1	0,4
Арест 7 месяцев	1	0,4
Арест 1-3 месяца	27	11,8
Арест 1-3 недели	163	71,5
Арест 5 дней	5	2,2

Доктором медицины А.В. Грегори, изучавшим случаи обвинения в плодоизгнании в Варшавской губернии за 1885-1904 гг., был сделан схожий с его коллегами вывод о малочисленности судебных разбирательств. За 20 лет было возбуждено 47 дел, из которых 36 были прекращены прокурорским надзором. Из 11 дел, дошедших до суда, только в 3-х случаях был вынесен обвинительный приговор [7]. Обвинения в совершении абортов или детоубийств, по свидетельствам Грегори, нередко получали квалификацию тяжелых последствий «самопомощи» (ситуаций, когда женщина рожала самостоятельно без привлечения кого-нибудь в помощники). Женщины ссылались на трудный роды, на самостоятельные попытки «вытащить» ребенка из положения стоя обеими руками, говорили о выпадении ребенка из положения стоя, вследствие чего он получал травму и погибал [12].

Несмотря на суровость уголовного закона, случаи «плодоизгнаний» к концу XIX в. существенно возросли. Доказательством тому явилась медицинская статистика. Врачи стали фиксировать тенденцию существенного роста числа «выкидышей» среди крестьянок. В начале XX в. врачи признавались, что «3/4 от всех современных выкидышей искусственны и незаконны» [35]. Известный акушер-гинеколог, активный деятель Попечительства об охране материнства А.А. Рейдлик констатировал, что за 65 лет в России число выкидышей возросло в 49 раз [27]. Отчеты повивальных бабок, находившихся на службе при городских больницах и выезжавших к женщинам домой, также содержат информацию о возросшей тенденции выкидышей. Если в отчетах 1820-30-х гг., в условиях зарождавшегося профессионального акушерства в России, повивальные бабки практически не фиксировали случаи мертворождений, то в начале XX в. выкидыши и мертворождения стали часто встречаться в их отчетах [19]. К примеру, повивальная бабка Смирнова в отведенном ей участке в Санкт-Петербурге с августа по ноябрь 1901 г. зафиксировала 31 случай вызова к беременным, из которых 8 были выкидыши, что составляло четверть всех вызовов (ЦГИА СПб. Ф. 255. Оп. 4. Д. 3. Л. 1-3).

Тенденцию к росту мертворождений можно проследить по судебно-медицинской статистике. Врач В. Линденберг изучал все случаи детоубийства и плодоизгнания по Витебской губернии (по судебным делам) за 1897-1906 гг. (табл. 3). Приводимые им данные показывают, что количество зафиксированных в судебных документах плодоизгнаний было крайне низким, в то время, как число мертворождений и недоношенных значительным.

Таким образом, в случае возникновения осложнений после произведенных в домашних условиях плодоизгнаний женщины поступали в родильные отделения, где им чаще всего в медицинских картах записывали диагноз «мертворождение» или «преждевременный выкидыш». Необходимо добавить, что медицинская статистика – вершина айсберга. Случаи мертворождений за пределами

медицинских учреждений и при отсутствии подозрений в детоубийстве, никак не регистрировались. Это происходило главным образом от того, что отсутствовали законодательные акты, обязывавшие врачей фиксировать случаи мертворождений.

Таблица 4. Судебные дела Витебской губернии за 1897-1906 гг., связанные с детоубийством и плодоизгнанием

Рассматриваемое в суде дело	Число случаев	%
Детоубийства и плодоизгнания	573	100
Плодоизгнание	6	1,04
Детоубийство	567	98,95
Мертворождения	66	11,51
Недоношенные	46	8,02
Причина смерти не определена	135	23,56
Умершие вне ответственности матери	92	16,05
Несостоятельных по обвинению	135	23,56

## Заключение

Практики «плодоизгнания» в условиях отсутствия научных (медицинских) способов регулирования рождаемости относятся к традиционным средствам ограничения рождаемости. Данный способ, несмотря на резко отрицательное отношение социальных норм, имел повсеместную распространенность и устойчивость. Отношение к абортам зависело от развития государственных и социальных институтов. Одна из первых попыток контроля репродуктивного поведения населения состояла в введении уголовного наказания за «плодоизгнание». На пути легализации абортов (1920 г.) и приданию проблеме статуса социально-медицинской можно выделить два основных этапа: религиозно-нравственное осуждение «плодоизгнаний», а с XVII в. введение уголовного преследования за подобные деяния. В XIX в. происходило закрепление в юридических документах особенностей наказуемости и привлечения к суду лиц, виновных в производстве абортов. Совершение «плодоизгнания» относилось к преступлению, совершенному против жизни человека. В то же время законодательный контроль над репродуктивным поведением населения выражал прежде всего демографический интерес государства. С развитием государственных институтов, оформлением абсолютистских тенденций контроль над телом человека также увеличивался.

В народной среде сформировались различные способы ограничения рождаемости. Основной канал передачи «особых знаний» – условная «женская сеть», которую составляли сельские повивальные бабки («бабушки»), представительницы народной медицины, более старшие женщины. Данные способы в XIX в. приобрели всесловный характер, проникая в городскую среду через прислугу, нянь, кормилиц, сельских повитух [20]. Распространение имели механические, химические средства (органические и неорганические), ритуальные действия, а также средства народной медицины. Привлечение средств народной медицины было связано с географическим фактором. Крестьянки использовали растения, произрастающие в их климатической зоне проживания. Кроме средств народной медицины применялись различные химические соединения.

История уголовного преследования за совершенные «плодоизгнания» показывала неэффективность и сложность привлечения женщин к суду, а значит, и самого государственного контроля. Суровый уголовный закон на практике оказывался малоприменим. Судебные случаи показали ничтожность реальных уголовных приговоров по обвинению в искусственном прерывании беременности. Это было связано как со сложностью доказательства произведенного аборта, так и фактической легитимацией плодоизгнаний судами присяжных. Подобная ситуация требовала нового решения проблемы, что создавало благоприятные условия для придания ей статуса социально-медицинской и внедрения медицинского контроля.

*Исследование выполнено в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых, проект МД-3743.2018.6 «Формирование и развитие института материнства и младенчества в истории России XVII-XX вв.».*

**Литература (references)**

1. Бабичев А.Г. Историческое становление российского уголовного законодательства об убийстве матерью новорожденного ребенка // Вестник Челябинского государственного университета. – 2015. – №4. – Право. – С. 99-105 [Babichev A.G. *Vestnik Cheljabinskogo gosudarstvennogo universiteta*. Bulletin of Chelyabinsk State University. – 2015. – N4. – Pravo. – P. 99-105. (in Russian)]
2. Балов А. Рождение и воспитание детей в Пошехонском уезде Ярославской губернии // Этнографическое обозрение. – 1890. – Вып. 3. – С. 90–114 [Balov A. *Rozhdenie i vospitanie detej v Poshehonskom uezde Jaroslavskoj gubernii*. *Jetnograficheskoe obozrenie*. Ethnographic review. – 1890. – V.3. – P. 90-114. (in Russian)]
3. Безгин В.Б. «На миру» и в семье: русская крестьянка конца XIX – начала XX в. – Тамбов: ТГТУ, 2015. – 192 с. [Bezgin V.B. «*Na miru*» i v *sem'e: russkaja krest'janka konca XIX – nachala XX v.* "On the world" and in the family: Russian peasant late XIX-early XX century. – Tambov: TGTU, 2015. – 192 p. (in Russian)]
4. Безгин В.Б. Детоубийство и плодизгнание в русской деревне (1880-1920 гг.) // Право и политика. – 2010. – №5. – С. 972-977. [Bezgin V.B. *Pravo i politika*. Law and Politics– 2010. – N5. – P. 972-977. (in Russian)]
5. Гернет М.Н. Детоубийство. Социологическое и сравнительно-юридическое исследование. – М.: Тип. Московского университета, 1911. – 318 с. [Gernet M.N. *Detoubijstvo. Sociologicheskoe i sravnitel'no-juridicheskoe issledovanie*. Infanticide. Sociological and comparative legal research. – Moscow: Tip. Moskovskogo universiteta, 1911. – 318 p. (in Russian)]
6. Гиппократ. Избранные книги. – М.: Биомедгиз, 1936. – 543 с. [Gippokrat. *Izbrannye knigi*. Selected books. – Moscow: Biomedgiz, 1936. – 543 p. (in Russian)]
7. Грегори А.В. Материалы к вопросу о детоубийстве и плодизгнании (по данным Варшавского окружного суда за 20 лет, 1885-1904 гг.): Дис. ... докт. медицины. – Варшава, 1908. – 154 с. [Gregori A.V. *Materialy k voprosu o detoubijstve i plodoizgnanii (po dannym Varshavskogo okruzhnogo suda za 20 let, 1885-1904 gg.)*. (doctoral dis.). Materials on infanticide and fecundity (according to the Warsaw district court for 20 years, 1885-1904). – Varshava. – 1908. – 154 p. (in Russian)]
8. Грешищев Н.Е. К вопросу о самопомощи рожениц в судебно-медицинском отношении. – СПб.: Тип. МВД, – 1897. – 34 с. [Greshishhev N.E. *K voprosu o samopomoshhi rozhenic v sudebno-medicinskom otnošenii*. To the question about self-care of pregnant women in the forensic respect. – Saint-Petersburg: Tip. MVD, 1897. – 34 p. (in Russian)]
9. Жук В. Легенды и поверья русской народной медицины // Акушерка. – 1902. – №2. – С. 101-113. [Zhuk V. *Akusherka*. Midwife – 1902. – N2. – P. 101-113. (in Russian)]
10. Канторович Я.А. Законы о женщинах. – СПб.: Изд. Канторовича, 1899. – 272 с. [Kantorovich Ja.A. *Zakony o zhenshhinah*. Laws about women. – S-Petersburg: Izd. Kantorovicha, 1899. – 272 p. (in Russian)]
11. Лебина Н.Б. Абортмахеры в подполье: аборт в дореволюционной России и СССР: история, нравственные аспекты проблемы // Родина. – 1999. – №1. – С. 47-51. [Lebina N.B. *Rodina*. Homeland. – 1999. – N1. – P. 47-51. (in Russian)]
12. Линденберг В. Детоубийство и плодизгнание в Витебской губернии. – Юрьев: Тип. Маттисена, 1910. – 84 с. [Lindenberg V. *Detoubijstvo i plodoizgnanie v Vitebskoj gubernii*. Infanticide and podozvanije in Vitebsk province. – Jur'ev: Tip. Mattisena, 1910. – 84 p. (in Russian)]
13. Листова Т.Г. Народная религиозная концепция зарождения и начала жизни // Русские / В.А. Тишков, Ю.Б. Симченко. – М.: Наука, 1999. – С. 685-700 [Listova T.G. *Narodnaja religioznaja koncepcija zarozhdenija i nachala zhizni*. Folk religious concept of the origin and beginning of life. – Moscow: Nauka, 1999. – P. 685-700. (in Russian)]
14. Личкус Л.Г. Выкидыш с судебно-медицинской точки зрения // Труды IV съезда общества российских акушеров и гинекологов (16-19 декабря 1911 г. в С-Петербурге). Вып. I. / ред. А. Редлиха. – СПб.: тип.: Орбита, 1912. – С. 17-53 [Lichkus L.G. *Trudy IV sezda obshhestva rossijskih akusherov i ginekologov (16-19 dekabrja 1911 g. v S-Peterburge)* / Pod red. A. Redliha. Proceedings of the IV Congress of the society of Russian obstetricians and gynecologists / Ed. A. Redliha. V.1. – S-Petersburg: tip. Orbita, 1912. – P. 17-53. (in Russian)]
15. Личкус Л.Г. Искусственный преступный выкидыш // XII Пироговский Съезд. – Вып. II. – СПб.: Слово, 1913. – С. 84-86. [Lichkus L.G. *XII Pirogovskij Sezd*. XII Pirogovsky Congress. V.2. – S-Petersburg: Slovo, 1913. – P. 84-86. (in Russian)]
16. Ломоносов М.В. Полное собрание сочинений. – М.-Л.: АН СССР, 1950-1983. – Т.6. – 327 с. [Lomonosov M.V. *Polnoe sobranie sochinenij*. Complete works. – Moscow-Leningrad: AN USSR 1950-1983. – V.6. – 327 p. (in Russian)]
17. Миненко Н.А. Русская крестьянская семья в Западной Сибири (XVIII - первой половины XIX в.). – Новосибирск: Наука, 1979. – 350 с. [Minenko N.A. *Russkaja krest'janskaja sem'ja v Zapadnoj Sibiri (XVIII - pervoj poloviny XIX v.)*. Russian peasant family in Western Siberia (XVIII – first half of XIX century). – Novosibirsk: Nauka, 1979. – 350 p. (in Russian)]

18. Михель Д.В. Медикализация общества: теория, история, микрополитика // Журнал исследований социальной политики. – 2009. – Т.7. – №4. – С. 293-294. [Mihel' D.V. *Zhurnal issledovaniy social'noj politiki*. Journal of social policy research. – 2009. – V.7. – N4. – P. 293-294. (in Russian)]
19. Мицюк Н.А., Пушкарева Н.Л. Повивальные бабки в истории медицины России (XVIII-сер.XIX в.) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17. – №1. – С. 179-189. [Mitsyuk N.A., Pushkareva N.L. *Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoj Medicinskoj Akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2018. – V.17. – N1. – P. 179-189. (in Russian)]
20. Мицюк Н.А. Отказ от материнства как жизненная программа. Об умонастроениях женщин в России на рубеже XIX-XX веков // Человек. – 2015. – №2. – С. 77-96. [Mitsyuk N.A. *Chelovek*. Man. – 2015. – N2. – P. 77-96 (in Russian)]
21. Мухина З.З. Плодоизгнание и контрацепция в традиционной крестьянской культуре Европейской России (вторая половина XIX- 30-е гг. XX в.) // Этнографическое обозрение. – 2012. – №3. – С. 147-160. [Muhina Z.Z. *Jetnograficheskoe obozrenie*. Ethnographic review. – 2012. – N3. – P. 147-160. (in Russian)]
22. Окинцциц Л. Как бороться с преступным выкидышем // Труды IV съезда общества российских акушеров и гинекологов (16-19 декабря 1911 г. в С-Петербурге). Вып. I. / ред. А. Редлиха. – СПб.: тип.: Орбита, 1912. – С. 58. [Okincchic L. *Trudy IV sezda obshhestva rossijskih akusherov i ginekologov (16-19 dekabrja 1911 g. v S-Peterburge)* / Pod red. A. Redliha. Proceedings of the IV Congress of the society of Russian obstetricians and gynecologists / Ed. A. Redliha. V.1. – S-Petersburg: tip. Orbita, 1912. – P. 58. (in Russian)]
23. Пирожкова О.П. К вопросу о выкидыше // Труды IV съезда общества российских акушеров и гинекологов (16-19 декабря 1911 г. в С-Петербурге). Вып. I. / ред. А. Редлиха. СПб.: тип.: Орбита, 1912. – С. 104. [Pirozkova O.P. *Trudy IV sezda obshhestva rossijskih akusherov i ginekologov (16-19 dekabrja 1911 g. v S-Peterburge)* / Pod red. A. Redliha. Proceedings of the IV Congress of the society of Russian obstetricians and gynecologists / Ed. A. Redliha. V.1. – S-Petersburg: tip. Orbita, 1912. – P. 54. (in Russian)]
24. Попов Г. Русская народно-бытовая медицина. По материалам этнографического бюро князя В.Н. Тенишева. – СПб.: Тип. Суворина, 1903. – 404 с. [Popov G. *Russkaja narodno-bytovaja medicina. Po materialam jetnograficheskogo bjuro knjazja V.N. Tenisheva*. Russian national domestic medicine. According to the ethnographic Bureau of Prince V. N. Tenishev – S-Petersburg: Tip. Suvorina, 1903. – 404 p. (in Russian)]
25. Попов Д.Д. К вопросу об инородных телах в полости матки // Журнал акушерства и женских болезней. – 1889. – Т. III. – С. 562. [Popov D.D. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. Journal of obstetrics and women's diseases. – 1889. – V. III. – P. 562. (in Russian)]
26. Пушкарева Н.Л., Мицюк Н.А. Родовспоможение и культура деторождения в новейшей зарубежной историографии (1975-2015 гг.) // Этнографическое обозрение. – 2017. – №4. – С. 147-163. [Mitsyuk N.A., Pushkareva N.L. *Jetnograficheskoe obozrenie*. Ethnographic review. – 2017. – N4. – P. 147-163. (in Russian)]
27. Рейдлх А.А. Война и охрана материнства и младенчества. – Петроград: б/и, 1916. – 17 с. [Rejdlih A.A. *Vojna i ohrana materinstva i mladenchestva*. War and the protection of motherhood and infancy. – Petrograd: b/i, 1916. – 17 p. (in Russian)]
28. Русские крестьяне. Жизнь. Быт. Нравы. Т. 5. Вологодская губерния // Е.Л. Мадлевская, Е.Г. Холодная. – СПб.: Деловая полиграфия, 2007. – 840 с. [Russkie krest'jane. *Zhizn'. Byt. Nrapy*. Vologodskaja gubernija. V5 / red. E.L. Madlevskaja, E.G. Holodnaja. Russian peasant. Life. Gen. Mores / ed. E.L. Madlevskaja, E.G. Holodnaja. – S-Petersburg: Delovaja poligrafija, 2007. – 840 p. (in Russian)]
29. Стефанович-Донцов. Описание о черных рожках, причиняющих корчи и помертвение членах с присовокуплением наблюдения о сухих и трудных родах. – СПб.: тип. Государственной медицинской коллегии. – 1797. – 20 с. [Stefanovich-Doncov. *Opisanie o chernyh rozhhkah, prichinjajushhih korchi i pomertvenie chlenah s prisovokupleniem nabljudenija o suhih i trudnyh rodah*. Description of the black horns. – Saint-Petersburg: tip. Gosudarstvennoj medicinskoj kollegii. – 1797. – 20 p. (in Russian)]
30. Темкина А. Советы гинекологов о контрацепции и планировании беременности в контексте современной биополитики в России // Журнал исследований социальной политики. – 2013. – Т.11, №1. – С. 7-24 [Temkina A. *Zhurnal issledovaniy social'noj politiki*. Journal of Social Policy Research. – 2013. – V.11, N1. – P. 7-24. (in Russian)]
31. Фуко М. Власть и тело. – М.: Праксис, 2002. – 320 с. [Fuko M. *Vlast' i telo*. Power and body. – Moscow: Praksis, 2002. – 320 p. (in Russian)]
32. Хатуев В.Б. Эволюция уголовного законодательства России об ответственности за убийство матерью новорожденного ребенка // Науки криминального цикла. – 2019. – №1. – С. 83-97. [Hatuev V.B. *Nauki kriminal'nogo cikla*. Science of the Criminal Cycle. – 2019. – N1. – P. 83-97. (in Russian)]
33. Черномордик-Гинзбург М. К казуистике продыравливая матки самой больной с целью вызвать аборт // Журнал акушерства и женских болезней. – 1894. – №8. – С. 801 [Chernomordik-Ginzburg M. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. – 1894. – N8. – P. 801 (in Russian)]
34. Чубинский М.П. Вопрос о выкидыше в современном праве и желательная его постановка // Труды IV съезда общества российских акушеров и гинекологов (16-19 декабря 1911 г. в С-Петербурге). Вып. I. /

- ред. А. Редлиха. – СПб.: тип.: Орбита, 1912. – С. 74. [Chubinskij M.P. *Trudy IV sezda obshhestva rossijskih akusherov i ginekologov (16-19 dekabnja 1911 g. v S-Peterburge)* / Pod red. A. Redliha. Proceedings of the IV Congress of the society of Russian obstetricians and gynecologists / Ed. A. Redliha. V.1. – S-Petersburg: tip. Orbita, 1912. – P. 74. (in Russian)]
35. Якобсон В.Л. Современной выкидыш с общественной и медицинской точки зрения // Труды IV съезда общества российских акушеров и гинекологов (16-19 декабря 1911 г. в С-Петербурге). Вып I. / ред. А. Редлиха. – СПб.: тип.: Орбита, 1912. – С. 4. [Jakobson V.L. *Trudy IV sezda obshhestva rossijskih akusherov i ginekologov (16-19 dekabnja 1911 g. v S-Peterburge)* / Pod red. A. Redliha. Proceedings of the IV Congress of the society of Russian obstetricians and gynecologists / Ed. A. Redliha. V1. – Saint-Petersburg: tip. Orbita, 1912. – P. 4. (in Russian)]
36. Rabinow P., Rose N. Biopower Today // *BioSocieties*. – 2006. – N1. – P. 195-217.

### Информация об авторах

*Мицюк Наталья Александровна* – доктор исторических наук, доцент кафедры философии, биоэтики, истории медицины и социальных наук ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Mitsyuk.N@yandex.ru

*Пушкарёва Наталья Львовна* – доктор исторических наук, профессор, заведующая сектором этногендерных исследований Института этнологии и антропологии РАН им. Н.Н. Миклухо-Маклая. E-mail: pushkarev@mail.ru

УДК 618.414.4

## О ПРИЧИНАХ НЕПОПУЛЯРНОСТИ МЕТОДА ГИПНОТИЧЕСКОЙ АНАЛЬГЕЗИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ В РОССИИ В XIX – НАЧАЛЕ XX в.

© Колдман С.Д.

*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Россия, 117997, Москва, Островитянова, 1*

### *Резюме*

**Цель.** Целью статьи является историографический обзор, посвященный применению гипноза в акушерской и гинекологической практиках в XIX - начале XX в.

**Методика.** Методами исследования выступили: историко-генетический, сравнительный, ретроспективный.

**Результаты.** Потребность женщины в облегчении родовой боли и организации спокойного протекания процесса, воспринималась российским обществом указанного периода неоднозначно. Методы анальгезии вызывали отторжение у христианских проповедников и консервативно настроенной части общества ввиду заповеданного свыше обязательства женщины терпеть родовую боль для искупления греха, совершенного Евой. Дискуссия, в которую вступили мистики с одобрением гипнопрактик, не способствовали принятию гипноза русской православной церковью, и лишь утверждали их в представлении о методе внушения как об оккультной практике. Результаты экспериментов врачей-акушеров были ограничены указаниями Медицинского Департамента, требовавшего присутствия на сеансе гипноза нескольких врачей, что в родах было невозможно ввиду сохранения традиций домашних родов, а также в отсутствии достаточного количества женщин в акушерской профессии.

**Заключение.** Применение гипноза в акушерстве и гинекологии в XIX - начале XX в. не могло стать популярным методом, ввиду неполноценных знаний о репродукции женщины, психологической составляющей родового процесса, а также ввиду сохранности религиозного представления о необходимости мук в родовой деятельности. Постановления Медицинского Департамента привели к ограничению применения метода, и недостатку позитивных статистических данных. Мужской взгляд на роды преобладал над женским.

**Ключевые слова:** история акушерства, детородные практики, роды, боль, анальгезия, гипносуггестия, гипноз, гипнороды, повивальное искусство, императрица Александра Федоровна

## ABOUT THE REASONS FOR THE UNPOPULARITY OF THE METHOD OF HYPNOTIC ANALGESIA IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY IN RUSSIA IN THE XIX – EARLY XX CENTURY

Koldman S.D.

*Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov str., Moscow, 117997, Russia.*

### *Abstract*

**Objective.** The aim of the study is a historiographical review devoted to the use of hypnosis in obstetric and gynecological practices in the XIX - early XX century.

**Methods.** The methods of study are historical-genetic, comparative, retrospective.

**Results.** The requirement for women to alleviate the birth pain and organize a calm process, was perceived ambiguous by the Russian society of this period. The methods of analgesia provoked rejection among Christian preachers and the conservative mindset of the society in view of the woman's commandment to bear tribal pain for the redemption of sin committed by Eve. The discussion, in which the mystics entered with the approval of the hypnopractic, did not contribute to the adoption of hypnosis by the Russian Orthodox Church, and only asserted them in the notion of the method of suggestion as an occult practice. The results of the experiments of obstetrician doctors were limited to the instructions of the Medical Department, which required the presence of several doctors during the hypnosis session, which was impossible in childbirth because of the preservation of the traditions of home births, and in the absence of a sufficient number of women in the obstetrical profession.

**Conclusion.** The practice of hypnosis in obstetrics and gynecology in the XIX - early XX century could

not become a popular method, because of inadequate knowledge about the reproduction of a woman, the psychological component of the generic process, and also because of the preservation of the religious notion of the need for pain in labor. Decisions of the Medical Department led to a restriction of the application of the method, and a lack of positive statistical data. The male view of childbearing prevailed over the female.

*Keywords:* history of obstetrics, childbearing practices, childbirth, pain, analgesia, hypnosuggestion, hypnosis, hypnorody, midwifery, the Empress Alexandra Feodorovna

## Введение

Со второй половины XX в. обсуждается применение нефармакологических средств в качестве акушерской анальгезии, что связано иногда с нежеланием женщины прибегать к медикаментозной анестезии, недоступностью препаратов или иными, индивидуальными, причинами. Также в последние десятилетия мировой тенденцией является осознанная потребность женщины в максимально естественном родоразрешении, направленных на избавление женщин от страха, что дало простор для различных психологических техник, например гипноза.

Основной причиной применения гипноза в акушерстве и гинекологии стала потребность рожениц в анальгезии – «желание разыскать такое средство мы находим у врачей древнего Египта, у греков и у римлян» [29]. В XIX в. разгорелись споры о действительной эффективности гипноза, его безопасности как в физическом, так и в духовном смысле, и возможности применения в акушерстве и гинекологии. В период поиска медикаментозных средств для решения существующих в XIX в. проблем здравоохранения, в свете «моды» на занятия спиритизмом и магнетизмом, гипнотическая анальгезия проникла в сферу сугубо женскую, малоизученную, и вскоре стала предметом врачебных, философских и теологических обсуждений.

Современные зарубежные исследователи гипнотической анальгезии в истории в основном работали вне темы женского репродуктивного здоровья, или касались гипнородов, но в территориальных рамках своих стран (США, Великобритания, Иран и пр.). В российском научном обществе гипноз в акушерстве и гинекологии в ретроспективе также рассматривался [3, 9, 32, 43]. Однако, в ходе изучения работ, выявилась недостаточность освещенности темы, и в частности отсутствие работ на тему применения гипноза в акушерстве и гинекологии в указанный период в России.

В работе были использованы материалы фондов Центрального Государственного Архива города Москвы (ЦГАМ), Российской Государственной Библиотеки (РГБ) и Президентской библиотеки. Дореволюционные книжные и периодические издания о гипнотизме: исторические обзоры, техническое сопровождение метода, случаи из медицинской практики, призывы к применению, доклады на съездах, критические обзоры. Книгоиздание по теме стало дискуссионной площадкой для врачей акушеров и гинекологов, хирургов, психиатров, этнографов, мистиков, духовных деятелей.

Целью исследования является историографический обзор, посвященный применению гипноза в акушерской и гинекологической практиках в XIX - начале XX в.

## Репутация метода

Гипноз, или гипнотизм, «магнетический сон», «гипноидное состояние», «месмеризм», «сомнабулизм» – уже в 1915 г. упоминается как 100-летний опыт в медицине [29]. Интерес к теме возник еще в XVIII в., когда доктор медицины Венского университета, в одной из диссертаций (*De planetarum in fluxu*, 1765) продолжил мысль Парацельса, Агриппы и Ж. Кардана, что небесные светила оказывают прямое влияние на живые существа при помощи невесомо всепроникающего флюида [22]. Далее идея прошла через руки Ф.А. Месмера (давшего новое рождение применению гипноза) [22], маркиза А. де Пуисегюра, Пететэна, Дж. Брэда (из-за чего некоторое время носил название «брэдизм» [20]), пока ее изучением занялись Шарко, Бернгейм, Льебо, Льедуа, и их школы. Интересы ученых сталкивались со стремлением мистиков подтвердить свои теории, против чего, в свою очередь, выступила христианская церковь, впрочем уступающая любопытству общества, в особенности высшей аристократии. Применение гипноза в медицине позволило отделить его от спиритизма, и придать ему позитивные черты [22]. Однако ситуация меняется, когда его начинают использовать акушеры и гинекологи.

В первое время в России гипнотизм принимался «за дьявольское наваждение, каким, может считаться (...) колдовство, магия и прочее, или же вообще (...) безнравственные и предосудительные начала» [5]. Обзор изданной с середины XIX в. литературы, посвященной

гипнозу (гипнотизму) выявил неоднозначность восприятия научным обществом. М.С. Хотинский, известный популяризатор науки, в 1866 г. издал книгу под названием «Чародейство и таинственные явления в новейшее время», где пишет о первом появлении гипнотизма в России «еще в царствование Екатерины II-й» [42], указывая на то, что тогдашняя почва русского общества еще не была благоприятною для развития этого учения.

Тема гипноза некоторое время пересекалась с религиозной, а также была популярна среди мистиков. Маги сравнивали состояние гипнотизма с молитвенным экстазом, и считали молитву самым могущественным средством лечения, в случае неэффективности которого причиной объявлялась неискренность самого молящегося [16]. К подобным методикам (заговорным молитвам, например, «Сон Богородицы», и другим), ставшими традиционными, прибегали повивальные бабки в различных регионах Российской империи. Известно, что усилия земств по обеспечению деревень образованными повивальными бабками потерпел неудачу в том числе потому, что медицинское образование не предусматривало использование многих приемов, к которым привыкли роженицы [2], а именно обрядовых родильных традиций и приемов, направленных на обезболивание родового процесса, которых не было в арсенале у медиков. Профессор Рейн на 2-м съезде русских врачей в память Н.И. Пирогова сообщил, что «в народном акушерстве не так уж много ужасающих приемов, как это принято думать» [2], которые в большинстве своем работают на психологическое состояние женщины.

Женщина-врач Анна Фишер-Дюккельман, доктор медицины, пишет в своей книге «Женщина как домашний врач» о внушении и его практическом применении, добавляя в качестве аргумента примеры из Нового Завета о лечении Иисусом Христом больных методом наложения рук [41]. Действительно, многие авторы старались связать внушение с евангельскими чудесами, а именно: «В фокусе терапии внушения находим также объяснение тех быстрых целебных успехов, которых достигал Христос, – давно желанный мессия, появление которого все ожидали в самом напряженном состоянии» [5]. Действительно, некоторые богословы допускают гипнотизацию «если она преследует благую цель» [36].

Аналогичные мнения находим в других изданиях: «Могучей силой внушения пользовался в самых широких размерах каждый основатель религии, каждая религия, каждая церковь. И теперь еще скажем откровенно, священники большого частью действуют посредством внушения» [27]. Военные успехи Александра Македонского, одушевленные речи Гамбетты, Бисмарка, Гладстоуна, и других политиков, даже Будда, Конфуций и Магомет – все они пользовались могучей силой гипноза, но гипноза «естественного» [33]. Были работы, в которых авторы настаивали на необходимости разграничения понятий «внушение» и «гипнотизм» [21].

Одной из причин теологических споров становится позиция церкви в поддержании идеи «проклятия Евы», согласно которой всякая женщина обязана терпеть родовые муки. В то же время существует устойчивое представление, что беспорочная Дева Мария дает жизнь Сыну без всяких родовых мук: «Поднявшись над павшим на Еву проклятием, Дева Мария зачала без земной страсти – и родила без боли. Унижения и мучения рождающей женской плоти миновали Пречистую Приснодеву» [20]. Примечательно, что сведений о том, что Мария имела безболезненные роды не отражено ни в одном из четырех канонических евангелий, в отличие от проклятия Евы, упомянутого в Книге Бытия и оказавшего влияние на представление о родовой деятельности, в иудаизме и христианстве. Поэтому «обязанность» терпения страданий в родах ввиду особенной греховности женского естества сохранялась в XIX в., когда акушеры подняли вопрос об анальгезии и стали искать способы для этого.

В историографии указывается на занятия гипнотизмом в Ватикане [15]. При этом в 1856 г. Ватикан выпустил папскую буллу «против злоупотреблений магнетизмом», но речь шла именно о злоупотреблениях, и не запрещала сам метод. В 1907 г. в России был издан труд доктора Лаппони Д., профессора, лейб-медика их святейшеств папы Льва XIII и папы Пия X, в котором говорится о «грядущей неизбежности» [22] признания гипноза академическим обществом. Лишь спустя столетие, в 1956 г. папа Пий XII одобрил облечение родовой боли с помощью гипноза [44].

### **Гипноз с лечебной целью**

В Центральном государственном архиве города Москвы (ЦГАМ) в фонде Врачебной Управы имеется дело за 1893 г. «О порядке применения врачами гипноза с лечебной целью» [42], где указано, что «врачи могут применять гипноз с лечебной целью только при соблюдении ст. 115 Врачебного устава, том XIII Свода Законов, причем о каждом случае применения гипноза они обязаны доводить до сведения административной власти, с указанием фамилий тех врачей, которые присутствовали при гипнотизировании» [42].

Также запрещались всякого рода публикации о лечении гипнозом, что подтверждается делом о



расследовании магнетизера Гольштама, напечатавшего в «Ведомости Московской городской полиции» объявление об открытии им «второго зрения» [41], что также было частью магнетических манипуляций [22].

Публичные сеансы гипноза были официально запрещены Медицинским Департаментом в 1890 г. [33]. Дело «О порядке применения врачами гипноза с лечебной целью» относилось к канцелярии генерал-губернатора, должность которого на тот момент занимал великий князь Сергей Александрович Романов. В 1902 г. ему пришлось столкнуться со случаем гипноза в акушерстве и гинекологии в связи с «ложной беременностью» свояченицы и племянницы императрицы Александры Федоровны (Аликс) [10], которая случилась в результате ее сильного желания родить сына [6]. Императорская семья и окружение были уверены, «что под внушением доктора Филиппа Царица возомнила себя беременной» [28]. Наличие «воображаемой беременности» (мнимой, нервной), уже известной в то время медицине [23], а также высшему свету на примере их современниц сербской королевы Драги и румынской королевы Елизаветы Нойвидской («Кармен Сильва») [23], не рассматривалось.

Вопреки всем ожиданиям, беременность Александры Федоровны не разрешилась родами: «После двух месяцев лечения он (гипнотизер из Лиона, Ф.А. Низье – прим. С.К.) объявил, что Императрица находится в ожидании ребенка. Все придворные празднества были отменены. Европейские газеты писали о приближении великого события в семье русского Царя. Прошло шесть месяцев...» [34]. Великий князь Сергей Александрович писал в своем дневнике: «17 августа. Петергоф. Большой дворец. <...> прямо к Ники и Alix – она не пополнила, хотя ждут роды ежедневно – все это непонятно, странно <...> 18 августа. Петергоф. После 4 ч. к Alix – встретились с Ники – объявил мне, что у Alix оказалось, что никакой беременности нет!! 9 мес. не было регул!! и теперь все насмарку» [11]. Слухи о мистической беременности быстро распространились, во многом благодаря усилиям великого князя Сергея Александровича, который информировал о конфузе императрицы всех членов семьи Романовых, а также сообщил духовнику, отцу Иоанну (Кронштадскому), который в свою очередь диагностировал: «Действует от духа прелести, нехороший человек, его молитвы не годны (...) от таких молитв плод жить не может» [27]. Огласка получила большой размах – «отозвалось по всей России» [28], интимные подробности репродуктивной жизни женщины, императрицы, активно обсуждались российским обществом. К тому же никакой «ложной» или «мистической» беременности, как рисовало себе общество [17], у императрицы не было: 20 августа Николай II записал в своем дневнике: «Утром у Аликс случился выкидыш при совершенно нормальных условиях» [12]. Не исключено, что версия о выкидыше могла быть сфабрикована во избежание слухов, или произошла анэмбриония.

Набиравший популярность гипноз повлек за собой дискуссии среди юристов, о возможности манипулирования другими – гипноз как «фактор преступления» [18]. Специалисты больше не выражают сомнения в действенности гипноза как метода, но перешли в другое дискуссионное поле – к вопросу о безопасности применения.

Доктор Розенбах П.Я. издал труд на тему «Следует ли стеснять врачебное применение гипнотизма», где видел причину ограничения применения гипноза во врачебной практике в 2-х предписаниях Медицинского Департамента, изданных в 1890 и 1893 гг. [33]. Смирнов Д.А. уточняет, что «по закону нашему только врач имеет юридическое право применять лечебный гипноз на деле» [38].

Помимо этого общество опасалось телесного растления женщины со стороны гипнотизера-мужчины, пока она пребывает в беспамятном и податливом состоянии [18], с другой – нанесении ей душевной травмы, поскольку с магической точки зрения предполагалось лишение человека «свободы воли» [40], которая заменялась волей гипнотизера, и тот воздействовал «через душу пациента на его астросом» [40], а последний в свою очередь воздействует на физическое тело. Данная точка зрения мистиков также имела своих оппонентов: «При гипнотическом лечении воля не только не подавляется, а, наоборот, укрепляется, что особенно рельефно можно видеть при лечении алкоголиков» [40]. Так, авторы более поздних трудов описывали работу гипнотизера исключительно как пробуждающего «энергию души, внушением ей жизненной силы» [15], и таким образом «религиозная область» оставалась нетронутой. Часть медицинских специалистов оставалась настроенной скептически. Тем не менее, в 1907 г. велась переписка с канцелярией Московского градоначальника о разрешении мецциану А. Ошину лечение различных болезней магнетизмом [43].

В одном врачи были единогласны: применение гипнотизма, наложение рук, пассы, смотрение в глаза – «очень старо, старее, чем все известные в медицине терапевтические средства» [41]. Бывший приват-доцент Киевского университета, он же дальний родственник Радды Бей (Блаватской) и племянник по материнской линии князя Долгорукого, ученик двух факиров (Чарудатты Нараяны и Алима бен Гура), а также ученик Шарко – А.Н. Грен писал: «Опыт

приложения гипнозизма в акушерской практике сопровождался блестящим успехом. Страшные страдания при родах почти уничтожились и процесс производился без всякого страха со стороны родильницы... Не только можно добиться полной нечувствительности во время родов, но что возможно и предупредить и исцелить случайности, сопровождающие иногда беременность» [15]. Какие случайности имел в виду бывший приват-доцент, и какие гипнотические методы помогают избавиться от них, – не уточняется.

В гинекологии стали известны случаи применения гипноза, например в случае с беременной, которая страдала от токсикоза на протяжении 6 месяцев [27]. Врачами упоминаются случаи из их практики, в которых они применяли гипноз для остановки маточных кровотечений [26]. Что касается абортивной практики, с одной стороны есть сведения как о том, что врачам ни разу не удалось вызвать выкидыш при помощи гипнотического внушения [26], с другой – приводится случай, когда студент гипнотизировал свою забеременевшую кузину и с успехом внушил ей выкидыш [26].

Возможность внушения на женщин и их репродуктивные органы связывалась с «психическим влиянием» [13], на матку: «На первый взгляд все это представляется странным и удивительным, но если вспомнить соотношения психических центров с органами, то а priori можно было бы предсказать блестящую роль гипнозизма в гинекологии и акушерстве» [5]. Доктор считал несомненным, что при помощи гипнозизма матка делается самым послушным органом и орудием во время родов. Твердые убеждения мужчин-акушеров о понимании «а priori» женского организма порой приводили к интересным заключениям. Так, например, существовало представление будто бы женщины легче впадают в гипнотическое состояние, чем мужчины [29], и что блондинки скорее поддаются влиянию, чем брюнетки [5], однако никакого объяснения не приводится. При этом отсутствует аналогичный тезис про мужчин.

Я.А. Боткин в 1897 г. писал: «Трудно не верить в терапевтическую силу гипнозизма, и отрицать очевидные факты, часть неожиданные и поразительные. Кто, например, мог предполагать, что – менструацией, функцией автоматической, можно будет управлять по произволу, что ее можно вызывать, останавливать, сокращать ее продолжительность, назначать день и час ее появления – одним только словом, одним только гипнотическим внушением?» [5]. Доктор Я.А. Боткин был уверен в безвредности данного метода для пациенток, и выражал удивление, что другие врачи не спешат его использовать.

Гипноз в акушерстве и гинекологии не стал ведущим приемом анальгезии, однако зародился и развивался наравне с другими областями применения в медицине. Допуск женщин к обучению профессиям дал возможность применить метод на роженицах с медицинским образованием, тем самым обеспечивая двустороннюю связь [1], однако упоминается подобный опыт только в одном издании. Вдохновенные успешной практикой врачи призывали коллег к применению гипноза в родах, чтобы «совершать нормальный и великий акт природы с улыбкой тихой на лице, а не со слезами на глазах, в ненужных муках корчась и рыдая» [31]. Так, в 1900 г. доктор Ануфриев А.А. приравнивал гипноз к «эпохопроизводящим научным открытиям» [1], тем самым приравнивая его к таким открытиям как электричеству, асептике и прививкам.

## Заключение

Таким образом, существовавшие с 1890 г. ограничения по применению гипноза в медицинской практике, а именно необходимость присутствия нескольких врачей в качестве свидетелей на родах, не могла быть привлекательной для женщин. На рубеже XIX-XX вв. сохранялась традиция домашних родов, вне новоявленных стационаров с врачами-мужчинами [30], что тормозило процесс внедрения гипноза в акушерство и гинекологию. Таким образом, к началу XX в. метод не получил широкого распространения в виду того, что не был проведен академически.

Публикации, связанные с техникой исполнения, примерами из практики, отзывами юристов, врачей, философов и религиозных деятелей, не включают в себя мнения непосредственно женщин, применивших гипноз в собственном процессе родов. Нашумевший опыт императрицы Александры Федоровны и вовсе нанес урон ее женской и монаршей репутации, обозначив как мистический и антихристианский.

В дальнейшем, гипнотическая анальгезия имела применение в Советском Союзе, в Германии, в США и других странах. В настоящее время очевиден возврат к гипнопрактикам в современных акушерстве и гинекологии в России. «Гинороды» позиционируются как инновация, что, как показывает материал статьи, не имеет отношения к действительности.

**Литература (references)**

1. Ануфриев А.А. О терапевтической роли гипноза при неукротимой рвоте беременных: доклад, читанный 15-го декабря 1899 года на заседании Московского Акушерско-Гинекологического Общества. – СПб.: Губернская Типография, 1900. – 16 с. [Anufriev A.A. *O terapevticheskoy roli gipnoza pri neukrotimoy rvote beremennykh: doklad, chitannyj 15-go dekabrya 1899 goda na zasedanii Moskovskogo Akushersko-Ginekologicheskogo Obshhestva*. On the therapeutic role of hypnosis in indomitable vomiting of pregnant women: a report read on December 15, 1899 at a meeting of the Moscow Obstetric and Gynecological Society. – Saint-Petersburg: Provincial Printing Office, 1900. – 16 p. (in Russian)]
2. Архангельская А.Г. К истории развития родовспоможения в земских губерниях. Отдельный оттиск из «Журнала Акушерства и Женских болезней». Т. XII. Апрель. 1898. – СПб.: С.-Петербургская Губернская Типография. – 17 с. [Arkhangelskaya A.G. *K istorii razvitija rodovspomozhenija v zemskih gubernijah*. To the history of development of obstetrics in the Zemstvo provinces. – Saint-Petersburg: SPb Provincial Printing Office, 1898. – 17 p. (in Russian)]
3. Белобородов А.И., Карпенко М.А. Обезболивание в родах: от давних времен до наших дней. Электроанальгезия // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2016. Т. 3. № 4(15). С. 118-120. [Beloborodov A.I., Karpenko M.A. *Obezbolivanie v rodah: ot davnih vremen do nashih dnei. Jelektroanal'gezija*. Anesthesia during childbirth: from ancient times to the present day. Electroanalgesia // Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region. 2016.V. 3. No. 4 (15). P. 118-120. (in Russian)]
4. Бобров А.А. Сон Богородицы: разговор священника с крестьянином. – М.: Тип. В.В. Чичерина, 1890. – 36 с. [Bobrov A.A. *Son Bogorodicy: razgovor svjashhennika s krest'janinom*. Dream of the Virgin: conversation of the priest with the peasant. – Moscow: Printing Office, 1890. – 36 p. (in Russian)]
5. Боткин Я.А. Гипнотизм в гинекологии и акушерстве. – М.: Типо-литография В. Рихтер, 1897. – 39 с. [Botkin Ya.A. *Gipnotizm v ginekologii i akusherstve*. Hypnotism in gynecology and obstetrics. – Moscow: Tipo-Lithography V. Rihter, 1897. – 39 p. (in Russian)]
6. Буксгевден С.К. Венценосная мученица. Жизнь и трагедия Александры Федоровны Императрицы Всероссийской. – М.: Русский Хронограф, 2006. – 528 с. [Buksgewden S.K. *Vencenosnaja muchenica. Zhizn' i tragedija Aleksandry Fedorovny Imperatricy Vserossijskoj*. Crowned martyr. Life and tragedy of Alexandra Feodorovna of the Empress of All Russia. – Moscow: Russian Chronograph, 2006. – 528 p. (in Russian)]
7. Веттерстранд О.Г. Гипнотизм и его применение в практической медицине / пер. с нем. С.П. Даль, под ред. Н.В. Даля. – М.: Т-во Скоропеч. А.А. Левенсон, 1908. – 161 с. [Wetterstrand O.G. *Gipnotizm i ego primenenie v prakticheskoj medicine*. Hypnotism and its application in practical medicine. – Moscow: A.A. Levenson, 1908. – 161 p. (in Russian)]
8. Винкель Ф. Общая гинекология. Изучение женщины / авторизированный перевод с нем. Д-ра Н.А. Мусатова / пред. проф. Моск. У-та Н.И. Побединского. – М.: Современные проблемы, 1911. – 411 с. [Winkel F. *Obshhaja ginekologija. Izuchenie zhenshhiny*. General gynecology. Studying a woman. – Moscow: Current problems, 1911. – 411 p. (in Russian)]
9. Вишневецкая Е.Е. Применение суггестивных методов, в том числе гипнотерапии, в акушерской практике // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 5. С. 7-10. [Vishnevskaya E.E. *Primenenie suggestivnyh metodov, v tom chisle gipnoterapii, v akusherskoj praktike*. The use of suggestive methods, including hypnotherapy, in obstetric practice // Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2017.V. 66. No. 5. P. 7-10. (in Russian)]
10. Волошун П.В. «Не открывая помышлений своих всем» – к вопросу о философском образовании у императрицы Александры Федоровны // Вестник Томского государственного университета. – 2017. – №423. – С. 50-55. [Voloshun P.V. *«Ne otkryvaj pomyslenij svoih vsem» – k voprosu o filosofskom obrazovanii u imperatricy Aleksandry Fedorovny*. "Do not open your thoughts to everyone" – to the question of the philosophical education of Empress Alexandra Feodorovna. – Tomsk, 2017. – P. 50-55. (in Russian)]
11. ГАРФ. Великий князь Сергей Александрович. Ф.648. Оп.1. Д. 38. Л. 1-120. [Velikij knjaz' Sergej Aleksandrovich. Grand Duke Sergey Alexandrovich. (in Russian)]
12. ГАРФ. Император Николай II. Ф.601. Оп.1. Д. 244. Л. 172-173. [Imperator Nikolaj II. The Emperor Nicholas II. (in Russian)]
13. Гипнотизм и лечение магнетизмом / сост. Х. Дж., под ред. В. Синга. – СПб.: Типография И.В. Леонтьева, 1908. – 168 с. [Gipnotizm i lechenie magnetizmom. Hypnotism and treatment with magnetism. – Saint-Petersburg: Printing Office, 1908. – 168 p. (in Russian)]
14. Годнев И.В. Гипнотизм и его терапевтическое значение. Речь, читанная в годовичном заседании Общества Врачей при Императорском Казанском Университете 28 сентября 1886 г. – Казань: Типография Императорского Университета, 1886. – 16 с. [Godnev I.V. *Gipnotizm i ego terapevticheskoe znachenie*. Hypnotism and its therapeutic significance. – Kazan, 1886. – 16 p. (in Russian)]
15. Грен А.Н. Гипнотизм. – М.: Победа и жизнь, 1912. – 32 с. [Gren A.N. *Gipnotizm*. Hypnotism. Moscow: Victory and life, 1912. – 32 p. (in Russian)]

16. Денисов Л.И. Слово мирянина к мирянам в опровержение ложного сказания, известного под именем «Сон богородицы». – СПб.: Е. Коновалова и К, 1912. С. 125-127. [Denisov L.I. *Slovo mirjanina k mirjanam v opроверzhenie lozhnogo skazaniya, izvestnogo pod imenem «Son bogorodicy»*. The layman's word to the laity is to refute the false legend, known as the "Dream of the Virgin". – Saint-Petersburg: E. Konovalova & Co, 1912. – P. 125-127. (in Russian)]
17. Джунковский В.Ф. Воспоминания / под общей ред. А.Л. Паниной; пред. и прим. И.М. Пушкаревой и З.И. Перегудовой. – М.: Издательство им. Сабашниковых, 1997. – 688 с. [Dzhunkovsky V.F. *Vospominaniya*. Memories. – Moscow: Sabashnikovyykh, 1997. – 688 p. (in Russian)]
18. Дриль Д.А. Гипнотизм и преступление // Журнал Министерства Юстиции. № 3. Март. 1898. – СПб.: Типография Правительствующего Сената, 1898. С. 105-112. [Dril D.A. *Gipnotizm i prestuplenie*. Hypnotism and crime. – Saint-Petersburg: The printing house of the Governing Senate, 1898. – P. 105-112. (in Russian)]
19. Иванов А.И. Верования крестьян Орловской губернии. – М.: Т-во скороп. А.А. Левенсон, 1901. С. 68-118. [Ivanov A.I. *Verovaniya krest'jan Orlovskoj gubernii*. Beliefs of the peasants of Orel province. Moscow: A.A. Levenson, 1901. – P. 68-118. (in Russian)]
20. Иким Владимир (митрополит Омский и Таврический). Слова на двенадцатые и великие праздники. – М.: Сибирская благовонница, 2017. – 911 с. [Ikim Vladimir (Metropolitan of Omsk and Tavrichesky). *Slova na dvunadesjatye i velikie prazdniki*. Words for the twelve and great holidays. Moscow: Siberian blagovonnitsa, 2017. – 911 p. (in Russian)]
21. Каптерев П.В. Гипноз и внушение. Очерк научных изысканий в области гипнологии. Оттиск из журнала «Бюллетени литературы и жизни». Кн. 4. – М.: Тип. АОМС им. М.И. Рогова, 1924. – 8 с. [Kapterev P.V. *Gipnoz i vnushenie*. Hypnosis and suggestion. Essay on scientific research in the field of hypnology. – Moscow: AOMS by M.I. Rogov, 1924. – 8 p. (in Russian)]
22. Лаппони Д. Гипнотизм и спиритизм. – СПб.: Типо-Литография С.-Петербургской Тюрьмы, 1907. – 192 с. [Larponi D. *Gipnotizm i spiritizm*. Hypnotism and Spiritualism. – Saint-Petersburg: Typo-lithography of SPb Prisons, 1907. – 192 p. (in Russian)]
23. Львов И.М. Воображаемая беременность. – Казань: Типо-литография Императорского университета, 1902. – 16 с. [Lvov I.M. *Voobrazhaemaja beremennost'*. Imaginary pregnancy. – Kazan: Typo-lithography of the Imperial University, 1902. – 16 p. (in Russian)]
24. Мендель Ц. Гипнотизм. – Киев: Издание книгопродавца-издателя Ф.А. Иогансона, 1894. – 53 с. [Mendel C. *Gipnotizm*. Hypnotism. Kiev: The publication of the bookseller-publisher FA. Joganson,
25. Михайлов В.И. Гипнотизм в сравнении с явлениями жизненно-магнетическими, в исключительном применении последних к лечению больных. – М.: Типография А.И. Мамонтова и Ко, 1886. – 142 с. [Mikhailov V.I. *Gipnotizm v sravnenii s javlenijami zhiznenno-magneticheskimi, v iskluchitel'nom primenenii poslednih k lecheniju bol'nyh*. Hypnotism in comparison with the phenomena of life-magnetic, in the exclusive application of the latter to the treatment of patients. – Moscow:
26. Молл А. Гипнотизм, с включением главных основ психотерапии и оккультизма / пер. с нем. Д-ра Д.Г. Фридберга. – СПб.: Издание К.Л. Риккера, 1909. – 588 с. [Mall A. *Gipnotizm, s vklucheniem glavnyh osnov psihoterapii i okkul'tizma*. Hypnotism, with the inclusion of the main principles of psychotherapy and occultism. – Saint-Petersburg: The edition of K.L. Ricker, 1909. – 588 p. (in Russian)]
27. Мюллер Ф. О гипнотизме и внушении, и об их терапевтическом применении во врачебной практике / пер. с нем. Л.Б. Гейбтман, под ред. И.Б. Загорского. – Елизаветград: Типография П.А. Зеленского, 1889. – 22 с. [Mueller F. *O gipnotizme i vnushenii, i ob ih terapevticheskom primenenii vo vrachebnoj praktike*. On hypnotism and suggestion, and on their therapeutic use in medical practice. – Elizavetgrad: Printing house PA. Zelensky, 1889. – 22 p. (in Russian)]
28. Нарышкина Е.А. Мои воспоминания. Под властью трех царей. – М.: Новое литературное обозрение, 2014. – 688 с. [Naryshkina E.A. *Moi vospominaniya. Pod vlast'ju treh carej*. My memories. Under the rule of three kings. – Moscow: The new literary review, 2014. – 688 p. (in Russian)]
29. Охорович Ю. Магнетизм и гипнотизм. Лекции профессора психологии. – СПб.: Издание редакции журнала «Ребус», Тип. В. Демакова, 1896. – 136 с. [Ohorovich Yu. *Magnetizm i gipnotizm. Lekcii professora psihologii*. Magnetism and Hypnotism. Lectures of Professor of Psychology. – Saint-Petersburg: Edition of the editorial staff of the magazine "Rebus", Type. V. Demakova, 1896. – 136 p. (in Russian)]
30. Письма преподобномученицы великой княгини Елизаветы Федоровны / сост. Т.В. Коршунова, Е.Н. Панкратова, О.С. Трофимова. – М.: Православное сестричество во имя Преподобномученицы Елизаветы, 2011. – 432 с. [Pis'ma prepodobnomuchenicy velikoj knjagini Elizavety Fedorovny. Letters of the Holy Martyr Grand Duchess Elizabeth Feodorovna. – Moscow: Orthodox Sisterhood in the name of the Monk Elizabeth, 2011. – 432 p. (in Russian)]
31. Платонов К.И. Шестопал М.В. Внушение и гипноз в акушерстве и гинекологии. – Кременчуг: Государственное издательство Украины «Кремпечат», 1925. – 76 с. [Platonov K.I. Shestopal M.V. *Vnushenie i gipnoz v akusherstve i ginekologii*. Suggestion and hypnosis in obstetrics and gynecology. – Kremenchug: State Publishing House of Ukraine "Krempechat", 1925. – 76 p. (in Russian)]

32. Пушкарева Н.Л., Мицюк Н.А. Родовспоможение и культура деторождения в новейшей зарубежной историографии (1975–2015) // Этнографическое обозрение. – 2017. – № 4. С. 147–163. [Pushkareva N.L., Mitsiyuk N.A. *Rodovspomozhenie i kul'tura detorozhdenija v novejshej zarubezhnoj istoriografii (1975-2015)*. Obstetrics and the culture of childbearing in the newest foreign historiography (1975-2015). – 2017. – №4. – P. 147-163. (in Russian)]
33. Розенбах П.Я. Следует ли стесняться врачебное применение гипнотизма. Отдельный оттиск из «Врача» № 34. – СПб.: Типография Я. Трей, 1901. – 16 с. [Rosenbach P. Ya. *Sleduet li stesnjaet vrachebnoe primenenie gipnotizma*. Whether the medical use of hypnotism should be embarrassed. – Saint-Petersburg: Printing house J. Trey, 1901. – 16 p. (in Russian)]
34. Романов А.М. Книга воспоминаний. – М.: АСТ; СПб.: Полигон, 2009. – 383 с. [Romanov A.M. *Kniga vospominanij*. The book of memories. – Moscow: AST; Saint-Petersburg: Polygon, 2009. – 383 p. (in Russian)]
35. Рыбаков Ф.Е. Гипнотизм и психическая зараза. Три полярные лекции: I. Гипнотизм и его современное положение в науке и общественной жизни. II. Психологические условия развития гипноза. III. Психическая зараза и ее роль в общественной жизни. – М.: Типо-лит. В. Рихтер, 1905. – 149 с. [Rybakov F.E. *Gipnotizm i psihicheskaja zaraza. Tri poljarnye lekcii: I. Gipnotizm i ego sovremennoe polozenie v nauke i obshhestvennoj zhizni. II. Psihologicheskie uslovija razvitiya gipnoza. III. Psihicheskaja zaraza i eja rol' v obshhestvennoj zhizni*. Hypnotism and a mental contagion. Three polar lectures: I. Hypnotism and its current position in science and social life. II. Psychological conditions for the development of hypnosis. III. Mental infection and its role in public life. – Moscow: Tipo-Lithography V. Rihter, 1905. – 149 p. (in Russian)]
36. Сборник сведений для изучения быта крестьянского населения России. Вып. II / под ред. Н. Харузина. – М.: Т-во Скоропечати А.А. Левенсон, 1890. – 234 с. [Sbornik svedenij dlja izuchenija byta krest'janskogo naselenija Rossii. Collection of information for studying the everyday life of the peasant population of Russia. – Moscow: A.A. Levenson, 1890. – 234 p. (in Russian)]
37. Селиванов А.И. Очерки поверий, обрядов, примет и гаданий в Воронежской губернии // Суеверия и предрассудки крестьян Воронежской губернии. Хрестоматия. – Воронеж: Истоки, 2013. – 272 с. (С. 41). [Selivanov A.I. *Ocherki poverij, obrjadov, primet i gadanij v Voronezhskoj gubernii*. Essays on the beliefs, rituals, signs and divinations in the Voronezh province. – Voronezh: Origins, 2013. – 272 p. (in Russian)]
38. Смирнов Д.А. О гипнотизме, внушении и о лечении гипнотическим внушением. – М., 1916. – 26 с. [Smirnov D.A. *O gipnotizme, vnushenii i o lechenii gipnoticheskim vnusheniem*. About hypnotism, suggestion and treatment by hypnotic suggestion. – Moscow, 1916. – 26 p. (in Russian)]
39. Токарский А.А. Терапевтическое применение гипнотизма. Доклад, представленный на IV Съезде Русских Врачей в Москве 3-10 января 1891 г. – М.: Типография М.П. Щепкина, 1890. – 90 с. [Tokarsky A.A. *Terapevticheskoe primenenie gipnotizma*. Therapeutic use of hypnotism. – Moscow: Printing house M.P. Shchepkina, 1890. – 90 p. (in Russian)]
40. Тухолка С. Теория лечения с точки зрения оккультизма (аллопатия, гомеопатия, магнетизм, гипнотизм, молитва). – СПб.: Тип. Т-ва «Екатерингофское Печ. Дело», 1910. – 12 с. [Tjukolka S. *Teorija lechenija s točki zrenija okkul'tizma (alopatija, gomeopatija, magnetizm, gipnotizm, molitva)*. Theory of treatment from the point of view of occultism (alopathy, homeopathy, magnetism, hypnotism, prayer). – Saint-Petersburg: The printing house of the Association "Ekateringofskoye Pechatnoe Delo", 1910. – 12 p. (in Russian)]
41. Фишер-Дюккельман А. Женщина как домашний врач / пер. с нем. Шехтер Б.Е. – СПб.: Издание Аскарханова, 1903. – 563 с. [Fisher-Dyukkelman A. *Zhenshhina kak domashnij vrach*. Woman as a home doctor. – Saint-Petersburg: Edition of Askarhanov, 1903. – 563 p. (in Russian)]
42. Хотинский М.С. Чародейство и таинственные явления в новейшее время. – СПб.: Типография И.И. Глазунова, 1866. – 438 с. [Khotinsky M.S. *Charodejstvo i tainstvennyye javlenija v novejshee vremja*. Witchcraft and mysterious phenomena in modern times. – Saint-Petersburg: Typography I. Glazunov, 1866. – 438 p. (in Russian)]
43. Шифман Е.М., Филиппович Г.В. Эволюция теории и практики обезболивания родов // Региональная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – Т.2, №4. – С. 43-52. [Shifman E.M., Filippovich G.V. *Jevoljucija teorii i praktiki obezbolivaniya rodov*. Evolution of the theory and practice of labor pain management. Regional anesthesia and treatment of acute pain. – 2008. – V.2, N4. – P. 43-52. (in Russian)]
44. ЦГАМ. Врачебная Управа. Ф.1. Оп.2. Д.1150. [Vrachebnaja Uprava. Medical Management. (in Russian)]
45. ЦГАМ. Врачебная Управа. Ф.1. Оп.2. Д.2056. [Vrachebnaja Uprava. Medical Management. (in Russian)]
46. ЦГАМ. Врачебная Управа. Ф.1. Оп.2. Д.3148. [Vrachebnaja Uprava. Medical Management. (in Russian)]

### Информация об авторах

Колдман Северина Дановна – кандидат исторических наук, доцент кафедры Истории медицины и социально-гуманитарных наук Лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова». E-mail: severkoldman@gmail.com

УДК 929:378.124

## НЕИЗВЕСТНЫЕ СТРАНИЦЫ БИОГРАФИИ ПРОФЕССОРА СЕРГЕЯ ФОМИЧА ЮШКЕВИЧА (1878-1943)

© Теремов Д.Д.<sup>1</sup>, Ворожцова Е.С.<sup>2</sup>, Нагорная С.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Тверской государственный медицинский университет, Россия, 170100, Тверь, ул. Советская, 4

<sup>2</sup>Пермская государственная фармацевтическая академия, Россия, 614990, Пермь, ул. Полевая, 2

<sup>3</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

### Резюме

**Цель.** Целью исследования явилось изучение неизвестных ранее фактов биографии заведующего кафедрой органической химии Смоленского государственного медицинского института (1930-1941) и кафедрой неорганической и аналитической химии Молотовского (Пермского) государственного фармацевтического института (1941-1943) профессора Сергея Фомича Юшкевича.

**Методика.** Работа выполнена с применением историко-генетического и проблемно-хронологического методов исследования. Использовались архивные материалы, опубликованные документальные и литературные источники.

**Результаты.** Обнаружены неизвестные ранее факты жизни известного ученого-химика С.Ф. Юшкевича: научная и практическая деятельность до Октябрьской революции и в годы Великой Отечественной войны, установлена точная дата и место смерти Сергея Фомича.

**Заключение.** Сергей Фомич Юшкевич – один из видных ученых и практиков, внесших заметный вклад в отечественную науку и химическое производство, преподавание химических дисциплин в медицинских, фармацевтических и педагогических вузах в первой половине XX в.

**Ключевые слова:** Юшкевич С.Ф., профессор, Смоленский государственный медицинский институт, Молотовский государственный фармацевтический институт

## UNKNOWN PAGES OF THE BIOGRAPHY OF PROFESSOR SERGEY FOMICH YUSHKEVICH (1878-1943)

Teremov D.D.<sup>1</sup>, Vorozhtsova E.S.<sup>2</sup>, Nagornaya S.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tver State Medical University, 4, Sovetskaja St., 170100, Tver, Russia

<sup>2</sup>Perm State Pharmaceutical Academy, 2 Polevaja St., 614990, Perm, Russia

<sup>3</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** The aim of the study was to investigate previously unknown facts about the biography of professor Sergei Fomich Yushkevich, the head of the Department of Organic Chemistry of the Smolensk State Medical Institute (1930-1941) and the Department of Inorganic and Analytical Chemistry of the Molotov (Perm) Pharmaceutical Institute (1941-1943).

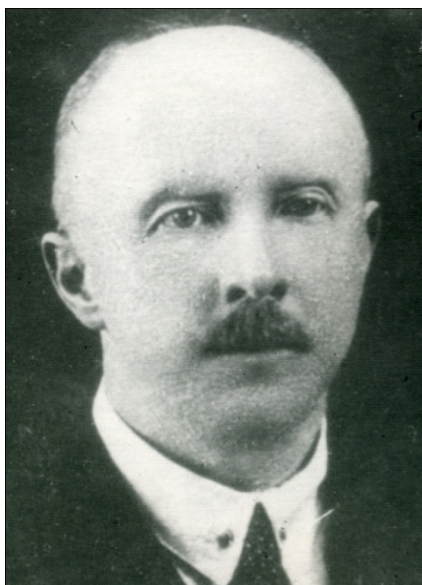
**Methods.** The study was performed using historical-genetic and problem-chronological methods. Archival materials, published documentary and literary sources were used.

**Results.** The previously unknown life facts of the famous scientist-chemist S.F. Yushkevich were found - scientific and practical activities before the October Revolution and during the Great Patriotic War. The exact date and place of the death of Sergei Fomich was established.

**Conclusion.** Sergey Fomich Yushkevich was one of the prominent scientists and practitioners who made a significant contribution to Russian science and chemical production, teaching chemical disciplines in medical, pharmaceutical and pedagogical universities in the first half of the 20th century.

**Keywords:** Yushkevich S.F., professor, Smolensk State Medical Institute, Perm (Molotov) Pharmaceutical Institute

Сергей Фомич Юшкевич родился 7 августа 1878 г. в г. Новгород в семье служащего Государственного Контроля. После успешного окончания Новгородской классической гимназии в 1896 г. он поступил на естественное отделение физико-математического факультета Санкт-Петербургского университета. Будучи студентом 3-его курса, Сергей Фомич приступил к работе в лаборатории аналитической и органической химии под руководством профессоров Алексея Евграфовича Фаворского (1860-1945) и Николая Александровича Меншуткина (1842-1907). Известные ученые сразу заметили потенциал и тягу к знаниям успешного студента. В 1901 г. С.Ф. Юшкевич окончил университет с дипломом I-й степени. В 1901-1916 гг. работал в химических лабораториях Петербурга под руководством выдающихся ученых Михаила Григорьевича Кучерова (1850-1911) и Николая Дмитриевича Зелинского (1861-1953).



Сергей Фомич Юшкевич (1930-е гг.)

В июле 1916 г. Сергей Фомич был приглашен Н.Д. Зелинским на работу в Центральный военно-промышленный комитет, где приступил к изучению химических отравляющих и противогазовых средств. В том же году он переехал из столицы в Смоленскую губернию, и до 1918 гг. работал заведующим противогазовым заводом «Респиратор» Военно-Промышленного Комитета Западного фронта, располагавшегося в г. Рославль Смоленской губернии и заведовал отделением Центральной химической лаборатории в г. Смоленске.

После ликвидации Рославльского противогазового завода в 1919 г. С.Ф. Юшкевич был приглашен на преподавательскую работу в Смоленский педагогический институт. В декабре 1921 г. институт был реорганизован в факультет Смоленского государственного университета (СГУ) и Сергей Фомич был назначен профессором кафедры органической химии, которую возглавлял до июля 1930 г. В 1926 г. заведующий кафедрой общей химии профессор Николай Викторович Танцов был переведен в г. Томск, в связи с чем С.Ф. Юшкевич был назначен исполняющим обязанности заведующего и этой кафедры. В 1928-1930 гг. профессор С.Ф. Юшкевич работал проректором по учебной части СГУ.

В 1930 г. университет в Смоленске был разделен на два самостоятельных института – медицинский (СГМИ) и педагогический (СГПИ). Сергей Фомич возглавил кафедры органической химии в обоих вузах. По воспоминаниям современников, он обладал очень необходимым для преподавателя даром – из большого объема материала он умел отбирать нужное, а из него – самое необходимое, и излагал его в легко доступной форме.

Эти годы стали особенно плодотворными и для научной деятельности – С.Ф. Юшкевич совершил служебную поездку в Германию, где работал в лаборатории химии жиров Высшей Технической Школы под руководством профессора Давида Хольде и в лаборатории профессора Йенского университета Ганса Пауля Кауфмана, был избран действительным членом Германского химического общества. В середине 30-х годов С.Ф.Юшкевич стал инициатором создания в Смоленске филиала Научно-исследовательского института стройматериалов. В 1929-1933 гг. при кафедре органической химии СГПИ существовала аспирантура и работал студенческий научный кружок, непосредственное руководство которыми осуществлял профессор Юшкевич. Кроме того, под его руководством в педагогическом и медицинском институтах велась работа по заданиям

Центрального научно-исследовательского биохимического института, Всесоюзного научно-исследовательского института растительных масел и жиров, а также Западного областного научно-исследовательского института (ЗОНИ). В 1931 г. вышла совместная монография СГПИ и ЗОНИ «Масличные семена и растительные масла Западной области», в 1932 г. – монография С.Ф. Юшкевича и его аспирантов А.С. Ларионова и Д.М. Никитина «Соевое масло СССР». В 1934 г. в журнале «Химический сборник» была опубликована статья С.Ф. Юшкевича и Н.М. Соколова «Земляные краски Западной области». Постановлением Высшей Аттестационной Комиссии Народного комиссариата просвещения РСФСР от 15 февраля 1936 г. Сергей Фомич Юшкевич без защиты диссертации был утвержден в ученой степени доктора химических наук [1].

На протяжении многих лет С.Ф. Юшкевич возглавлял Государственную экзаменационную комиссию на факультете естествознания Смоленского государственного педагогического института. С 1922 по 1943 г. он был членом Русского Физико-химического общества по отделению химии, членом Всесоюзного химического общества имени Д.И. Менделеева, организовал отделение этого общества в г. Смоленске и был его бессменным председателем. Сергей Фомич Юшкевич обозначил путь подготовки химиков на Смоленщине на многие годы вперед.

Начавшаяся Великая Отечественная война прервала многогранную деятельность ученого, сократила его жизненный путь. Многие годы дальнейшая судьба профессора С.Ф. Юшкевича оставалась неизвестной. Некоторые исследователи утверждали, что Сергей Фомич погиб или умер не ранее 1942 г., но никаких документальных доказательств этого не приводили [2]. В Смоленском государственном медицинском институте считали, что он умер в 1943 г. в перерыве между лекциями во время работы в г. Молотов (Пермь) [4]. Нам удалось установить некоторые интереснейшие факты последних лет жизни Сергея Фомича Юшкевича. 15 июля 1941 г. по приказу военных властей он был эвакуирован из Смоленска и направлен Народным комиссариатом здравоохранения РСФСР в Молотовский (Пермский) государственный фармацевтический институт, куда прибыл 6 сентября 1941 г. Руководством института С.Ф. Юшкевич был назначен заведующим кафедрой неорганической и аналитической химии, недавно оставшейся без руководителя в связи со смертью профессора Николая Ивановича Кромера [3]. Невзирая на тяжелое состояние здоровья, Сергей Фомич продолжал активно заниматься научной деятельностью и возглавлял Государственную экзаменационную комиссию в фарминституте. В альбоме, выполненном на кафедре аналитической химии Пермской государственной фармацевтической академии, имеется запись, что профессор Юшкевич работал над вопросами использования торфяных мхов в качестве перевязочных средств и производства белого стрептоцида из отходов Березниковского содового завода. По совместительству Сергей Фомич заведовал кафедрой химии в Молотовском государственном медицинском институте. В годы эвакуации руководство фармацевтического института всячески содействовало решению бытовых вопросов прибывшего из Смоленска профессора. Отчитываясь перед Народным комиссариатом здравоохранения РСФСР, директор института Антоний Константинович Сангайло сообщал, что «в целом положение научных работников в г. Молотове является, конечно, достаточно тяжелым, но профессор Юшкевич получил все, что возможно дополнительно по местным условиям». Так, Сергею Фомичу и его семье были выделены дрова и 80 кг картофеля, подведено электричество, семья была обеспечена витаминизированным питанием, выдан пропуск в столовые, в том числе и в «студенческую столовую, с коммерческим хлебом и блюдами», было подано ходатайство об обеспечении профессора одеждой из специального фонда [1].

Несмотря на все предпринятые меры, С.Ф. Юшкевич скончался у себя дома в 5 часов утра 19 февраля 1943 г. «от приступа грудной жабы». Принимая во внимание тяжелое положение семьи профессора, руководство Молотовского фармацевтического института приняло на себя расходы на похороны. Установить точное место захоронения Сергея Фомича Юшкевича до сих пор не удалось.

## Заключение

Сергей Фомич Юшкевич – один из видных ученых и практиков, оставивших заметный вклад в отечественную науку и химическое производство, преподавание химических дисциплин в медицинских, фармацевтических и педагогических вузах в первой половине XX в. При его непосредственном участии в нашей стране началось массовое изготовление так необходимых тогда, в преддверии Первой мировой войны, противогазов, систематическое изучение и разработка новых строительных материалов, исследование растительных масел и жиров. Более 20 лет он посвятил педагогической деятельности в должности профессора, заведующего кафедрами



органической, неорганической и аналитической химии в вузах г. Смоленска и г. Молотова (г. Пермь).

### Литература (references)

1. Архив ПГФА. – Ф.1087. – Оп.1. – Д.127. – Л. 1-60. – Личное дело Юшкевича С.Ф. [*Archiv PGFA. Lichnoe delo Yuchkevicha S.F.* Archive of PSPA. Private business of Yuchkevich S.F. – F.1087. – Inv.1. – W.127. – P. 1-60. (in Russian)]
2. Никитин Д.М. Кафедра химии // Смоленский государственный педагогический институт имени К.Маркса. 1918-1968. – Смоленск: 1968. – С.229-233. [Nikitin D.M. *Kafedra himii / Smolenskiy gosudarstvennyy pedagogicheskij institut imeni K.Marksa. 1918-1968.* Smolensk State Teacher Institute of K.Marx. 1918-1968. – Smolensk: 1968. – P. 229-233. (in Russian)]
3. Олешко Г.И., Потемкин К.Д., Гурьянова М.Н., Балахонова Е.Г. Юшкевич С.Ф. (1878-1943) // Ученые Пермской государственной фармацевтической академии. – Пермь, 2007. – С. 95. [*Yuchkevich S.F. (1878-1943) / Uchenye Permskoj gosudarstvennoj farmacevticheskoy akademii.* Scientists of the Perm State Pharmaceutical Academy. – Perm, 2007. – P. 95. (in Russian)]
4. Старилов Г.М. Смоленский государственный медицинский институт (1920-1967). – Смоленск, 1967. – 158 с. [Starikov G.M. *Smolenskiy gosudarstvennyy medicinskiy institut (1920-1967).* Smolensk State Medical Institute (1920-1967). – Smolensk, 1967. – 158 p. (in Russian)]

### Информация об авторах

*Теремов Даниил Дмитриевич* – клинический ординатор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: daniilteremov@mail.ru

*Ворожцова Екатерина Сергеевна* – ассистент кафедры организации, экономики и истории фармации факультета очного обучения ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России. E-mail: Ekaterina.vorozhtsova@yandex.ru

*Нагорная Светлана Владимировна* – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры философии, биоэтики, истории медицины и социальных наук ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: svetlana\_nagor@mail.ru

## КОНФЕРЕНЦИИ

**ИЗБРАННЫЕ МАТЕРИАЛЫ**  
**Межрегиональной научно-практической конференции**  
**с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии.**  
**Медико-социальные аспекты материнства и детства».**  
**Смоленск, 25-26 октября 2019 г.**

---

УДК 616-008.9-056

**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РЕЗУЛЬТАТОВ БИОИМПЕДАНСНОГО АНАЛИЗА В РАМКАХ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ЛОНГИТУДИНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА г. СМОЛЕНСКА**

© **Бекезин В.В.<sup>1</sup>, Дружинина Т.В.<sup>1</sup>, Пересецкая О.В.<sup>1</sup>, Цветная И.Н.<sup>2</sup>, Олейникова В.М.<sup>2</sup>, Волкова Е.А.<sup>2</sup>, Козлова Л.В.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>Детская клиническая больница г. Смоленск, 214000, Россия, Смоленск, ул. Октябрьской революции, 16

<sup>3</sup>Смоленская областная детская клиническая больница, 214019, Россия, Смоленск, проезд Маршала Конева, 30в

*Резюме*

**Цель.** Определить донозологические факторы риска развития первичной артериальной гипертензии в зависимости от компонентного состава тела по результатам биоимпедансного анализа в рамках ретроспективного лонгитудинального исследования детей школьного возраста г. Смоленска.

**Методика.** Проведены исследования компонентного состава тела (биоимпедансный анализ) и амбулаторного уровня артериального давления у 2 676 детей школьного возраста (10-17 лет). Биоимпедансометрию проводили на аппарате Медасс (Россия) в утренние часы по стандартной методике.

**Результаты.** «Скрытое» ожирение было диагностировано у 475 (35,02%) из 1356 школьников с нормальными значениями индекса массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>). Частота регистрации «скрытого» ожирения у школьников зависит от пола (в 1,26 раза чаще у девочек) и возраста (в 1,6 раза чаще у подростков). Выявлены высокие относительные риски развития артериальной гипертензии, а также артериальной гипертензии и высокого нормального артериального давления у школьников со «скрытым» ожирением по сравнению с детьми подросткового возраста с нормальными значениями ИМТ (кг/м<sup>2</sup>) и жировой массы тела.

**Заключение.** Профилактические осмотры школьников в центрах здоровья с определением компонентного состава тела по данным биоимпедансометрии позволяют выявить детей из группы высокого риска («скрытое» ожирение) по развитию первичной артериальной гипертензии.

*Ключевые слова:* школьники, биоимпедансный анализ, артериальная гипертензия

**SOME ASPECTS OF RESULTS OF BIOIMPEDANCE ANALYSIS WITHIN THE RETROSPECTIVE LONGITUDINAL STUDY OF CHILDREN OF SCHOOL AGENCY OF SMOLENSK**

Bekezin V.V.<sup>1</sup>, Druzhinina T.V.<sup>1</sup>, Peresetskaya O.V.<sup>1</sup>, Tsvetnaya I.N.<sup>2</sup>, Oleinikova V.M.<sup>2</sup>, Volkova E.A.<sup>2</sup>, Kozlova L.V.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

<sup>2</sup>Children's Clinical Hospital, 16, October Revolution St., 214000, Smolensk, Russia

<sup>3</sup>Smolensk Regional Children's Clinical Hospital, 30v, Marshala Koneva St., 214019, Smolensk, Russia

*Abstract*

**Objective.** To determine the risk factors for the development of primary arterial hypertension depending on the component composition of the body according to the results of bioimpedance analysis as part of a retrospective longitudinal study of school children in Smolensk.

**Methods.** Studies of body composition (bioimpedance analysis) and outpatient blood pressure in 2676 school-aged children (10-17 years old) were performed. Bioimpedansometry was performed on a Medass apparatus (Russia) in the morning according to the standard method.

**Results.** “Latent” obesity was diagnosed in 475 (35.02%) of 1356 schoolchildren with normal body mass index (BMI, kg/m<sup>2</sup>). The frequency of recording “latent” obesity in schoolchildren depends on gender (1,26 times more often in girls) and age (1,6 times more often in adolescents). High relative risks of developing arterial hypertension, as well as arterial hypertension and high normal blood pressure were revealed in schoolchildren with “latent” obesity compared to adolescent children with normal BMI (kg/m<sup>2</sup>) and body fat mass.

**Conclusion.** Preventive examinations of schoolchildren in health centers with the determination of the component composition of the body according to bioimpedansometry can identify children at high risk (“latent” obesity) for the development of primary arterial hypertension.

*Keywords:* schoolchildren, bioimpedance analysis, arterial hypertension

## Введение

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) у детей и подростков в настоящее время уступает только астме и ожирению среди хронических заболеваний детства. В последнее время выполнен ряд эпидемиологических исследований, посвященных определению уровня артериального давления (АД). Результаты этих работ выявили высокую распространенность АГ среди детей и подростков, частота которой варьирует в широких диапазонах от 1 до 18% обследованных. Министерством здравоохранения Российской Федерации отмечен рост числа детей с повышенным АД до 6,8%; по данным отечественных авторов распространенность АГ у школьников России составляет 8-25% [1, 2, 5, 6]. При этом почти у 1/3 всех случаев АГ детей и подростков переходит во взрослый период их жизни.

Исследования последних лет показали, что в США процент детей и подростков с гипертоническими показателями АД удвоился за последние два десятилетия и составил 5%. Отмечается также в США и повышение распространенности предгипертонии у детей и подростков до 10-15% [9, 11-13, 15].

В настоящее время первичная артериальная гипертензия – это растущая проблема в детском возрасте, в основном в результате продолжающейся эпидемии ожирения. В Соединенных Штатах у 17-18% детей и подростков диагностируется ожирение, определяемое как индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 95$  процентиля по возрасту и полу. Эта тенденция наблюдается во многих странах, включая Россию, Италию, Испанию, Грецию, Китай, Индию, Бразилию и Южную Африку. Влияние ожирения на кровяное давление у детей изучено широко. Скрининговое исследование в общеобразовательных школах США показало, что гипертония присутствует у 11% детей с ожирением по сравнению с 2-3% детей с индексом массы тела до 75-го процентиля [4, 8-10, 13].

Кроме того, ожирение – риск дополнительных сердечно-сосудистых сопутствующих заболеваний, включая резистентность к инсулину и дислипидемию. Сосуществование абдоминального ожирения, гипертензии, резистентности к инсулину и дислипидемии обуславливает метаболический синдром, связанный с атеросклерозом, и является сильным независимым предвестником неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у взрослых [3, 8, 11, 14].

Цель исследования – определить донозологические факторы риска развития первичной артериальной гипертензии в зависимости от компонентного состава тела по результатам биоимпедансного анализа в рамках ретроспективного лонгитудинального исследования детей школьного возраста г. Смоленска.

## Методика

В рамках ретроспективного лонгитудинального исследования детей школьного возраста (10-17 лет), проводимого на базе Центра здоровья детей ОГБУЗ ДКБ г. Смоленска, осуществлен многоэтапный сопряженный статистический анализ полученных результатов биоимпедансного анализа состава тела и амбулаторного уровня артериального давления у обследованных школьников. На I этапе в период с 2013 г. по 2018 г. были проведены исследования компонентного состава тела (биоимпедансный анализ) и амбулаторного уровня АД у 2 676 детей школьного возраста (10-17 лет). На II этапе диагностировали «скрытое» ожирение у обследованных детей школьного возраста («скрытое» ожирение диагностировали при увеличенном содержании процента жировой массы тела (%ЖМТ) по данным БИМ у лиц с нормальным значением индекса

массы тела ( $-1SD < \text{ИМТ} > +1SD$ ;  $\text{кг}/\text{м}^2$ ). На III этапе изучали распространенность «скрытого» ожирения в зависимости от возраста и пола обследованных школьников. На IV этапе была проведена оценка относительных рисков развития первичной АГ у детей школьного возраста со «скрытым» ожирением по сравнению со школьниками с нормальными значениями индекса массы тела (ИМТ) и жировой массы по данным биоимпедансометрии.

Биоимпедансометрию проводили на аппарате Медасс (Россия) в утренние часы по стандартной методике в положении ребенка лежа на спине на кушетке с использованием одноразовых биоадгезивных кардиографических электродов. При этом оценивали индекс массы тела (ИМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ), жировую массу тела (кг), процент жировой массы тела (% ЖМТ). В соответствии с классификацией по %ЖМТ (с учетом возраста и пола) ребенка относили в одну из категорий состава тела: истощение, норма, избыточный вес, ожирение. У детей подросткового возраста с нормальными значениями индекса массы тела, но с избыточной массой тела или ожирением по %ЖМТ диагностировали «скрытое» ожирение.

Трехкратное амбулаторное измерение АД проводили через 10 мин. после биоимпедансометрии, а его оценку осуществляли в соответствии с клиническими рекомендациями [1, 2]: 1) определение по специальным таблицам перцентиля роста, соответствующего полу и возрасту пациента; 2) вычисление средних значений САД и ДАД на основании трех измерений АД, проведенных с интервалом 2-3 мин.; 3) сопоставление средних значений САД и ДАД ребенка, полученных по результатам трехкратного измерения АД, с 90-м, 95-м и 99-м перцентилями АД, соответствующими полу, возрасту и перцентилю роста.

Артериальную гипертензию (АГ) определяли, если средний уровень систолического артериального давления (САД) и/или диастолического артериального давления (ДАД), рассчитанный на основании трех отдельных измерений, равен или превышает 95-й перцентиль кривой распределения артериального давления (АД) в популяции для соответствующего возраста, пола и роста. Высокое нормальное артериальное давление (ВНАД) определяли, если артериальное давление (САД и/или ДАД) находилось в пределах от 90-го перцентиля до 95 перцентиля для соответствующего возраста, пола и роста или было больше/ равно 120 мм рт.ст., но менее 95 перцентиля. При статистическом анализе для оценки достоверности различий ( $p < 0,05$ ) между долями в процентном отношении сравниваемых групп детей школьного возраста использовали критерий  $\chi^2$ ; также проводился расчет относительных рисков с 95% доверительным интервалом (ДИ).

## Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что нормальные значения индекса массы тела, т.е. значения, находящиеся в пределах от  $-1SD$  до  $+1SD$  от медианного значения (Me) табличных нормативов [7], регистрировались у 1356 детей школьного возраста из 2676 обследованных на базе Центра здоровья ОГБУЗ ДКБ г. Смоленска. При этом «скрытое» ожирение было диагностировано у 475 (35,02%) из 1356 школьников с нормальными значениями индекса массы тела (ИМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Изучение распространенности «скрытого» ожирения у школьников в зависимости от возраста и пола показало следующие результаты (рис. 1).

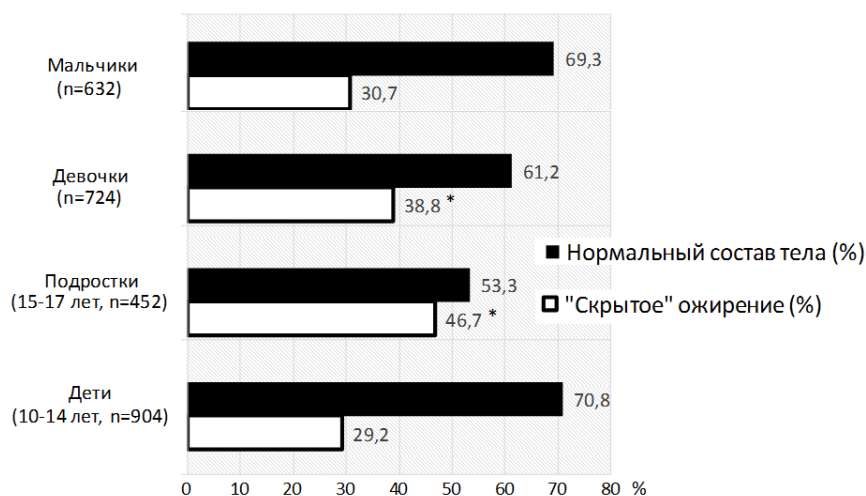


Рис. 1. Распространенность «скрытого» ожирения у детей школьного возраста с нормальными значениями индекса массы тела в зависимости от пола и возраста

«Скрытое» ожирение регистрировалось у 29,2% детей (10-14 лет) и у 46,7% подростков (15-17 лет) с нормальными значениями индекса массы тела, т.е. частота определения «скрытого ожирения» у подростков была в 1,6 раза больше ( $p < 0,05$ ), чем у детей.

«Скрытое» ожирение диагностировалось у 30,7% мальчиков (юношей) и у 38,8% девочек (девушек) с нормальными значениями индекса массы тела, т.е. частота регистрации «скрытого» ожирения у девочек (девушек) была в 1,26 раза чаще ( $p < 0,05$ ), чем у мальчиков (юношей).

На последнем этапе проведен статистический расчет рисков развития повышенного артериального давления у детей подросткового возраста со «скрытым» ожирением. В связи с чем в исследование были включены 2 группы: 1-я группа – 475 школьников со «скрытым» ожирением и 2-я группа – 881 школьник с нормальными значениями ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) и %ЖМТ. Выявлено, что частота встречаемости артериальной гипертензии и высокого нормального АД у детей подросткового возраста со «скрытым» ожирением в 8,4 раза и 9,0 раз соответственно выше по сравнению со школьниками 2-й группы (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная частота встречаемости АГ и высоким нормальным АД у обследованных детей подросткового возраста

Группы	Уровень АД по результатам амбулаторного измерения			Достоверность различий
	АГ (абс., %)	Высокое нормальное АД (абс., %)	Нормальное АД (абс., %)	
1-я группа (n=475)	56 (11,8%)	77 (16,2%)	342 (72,0%)	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
	56 (11,8%)	419 (88,2%)		
	133 (28,0%)		342 (72,0%)	
2-я группа (n=881)	12 (1,4%)	16 (1,8%)	853 (96,8%)	
	12 (1,4%)	869 (98,6%)		
	28 (3,2%)		853 (96,8%)	

Примечание:  $p_1$  – достоверность различий между детьми 1-й и 2-й групп по частоте встречаемости АГ;  $p_2$  – достоверность различий между детьми 1-й и 2-й групп по частоте встречаемости АГ и ВНАД

Высокие относительные риски развития АГ, а также АГ и ВНАД (табл. 2, 3) у школьников со «скрытым» ожирением по сравнению с детьми подросткового возраста с нормальными значениями ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ) и жировой массы тела свидетельствуют о роли избыточной жировой массы (ткани) за счет ее гормональной активности в генезе первичной артериальной гипертензии.

Таблица 2. Относительный риск (ОР) развития АГ у детей со «скрытым» ожирением

Группы	Уровень АД по результатам амбулаторного измерения		ОР (95% ДИ)	Чувствительность (Se) и специфичность (Sp)
	АГ (абс., %)	Высокое нормальное АД и нормальное АД (абс., %)		
1-я группа (n=475)	56 (11,8%)	419 (88,2%)	8,7 (4,68-15,98)	0,824 (Se)
2-я группа (n=881)	12 (1,4%)	869 (98,6%)		0,675 (Sp)

Таблица 3. Относительный риск (ОР) развития АГ и ВНАД у детей со «скрытым» ожирением

Группы	Уровень АД по результатам амбулаторного измерения		ОР (95% ДИ)	Чувствительность (Se) и специфичность (Sp)
	АГ + ВНАД (абс., %)	Нормальное АД (абс., %)		
1-я группа (n=475)	133 (28,0%)	342 (72,0%)	8,8 (5,95-13,03)	0,826 (Se)
2-я группа (n=881)	28 (3,2%)	853 (96,8%)		0,714 (Sp)

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у школьников со «скрытым» ожирением высокий риск развития повышенного артериального давления обусловлен избыточным содержанием жировой массы (ткани) в организме ребенка. На сегодняшний день известно, что жировая ткань является эндокринным и ауто(пара)кринным органом, продуцирующим ряд факторов, называемых адипоцитокинами и обладающих активностью в отношении различных систем организма [2, 8].

Известно, что существует два типа адипоцитокинов: специфичные для жировой ткани биологически активные вещества, которые являются истинными адипоцитокинами, и другие, которые в избытке секретируются жировой тканью, но не являются специфическими для нее. Представителем специфичных для жировой ткани адипоцитокинов является лептин. Лептин стимулирует активность симпатического отдела нервной системы и способствует повышению артериального давления, т.е. абсолютная и относительная гиперлептинемия является одним из факторов риска развития артериальной гипертензии. К неспецифическим адипоцитокинам относят ренин, ангиотензиноген, ангиотензин I, II и резистин, которые через различные механизмы также способствуют повышению артериального давления [2, 8, 11, 14].

Несомненно, избыток жировой ткани у подростков с нормальными значениями индекса массы тела – интегрального показателя, используемого в соответствии с рекомендациями ВОЗ для определения избыточной массы тела и ожирения, сопровождается гиперпродукцией указанных выше адипоцитокинов. В связи с этим необходимо проводить донозологическую диагностику одного из ведущих факторов риска артериальной гипертензии – «скрытого» ожирения.

## Выводы

1. Распространенность «скрытого» ожирения у детей школьного возраста с нормальными значениями индекса массы тела по данным биоимпедансометрии составляет 35,02%.
2. Частота регистрации «скрытого» ожирения у школьников зависит от пола (в 1,26 раза чаще у девочек (девушек)) и возраста (в 1,6 раза чаще у подростков).
3. Относительный риск развития артериальной гипертензии у школьников со «скрытым» ожирением в 8,7 раза выше, чем при его отсутствии.
4. Проведение профилактических осмотров школьников в центрах здоровья с определением компонентного состава тела по данным биоимпедансометрии позволяет выявить детей подросткового возраста из группы высокого риска («скрытое» ожирение) по развитию первичной артериальной гипертензии, нуждающихся в профилактических мероприятиях.

## Литература (references)

1. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. и др. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации второй пересмотр//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – 4 (приложение 1). – С. 1-32. [Aleksandrov A.A., Kislyak O.A., Leont'eva I.V., Rozinov V.B. i dr. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Cardiovascular therapy and prevention. – 2009. – N4. – Appendix 1. – P. 1-32. (in Russian)]
2. Артериальная гипертензия у детей: Клинические рекомендации. – М., 2016. – 57 с. [*Arterial'naja gipertenzija u detej: Klinicheskie rekomendacii*. Arterial hypertension in children: Clinical recommendations. – Moscow, 2016. – 57 p. (in Russian)]
3. Бекезин В.В. Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция, их вклад в развитие метаболического синдрома у детей и подростков// Владикавказский медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15., № 23. – С. 134-142. [Bekezin V.V. *Vladikavkazskij mediko-biologicheskij vestnik*. Vladikavkaz Medical and Biological Bulletin. – 2012. – V.15., N 23. – P. 134-142. (in Russian)]
4. Бекезин В.В., Козлова Л.В. Артериальная гипертензия у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом по данным суточного мониторирования артериального давления// Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2006. – № 1(17). – С. 45-49. [Bekezin V.V., Kozlova L.V. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Bulletin of the Volgograd State Medical University. – 2006. – N1(17). – P. 45-49. (in Russian)]
5. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте. Монография – М.: Миклош, 2007. – 296 с. [Kislyak O.A. *Arterial'naja gipertenziya v podrostkovom vozraste. Monografiya*. Arterial hypertension in adolescence. Monograph – Moscow: Miklosh, 2007. – 296 p. (in Russian)]

6. Леонтьева И.В., Александров А.А., Розин В.Б. Артериальная гипертензия у детей и подростков. Монография – М.: Викас–принт, 2010. – 254 с. [Leont'eva I.V., Aleksandrov A.A., Rozinov V.B. *Arterial'naya gipertenziya u detej i podrostkov. Monografiya. Arterial hypertension in children and adolescents. Monograph.* – Moscow: Vikas–print, 2010. – 254 p. (in Russian)]
7. Николаев Д.В., Николаев Д.В., Щелькалина С.П. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека. – М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2016. – 152 с. [Nikolaev D.V., Nikolaev D.V., Schelkalin S.P. *Lekcii po bioimpedansnomu analizu sostava tela cheloveka. Lectures on bioimpedance analysis of human body composition.* – Moscow, 2016. – 152 p. (in Russian)]
8. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ожирения у детей и подростков. – М.: Практика, 2015. – 136 с. [Rekomendacii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike ozhireniya u detej i podrostkov. Recommendations for the diagnosis, treatment and prevention of obesity in children and adolescents. – Moscow: Practice, 2015. – 136 p. (in Russian)]
9. Arnett D.K., Glasser S.P., McVeigh G. et al. Blood pressure and arterial compliance in young adults: the Minnesota Children's Blood Pressure Study// Am. J. Hypertens. – 2001. – V.14. – P. 200-205.
10. Berenson G.S., Srinivasan S.R., Bao W., Newman W.P. III, Tracy R.E., Wattigney W.A. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study // N. Engl. J. Med. –1998. – V.338. – P. 1650-1656.
11. Flynn J.T. Pediatric Hypertension. – Boston (USA): Springer International Publishing AG, 2018. – 865 p.
12. McNiece K.L., Poffenbarger T.S., Turner J.L. et al. Prevalence of hypertension and pre-hypertension among adolescents // J. Pediatr. – 2007. – V.150 (6). – P. 640-644.
13. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents Pediatrics. – 2004. – V.114(Supplement). – P. 555-576.
14. Schillaci G., Pirro M., Vaudo G. et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – V.43. – P. 1817-1822.
15. Sorof J.M., Poffenbarger T., Franco K., Portman R. Evaluation of white coat hypertension in children: importance of the definitions of normal ambulatory blood pressure and the severity of casual hypertension // Am. J. Hypertens. – 2001. – V.14. – P. 855-857.

### Информация об авторах

*Бекезин Владимир Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

*Дружинина Татьяна Викторовна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tvdruzhinina@yandex.ru

*Пересецкая Ольга Владимировна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней ДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olga\_perec@inbox.ru

*Цветная Ирина Николаевна* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая отделением старшего возраста №1 ОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Смоленска. E-mail: smoldkb@gmail.com

*Олейникова Валентина Михайловна* – кандидат медицинских наук, доцент, главный врач ОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Смоленска. E-mail: smoldkb@gmail.com

*Волкова Елена Александровна* – заведующая центром здоровья детей ОГБУЗ «Детская клиническая больница» г. Смоленска. E-mail: smoldkb@gmail.com

*Козлова Людмила Вячеславовна* – доктор медицинских наук, профессор, профессор-консультант ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница». E-mail: milkozlova@yandex.ru

УДК 616.179-008.64-036.22-053.2

## ДИНАМИКА ОСНОВНЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА ПЕРИОД 2010-2018 гг.

© Алимova И.Л.<sup>1</sup>, Демяненко А.Н.<sup>1</sup>, Лабuзова Ю.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница», 214019, Россия, Смоленск, проезд Маршала Конева, 30в

### Резюме

**Цель.** Провести анализ основных эпидемиологических характеристик сахарного диабета (распространенности, заболеваемости, смертности, состояния углеводного обмена) у пациентов в возрасте до 18 лет в Смоленской области в динамике за период с 2010 по 2018 г.

**Методика.** Проведен ретроспективный анализ распространенности, заболеваемости, смертности, частоты встречаемости диабетических осложнений (ретинопатия, нефропатия, нейропатия) и состояния углеводного обмена.

**Результаты.** Общая численность пациентов СД в возрасте до 18 лет на 31.12.2018 составила 234, из них 230 – пациенты с СД 1, среди них детей – 162, подростков (15-18 лет) – 68. Распространенность СД 1 у детей составила 115,15/100 тыс. населения, у подростков – 291,08/100 тыс. населения. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил у детей 17,05 и подростков – 4,28. Микрососудистые осложнения (ретинопатия и нефропатия) у детей и подростков с СД 1 Смоленской области зарегистрированы в единичных случаях (1,97% и 2,78% соответственно). Чаще отмечалась нейропатия: у 7,89% детей и у 15,28% подростков. Средний показатель HbA1c составил у детей 8,1%, у подростков – 8,3%, треть пациентов имели значения HbA1c < 7,0%. Анализ данных Федерального регистра СД в 2016 г. выявил ненадлежащее качество его ведения и несвоевременное обновление информации.

**Заключение.** Среди детей и подростков Смоленской области за период 2010-2018 гг. отмечается рост распространенности СД 1 при относительной стабилизации заболеваемости, улучшении контроля углеводного обмена и отсутствия случаев смерти. Необходимо продолжить работу по улучшению качества ведения Федерального регистра СД и своевременного внесения достоверной информации по пациентам с усилением контроля со стороны руководителей ЛПУ области и главных специалистов Департамента по здравоохранению.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, эпидемиология, дети, подростки

## DYNAMICS OF THE MAIN EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS OF TYPE 1 DIABETES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OF THE SMOLENSK REGION FOR THE PERIOD 2010-2018

Alimova I.L.<sup>1</sup>, Demyanenko A.N.<sup>1</sup>, Labuzova YU.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

<sup>2</sup>Smolensk Regional Children's Clinical Hospital, 30v, Marshala Koneva St., 214019, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** To analyze the main epidemiological characteristics of diabetes mellitus (DM) (prevalence, morbidity, mortality, carbohydrate metabolism) in patients under the age of 18 years in the Smolensk region in the dynamics for the period from 2010 to 2018.

**Methods.** A retrospective analysis of prevalence, morbidity, mortality, incidence of diabetic complications (retinopathy, nephropathy, neuropathy) and carbohydrate metabolism was carried out.

**Results.** The total number of DM patients under the age of 18 for the moment of 31.12.2018 was 234. 230 of them were patients with DM 1, including 162 children and 68 adolescents (15-18 years). The prevalence of DM 1 in children was 115.15/100 thousand population, in adolescents – 291.08/100 thousand population. The morbidity rate per 100 thousand population was 17.05 in children and 4.28 in adolescents. Microvascular complications (retinopathy and nephropathy) in children and adolescents with DM 1 of Smolensk region were registered in isolated cases (1.97% and 2.78%, respectively). Neuropathy was reported more often and accounted for 7.89% of children and 15.28% of adolescents. The average HbA1c was 8.1% in children, 8.3% in adolescents, and a third of patients had HbA1c < 7.0%.



The analysis of data of the Federal register of SD in 2018 revealed inadequate quality of its maintaining and untimely updating of information.

**Conclusions.** Among children and adolescents of the Smolensk region for the period 2010-2018 there was an increase in the prevalence of DM 1 with relative stabilization of morbidity, improved control of carbohydrate metabolism and absence of deaths. Further work is needed to improve the quality of conducting the Federal register of the DM and the timely posting of accurate information in patients with increased control by managers of health facilities of the region and the main specialists of the Health Care Department.

*Keywords:* diabetes mellitus, epidemiology, children, adolescents

## Введение

Сахарный диабет 1 типа в детском возрасте остается актуальной медико-социальной проблемой. Мониторинг основных эпидемиологических показателей в масштабах конкретного региона позволяет оценить качество оказания диабетологической помощи, оптимизировать и конкретизировать работу диабетологической службы региона [1].

Цель. Провести анализ основных эпидемиологических характеристик сахарного диабета 1 типа (СД1) (распространенности, заболеваемости, смертности, состояния углеводного обмена) у пациентов в возрасте до 18 лет в Смоленской области в динамике за период с 2010 по 2018 г.

**Методы.** Объектом исследования являлись базы данных Департамента Смоленской области по здравоохранению и Федерального онлайн-регистра СД. Проведено исследование распространенности (количество всех случаев заболевания, зарегистрированных в текущем календарном году в пересчете на 100 тыс. населения соответствующей возрастной группы), заболеваемости (количество новых случаев заболевания, впервые зарегистрированных в текущем календарном году в пересчете на 100 тыс. населения соответствующей возрастной группы), смертности (количество смертей у лиц с данным заболеванием в пересчете на 100 тыс. населения соответствующей возрастной группы), частоты встречаемости диабетических осложнений (ретинопатия, нефропатия, нейропатия) и состояния углеводного обмена (показатель гликированного гемоглобина  $A_{1c}$ ).

## Результаты исследования и их обсуждение

Общая численность пациентов СД в возрасте до 18 лет на 31.12.2018 в Смоленской области составила 234 человека, подавляющее большинство (230) – пациенты с СД1, среди них детей – 162 пациента, подростков (15-18 лет) – 68 пациентов. Распространенность СД1 составила у детей 115,15/100 тыс. населения, у подростков – 291,08/100 тыс. населения. Показатели распространенности СД1 среди детей и подростков в динамике по годам представлены на рис. 1, который демонстрирует увеличение распространенности СД 1 за последние 9 лет у детей и подростков в 1,5 раза.

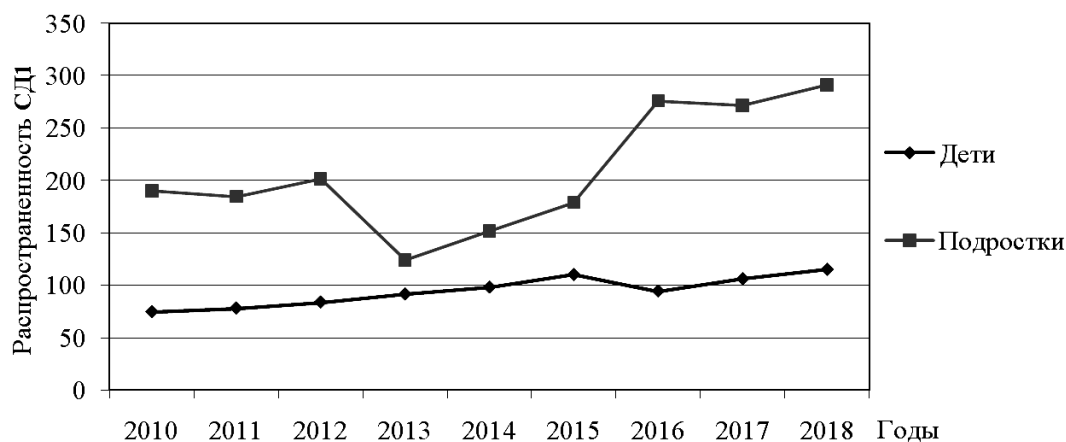


Рис. 1. Динамика распространенности СД1 у детей и подростков на 100 тыс. населения Смоленской области

Впервые СД 1 заболели в 2018 г. 25 пациентов, из них 24 ребенок и 1 подросток. Соответственно показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил у детей 17,05, у подростков – 4,28. Динамика заболеваемости СД 1 в 2010–2018 гг. представлена на рис. 2.

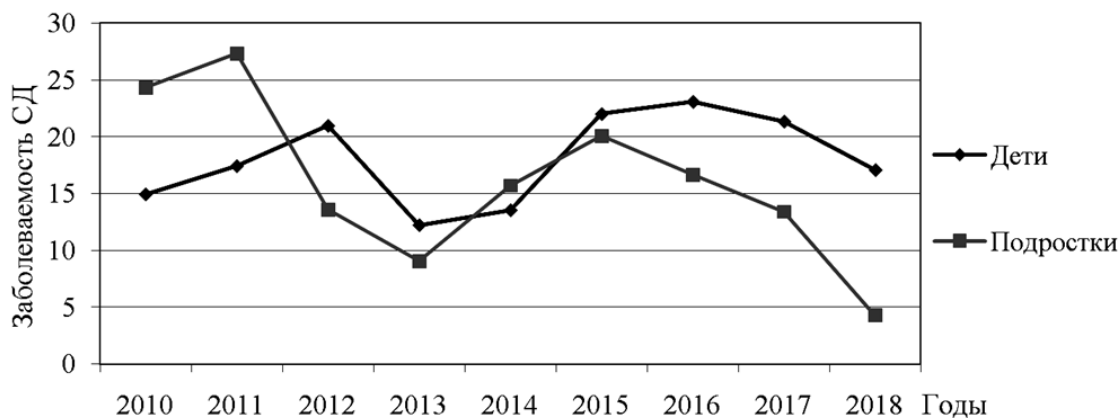


Рис. 2. Показатели заболеваемости СД1 у детей и подростков на 100 тыс. населения Смоленской области

Показатели заболеваемости СД1 в различных возрастных группах, в зависимости от пола и места проживания представлены на рис. 3 и 4, из которых видно, что наибольший рост заболеваемости отмечается среди детей в возрастной группе 10-14 лет (в 2,5 раза) и проживающих в сельской местности (в 2,3 раза).

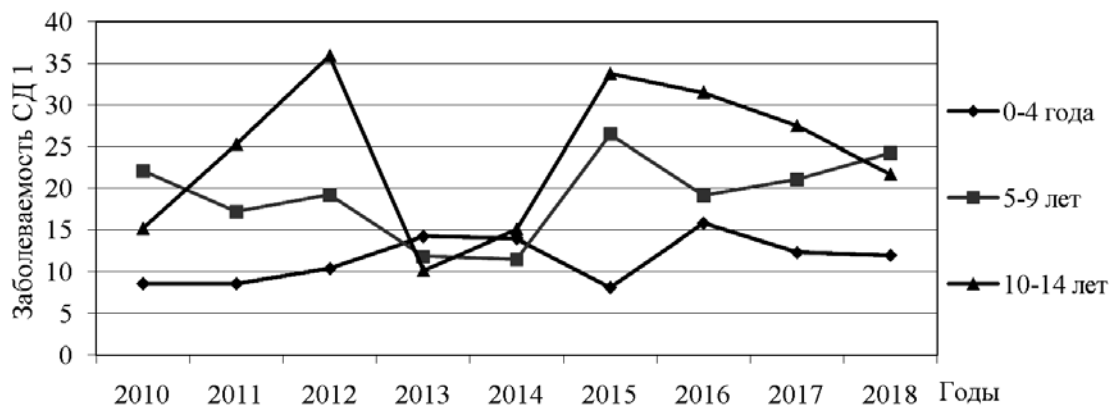


Рис. 3. Показатели заболеваемости СД1 у детей разных возрастных групп на 100 тыс. населения Смоленской области

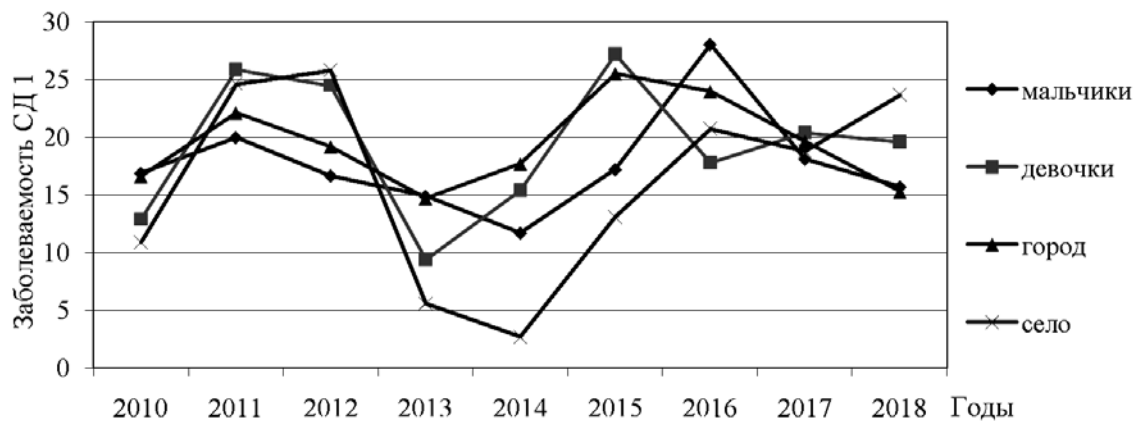


Рис. 4. Показатели заболеваемости СД1 у детей в зависимости от пола и места проживания на 100 тыс. населения Смоленской области

Таким образом, в отличие от роста распространенности СД1, в целом следует отметить относительную стабилизацию темпов роста заболеваемости СД1 у детей и снижение – у подростков.

В настоящее время основным источником эпидемиологических характеристик СД является Федеральный регистр больных СД, который представляет собой электронную базу данных РФ с авторизованным он-лайн доступом. По данным Федерального регистра на 31.12.2016 в Российской Федерации показатель распространенности СД1 среди детей составил 91,4/100 тыс., среди подростков – 209,5/100 тыс., показатель заболеваемости соответственно 14,2/100 тыс. и 10,0/100 тыс. [2]. В Смоленской области по данным Федерального регистра на 31.12.2016 среди детей показатели распространенности и заболеваемости СД1 составили 34,44/100 тыс. и 2,93/100 тыс., среди подростков 158,2/100 тыс. и 0/100 тыс. соответственно, что не отражало реальную ситуацию по эпидемиологии СД 1 в данных возрастных группах в регионе (рис.1, 2). Отсутствие регулярности обновления базы данных Федерального регистра ответственными лицами в районах области явилось основным фактором искусственного занижения показателей распространенности и заболеваемости СД1 у детей и подростков Смоленской области.

По результатам анализа сложившейся ситуации были проведены обучающие семинары, совещания для эндокринологов, детских эндокринологов и ответственных лиц за ведение Федерального регистра, в том числе при поддержке сотрудников ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. Это привело к улучшению качества ведения Федерального регистра и изменению в более реальную сторону эпидемиологических показателей СД1 у детей и подростков Смоленской области. Так, в 2018 г. в Смоленской области среди детей показатели распространенности и заболеваемости СД 1 составили 280,24/100 тыс. и 12,46/100 тыс., среди подростков 103,33/100 тыс. и 0/100 тыс. соответственно. Хотя работа в этом направлении продолжается и нуждается в постоянном внимании, в том числе со стороны главных региональных специалистов.

Особого внимания заслуживают показатели смертности и данные о непосредственной причине смерти пациентов с сахарным диабетом 1 типа. За анализируемый период (2010-2018 гг.) по данным Федерального регистра в Смоленской области зарегистрированы в 2013 г. 3 случая смерти и в 2014 г. 1 случай смерти детей от СД1, что не соответствует действительности. При анализе представленных в Федеральном регистре сведений установлено, что все 4 случая смерти отмечались у детей в возрасте до 5 лет, при этом данные указаны в тех районах области, где детей в этом возрасте (до 5 лет) среди впервые выявленных случаев СД1 ни в 2013 г., ни в 2014 г. не было. В 3-х случаях среди причин смерти указывается «причина смерти не установлена», т.е. не классифицируемые данные, в 1 случае – хроническая сердечная недостаточность. Подобная ситуация с некорректными данными также имела место в 2016 г., когда операторы ЛПУ районов области ошибочно внесли информацию о смерти детей с сахарным диабетом 1 типа, указав неправильную дату рождения пациентов. Выше описанные несоответствия еще раз подчеркивают ответственность лиц за достоверность сведений, вносимых в Федеральный регистр.

Анализ частоты развития хронических осложнений по данным Федерального регистра показал, что микрососудистые осложнения (ретинопатия и нефропатия) у детей и подростков с СД1 в Смоленской области зарегистрированы в единичных случаях (1,97% и 2,78% соответственно). Чаще отмечалась нейропатия: у 7,89% детей и у 15,28% подростков. Полученные данные соответствуют структуре и распространенности диабетических осложнений у детей и подростков в целом по РФ [2].

Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) – показатель, отражающий состояние компенсации углеводного обмена у больных СД и являющийся критерием оценки эффективности терапии и самоконтроля заболевания. По данным Федерального регистра среднее значение HbA1c в 2018 г. составило у детей 8,1%, у подростков – 8,3%. Распределение пациентов по уровню HbA1c в 2018 г. представлено на рис. 5.

В динамике по данным Федерального регистра оценить изменение показателя HbA1c невозможно, поскольку данные о его значении внесены у единичных пациентов. Однако сравнивая распределение пациентов по уровню HbA1c в 2018 г. (по данным Федерального регистра) и 2016 г. (по данным амбулаторных карт) следует отметить, что у детей и подростков с СД 1 Смоленской области имеет место улучшение показателей контроля углеводного обмена (рис. 6).

Подобная тенденция отмечена и в целом по России, которую можно объяснить использованием в том числе современных аналогов инсулина и средств их доставки (инсулиновые помпы), а также обеспечением в необходимом количестве средств самоконтроля гликемии (согласно стандартам оказания медицинской помощи) [3].

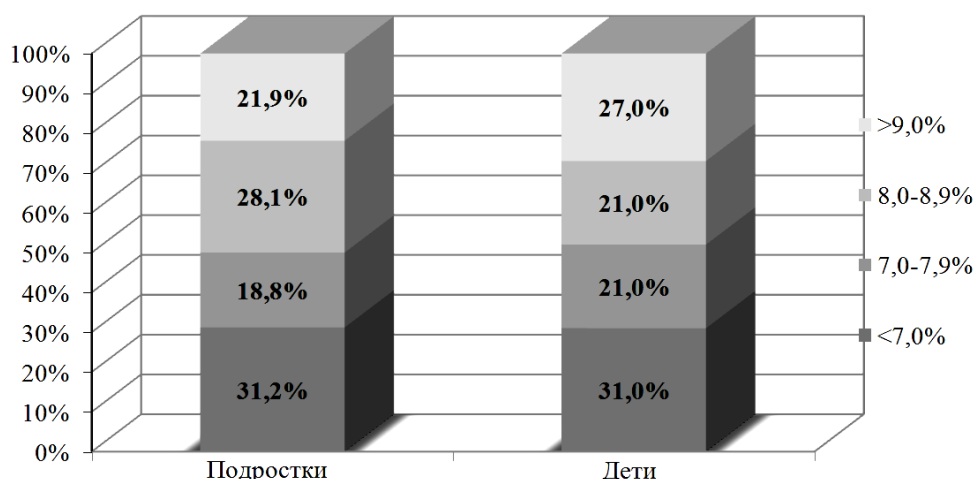


Рис. 5. Показатели HbA1c у детей и подростков с СД1 Смоленской области за 2018 г. по данным Федерального регистра

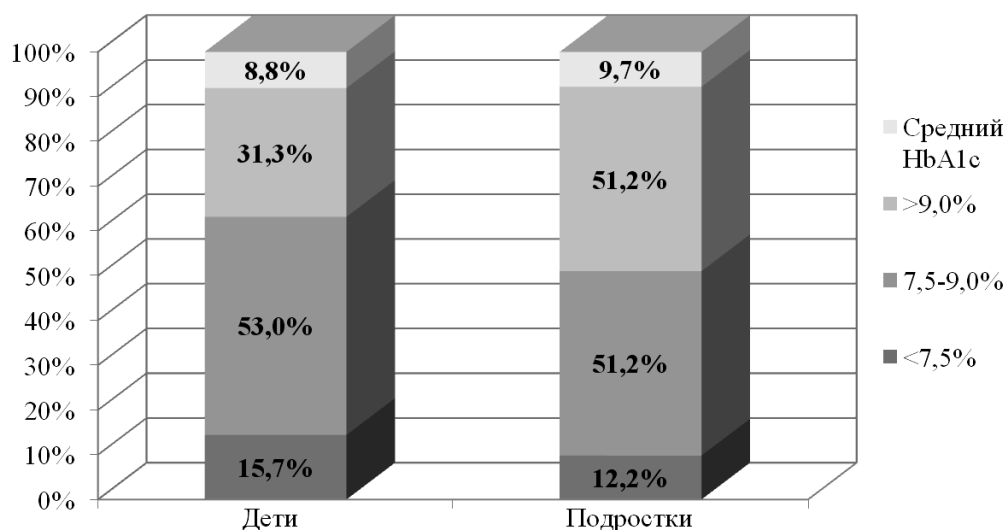


Рис. 6. Показатели HbA1c у детей и подростков с СД1 Смоленской области за 2016 г. по данным амбулаторных карт

## Заключение

Среди детей и подростков Смоленской области за период 2010-2018 гг. отмечается рост распространенности сахарным диабетом 1 типа при относительной стабилизации заболеваемости, улучшении контроля углеводного обмена и отсутствия случаев смерти. В Смоленской области необходимо продолжить работу по улучшению качества ведения Федерального регистра сахарного диабета и своевременного внесения достоверной информации по пациентам с усилением контроля со стороны руководителей ЛПУ области и главных специалистов Департамента по здравоохранению.

## Литература (references)

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. //

- Сахарный диабет. – 2018. – Т.21, №3. – С. 144-159. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. i dr. *Saharnyj diabet. Diabetes Mellitus.* – 2018. – V.21, N3. – P. 144-159. (in Russian)]
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А. и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013-2016 гг // Сахарный диабет. – 2017. – Т.20, №6. – С. 392-402. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Peterkova V.A. i dr. *Saharnyj diabet. Diabetes Mellitus.* – 2017. – V.20, N6. – P. 392-402. (in Russian)]
  3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. №750н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при инсулинзависимом сахарном диабете». Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8307> [*Prikaz Ministerstva zdavoohranenija Rossijskoj Federacii ot 9 nojabrja 2012 g. №750n «Ob utverzhenii standartov pervichnoj mediko-sanitarnoj pomoshhi detjam pri insulinzavisimom saharnom diabete»*]. RF Ministry of health and social development Order from November 9, 2012, N750 n «About the statement of a primary medical and sanitary care standard for children with insulin dependent diabetes mellitus». (in Russian)]

### Информация об авторах

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

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

*Лабузова Юлия Владимировна* – кандидат медицинских наук, детский эндокринолог ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница». E-mail: Labuzova@inbox.ru

УДК 616-01/099

## ВЛИЯНИЕ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ИНФИЦИРОВАНИЯ МИКОБАКТЕРИЯМИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

© Авдеева Т.Г., Крикова А.В., Мякишева Т.В., Зайцева В.М., Дмитриева Е.В.

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

### Резюме

**Цель.** Изучить официальные источники информации о проблемах туберкулеза и персистирующей инфекции и сравнить частоту встречаемости инфицированности микобактериями туберкулёза (МБТ) у детей до трех лет с предшествующими персистирующими инфекциями и при их отсутствии для раннего выявления туберкулеза и повышения эффективности его диагностики.

**Методика.** Изучены нормативные документы, отдельные показатели эпидемиологической ситуации по туберкулезной и герпетической инфекциям. Статистический анализ результатов выполнен в Microsoft Excel 16.

**Результаты.** Изучены приоритеты стратегического развития системы здравоохранения, нормативно-правовая база. У детей с персистирующими инфекциями тубинфицированность встречалась чаще: по гендерному признаку среди заболевших с персистирующими инфекциями отсутствует, тогда как инфицирование МБТ у детей без персистирующих инфекций характерно для мальчиков. Фактором риска инфицирования МБТ к 3-м годам, является наличие ВУИ у детей в неонатальном периоде и перенесенные герпетические заболевания. Дети, инфицированные МБТ с персистирующими инфекциями, имеют стойкие изменения в общих анализах крови в виде моноцитоза и анемии, как до, так и после инфицирования МБТ. Ребенка с выражением туберкулиновой пробы Манту, нужно тщательно клинически и иммунологически обследовать на наличие, как перенесенных персистирующих инфекций, предшествующих инфицированности МБТ, так и развившихся на фоне инфицированности МБТ. Данное положение должно найти отражение, как в период превентивной терапии латентной туберкулезной инфекции, так и в период лечения локальных форм туберкулеза.

**Заключение.** Изучение критериев инфицирования МБТ детей раннего возраста с предшествующими персистирующими инфекциями необходимо, для своевременного выявления туберкулезной инфекции в раннем возрасте. Это требует разработки нового подхода к диагностике и лечению туберкулеза на фоне предшествующих и сопутствующих персистирующих инфекций.

**Ключевые слова:** туберкулез, герпетическая инфекции, персистирующие инфекции, заболеваемость детей

## EFFECT OF PERSISTENT INFECTIONS ON THE OCCURRENCE OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS INFECTION IN YOUNG CHILDREN

Avdeeva T.G., Krikova A.V., Myakishcheva T.V., Zaitseva V.M., Dmitrieva E.V.

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

### Abstract

**Objective.** The aim of the study was to compare the incidence of Mycobacterium tuberculosis infection in children under three years of age having a history of persistent infections and uninfected children for early detection of tuberculosis infection and improvement of diagnostic effectiveness.

**Methods.** Legislative documentation, separate indicators of the epidemiological situation of tuberculosis and herpetic infections were studied. Statistical processing of the results was performed with Microsoft Excel 16.

**Results.** The priority directions of the strategic development of the health care system and the regulatory framework were studied. In children with persistent infections, tuberculosis infection was revealed more often, compared to cases in children without persistent infections. The incidence of MBT infection in children on a gender basis among the patients with persistent infections was not revealed while MTB infection of children with persistent infections was more characteristic for boys. The risk factor of infection with MBT by the 3rd year of age is the presence of IUI in children in the neonatal period and

herpes diseases in anamnesis. Children infected with MBT with persistent infections have persistent changes in General blood tests in the form of monocytosis and anemia, both before and after infection with MBT. Children with virage of the tuberculin skin test should be clinically and immunologically examined for the present of the past persistent infections present prior to MTB infection. This provision should be reflected both in the period of preventive treatment of latent tuberculosis infection and in the period of treatment of local forms of tuberculosis.

**Conclusion.** Criteria of infection with Mycobacterium tuberculosis in young children with previous persistent infections should be studied for timely detection of tuberculosis infection in the early age. This requires the development of a new approach to the diagnosis and treatment of tuberculosis against the background of previous and concomitant persistent infections.

*Keywords:* tuberculosis, herpetic infections, persistent infections, morbidity of children

## Введение

Известно, что туберкулез (ТБ) является инфекционной болезнью, вызываемой микобактериями туберкулеза (МБТ), которая наиболее часто поражает легкие [12]. По данным ВОЗ [12] Глобальная стратегия по туберкулезу с ее амбициозными целями на период после 2015 года направлена на ликвидацию глобальной эпидемии туберкулеза. Целевыми показателями являются снижение смертности от туберкулеза на 95% и уменьшение числа новых случаев заболевания на 90% за период с 2015 по 2035гг., а также обеспечение того, чтобы ни одна семья не несла катастрофических расходов на лечение болезни. На сегодняшний день во многих странах мира активно проводится борьба с туберкулезной инфекцией, которая воспринимается на международном уровне не только как медицинская, а в более широком понимании, как комплексная, биологическая и социально-экономическая проблема. Известно, что в основе патогенеза туберкулёза легких лежит прорыв гранулемы и реактивация возбудителя [3]. Последствия инфицирования МБТ зависит от их дозы и вирулентности, путей проникновения, а главное – от степени резистентности.

В настоящее время в инфекционной патологии увеличился удельный вес смешанных (микст) инфекций, причем в большинстве случаев имеют место бактериально-вирусные сочетания [4]. Последние 10 лет отмечается негативная динамика состояния здоровья детского населения, в связи с чем достаточно остро в педиатрической практике стоит вопрос лечения сочетания туберкулеза и вирусной инфекции [7]. Часто обусловлено это наличием иммунодефицитных состояний различной природы, что может способствовать, в том числе, инфицированию МБТ [1]. К снижению иммунитета у детей приводят персистирующие инфекции в том числе – герпетические, что является фактором риска тубинфицирования [2]. Частота встречаемости герпетических инфекций разного типа в последние годы неуклонно растет в мире [6].

По данным ВОЗ [12] герпетическая инфекция занимает второе место (5,8%) как причина смертности от вирусных заболеваний после гриппа (35,8%). Общая зараженность населения вирусом простого герпеса (ВПГ) колеблется от 50 до 100% [9]. Полноценно работающая иммунная система постоянно держит вирус герпеса под контролем, не позволяя ему активироваться. Однако в случае выраженного иммунодефицита он приводит к тяжелым множественным поражениям внутренних органов. Настороженными в отношении активации вируса должны быть люди, имеющие онкологические заболевания, туберкулез, лучевую болезнь, ВИЧ инфекцию, а также получающие длительную иммуносупрессивную терапию или перенесшие трансплантацию органов.

Возбудитель – вирус простого герпеса относится к ДНК-содержащим вирусам семейства Herpesviridae, подсемейству  $\alpha$ -герпесвирусов. Капсид вируса имеет сложную структуру, содержит 162 капсомера, окружен белковой и двухслойной липидной оболочкой. Различают два типа вируса простого герпеса: ВПГ-1 и ВПГ-2. Несмотря на имеющиеся различия, представители обоих типов вируса имеют общие группоспецифические антигенные детерминанты. Вирус 1-го типа чаще вызывает поражение назолабиальной области, 2-го типа – генитальный герпес и генерализованные формы болезни у новорожденных.

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [10]: Классы МКБ-10, отражающие латентную туберкулезную инфекцию, /R00-R99 Результаты туберкулинодиагностики туберкулеза, R 76.1 Аномальные реакции на введение туберкулина: R 76.1.1 – подгруппа А – вираж (первичное инфицирование); R 76.1.2 – подгруппа Б – гиперергическая реакция; R 76.1.3 – подгруппа В – нарастание размера туберкулиновой реакции. Классы МКБ-10 /A00-B99 / A15-A19,

Туберкулез (A15-A19) – A15 Туберкулез органов дыхания, подтвержденный бактериологически и гистологически; A16 Туберкулез органов дыхания, не подтвержденный бактериологически или гистологически; A 17 Туберкулез нервной системы; A18 Туберкулез других органов; A19 Милиарный туберкулез. Заболевания, вызванные вирусом простого герпеса, группируются следующим образом: B00 – Инфекции, вызванные вирусом простого герпеса [herpes simplex] – B00.00 Герпетическая экзема; B00.1 Герпетический везикулярный дерматит; B00.2 Герпетический гингивостоматит и фаринготонзиллит; B00.3 Герпетический менингит (G02.0\*); B00.4 Герпетический энцефалит (G05.1\*); B00.5 Герпетическая болезнь глаз; B00.7 Диссеминированная герпетическая болезнь; B00.8 Другие формы герпетических инфекций; B00.9 Герпетическая инфекция неуточненная.

В настоящее время для детей раннего возраста является актуальным изучение взаимоотношения инфицирования микобактериями туберкулеза и персистирующих инфекций, в первую очередь, вызванных вирусом герпеса.

Цель исследования – изучить официальные источники информации о проблемах туберкулеза и персистирующей инфекции и сравнить частоту встречаемости инфицированности МБТ у детей до трех лет с предшествующими персистирующими инфекциями и при их отсутствии для раннего выявления туберкулеза и повышения эффективности его диагностики.

## Методика

Проведен контент-анализ нормативно-правовой базы, направленной на предупреждение в Российской Федерации влияния персистирующих инфекций на возникновение инфицирования микобактериями туберкулеза у детей раннего возраста. Изучены отдельные показатели эпидемиологической ситуации по туберкулезной и герпетической инфекциям. В ходе работы обследовали детей с персистирующей инфекцией 48 человек из них: инфицированные МБТ – 37 человек, без МБТ – 11 человек. Без персистирующей инфекции 52 человека из них: инфицированные МБТ – 19 человек, без МБТ – 33 человека. Исследования проведены на базе ОГБУЗ ДКБ Поликлиника №4, ОГБУЗ СПКД, детское отделение. Статистическая обработка данных включала методы описательной статистики. Построение доверительного интервала 95% ДИ проводилось по формуле для долей и частот методом Вальда. Достоверность различия изучаемых признаков оценивалась с использованием углового преобразования Фишера. Статистическая значимость признавалась при вероятности >95% ( $p < 0,05$ ). Статистический анализ результатов выполнен в Microsoft Excel 16 с использованием надстройки «Анализ данных».

## Результаты исследования

Указ Президента РФ от 31.12.2015 №683 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации» определил, что угрозами национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан являются возникновение эпидемий и пандемий, массовое распространение таких заболеваний, как онкологические, сердечнососудистые, эндокринологические, ВИЧ-инфекции, туберкулез, наркомания и алкоголизм, увеличение случаев травм и отравлений, доступность психоактивных и психотропных веществ для незаконного потребления.

При анализе стратегических направлений развития здравоохранения в Российской Федерации определено 7 приоритетных проектов [11]: 1) «Технологии и комфорт – матерям и детям». Проект направлен на строительство перинатальных центров и формирование трехуровневой системы организации медицинской помощи женщинам в период беременности и родов и новорожденным; 2) «Развитие санитарной авиации». Задачей проекта является обеспечение доступности медицинской помощи жителям труднодоступных населенных пунктов с использованием воздушных судов, оснащенных медицинским модулем или медицинским оборудованием; 3) «Лекарства. Качество и безопасность» – защита населения от фальсифицированных, недоброкачественных и контрафактных лекарственных препаратов и предоставление неограниченному кругу потребителей (граждан) возможности проверки легальности лекарственных препаратов; 4) «Электронное здравоохранение» – повышение эффективности организации оказания медицинской помощи гражданам за счет внедрения информационных технологий; 5) «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» – повышение удовлетворенности населения качеством оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях путем создания новой модели медицинской



организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь на принципах бережливого производства; 6) «Формирование здорового образа жизни» – увеличение доли граждан, приверженных здоровому образу жизни, путем формирования у них ответственного отношения к своему здоровью; 7) «Новые кадры современного здравоохранения» – функционирование системы допуска к профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников через процедуру аккредитации специалистов.

При проведении контент-анализа нормативно-правовой документации установлено, что в РФ утвержден порядок оказания медицинской помощи больным туберкулезом [8]. В Федеральном законе от 18.06.2001 №77-ФЗ отражены аспекты предупреждения распространения туберкулеза в Российской Федерации. Приказ Минздрава России от 29.11.2012 № 987н утверждает перечень тяжелых форм хронических заболеваний, при которых невозможно совместное проживание граждан в одной квартире. Приказ Минздрава России от 25.03.2019 № 157н утверждает перечень закупаемых за счет субсидий из федерального бюджета диагностических средств для выявления, определения чувствительности микобактерий туберкулеза и мониторинга лечения лиц, больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, в субъектах Российской Федерации. Редакция от 05.06.2017 Приказа Минздрава России от 21.03.2003 №109 регламентирует совершенствование противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации (вместе с «Инструкцией по централизованному контролю за диспансерным наблюдением больных туберкулезом», «Инструкцией по применению клинической классификации туберкулеза», «Инструкцией по применению МКБ-10 для статистического учета туберкулеза», «Инструкцией по применению туберкулиновых проб», «Инструкцией по вакцинации и ревакцинации против туберкулеза вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М», «Инструкцией по химиотерапии больных туберкулезом», «Инструкцией по организации диспансерного наблюдения и учета контингентов противотуберкулезных учреждений», «Положением об организации деятельности дневного стационара в противотуберкулезных учреждениях», «Инструкцией по организации деятельности бактериологических лабораторий противотуберкулезных учреждений», «Инструкцией по унифицированным методам микроскопических исследований для выявления кислотоустойчивых микобактерий в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений», «Инструкцией по унифицированным методам микробиологических исследований при выявлении, диагностике и лечении туберкулеза», «Рекомендациями по противоэпидемическим мероприятиям в очагах туберкулеза», «Положением об организации деятельности консультативно-диагностических и реабилитационных центров для детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции»). Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 22.10.2013 №60 (ред. от 06.02.2015) «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза» (вместе с «СП 3.1.2.3114-13...») устанавливает требования к комплексу организационных, лечебно-профилактических, санитарно-противоэпидемических (профилактических), дезинфекционных мероприятий, полное и своевременное проведение которых обеспечивает раннее выявление, предупреждение распространения заболеваний туберкулезом среди населения; Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 05.02.2018 №12 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3525-18 «Профилактика ветряной оспы и опоясывающего лишая» (вместе с «СП 3.1.3525-18 Санитарно-эпидемиологические правила...»).

Настоящие санитарно-эпидемиологические правила устанавливают требования к санитарно-противоэпидемическим (профилактическим) мероприятиям, проводимым с целью предупреждения возникновения и распространения заболеваний ветряной оспой и опоясывающим лишаем. В практической деятельности используются методические рекомендации по организации выявления больных туберкулезом в амбулаторно-поликлинических и больничных учреждениях (утв. Минздравсоцразвития РФ 20.07.2007 № 5589-РХ). Внедрены в медицинскую практику: стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при псевдотуберкулезе, иерсиниозе легкой степени тяжести (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. №870н), стандарт первичной медико-санитарной помощи при туберкулезе костей и суставов (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. № 744н); стандарт специализированной медицинской помощи детям при инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, средней степени тяжести (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. №764н), стандарт специализированной медицинской помощи детям при хронических герпесвирусных инфекциях (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. №876н), стандарт первичной медико-санитарной помощи детям при инфекции, вызванной вирусом простого герпеса (herpes simplex) (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. №1579н).

При изучении официальных источников информации определены нормативно-правовые акты закрепляющие права и обязанности несовершеннолетних в сфере охраны здоровья,

регламентирующие правила оказания противотуберкулезной помощи детям и подросткам, включающие иммунодиагностику, схемы и режимы химиотерапии, диспансерное наблюдение и гарантируют бесплатное оказание специализированной медицинской помощи гражданам, в том числе, детям больных туберкулезом и герпетической инфекцией.

В ходе второго этапа исследования (табл. 1) установлено, что дети инфицировались МБТ в 2 раза реже без персистирующих инфекций, чем дети, имеющие их. Установлены половые отличия: мальчики раннего возраста инфицируются в 3 раза чаще, чем девочки при отсутствии персистирующих инфекций.

Персистирующие инфекции выявлены у 37 детей (рис. 1), инфицированных МБТ. Из них в неонатальном периоде внутриутробные инфекции имели 13 человек (35%): цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) – 3 человека (8,1%); хламидийная инфекция – 6 человек (16,2%); кандидоз – 2 человека (5,4%); герпетические инфекции (ГИ) – 2 человека (5,4%).

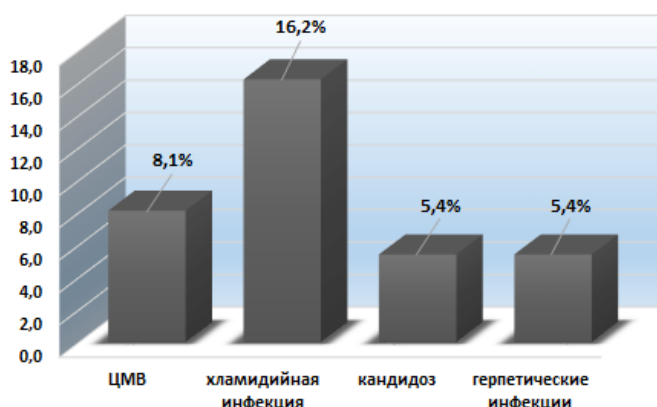


Рис. 1. Распределение процента внутриутробных инфекций в неонатальном периоде у детей с персистирующими инфекциями, инфицированных МБТ (n=13)

До 3-х лет перенесли (рис. 2) герпетическую инфекцию – 24 ребенка (64,9%): ветряная оспа – 8 детей (21,6%), мононуклеоз – 5 детей (13,5%), ЦМВ – 4 детей (10,8%), герпес простого типа – 5 детей (13,5%), герпес 6 типа – 2 ребенка (5,4%). Из 37 детей с персистирующими инфекциями, инфицированных МБТ 24 человека имели герпетические инфекции, что составило 65 %. Половых различий не выявлено при этом. Случаев инфицирования МБТ до заболевания персистирующими инфекциями не установлено.

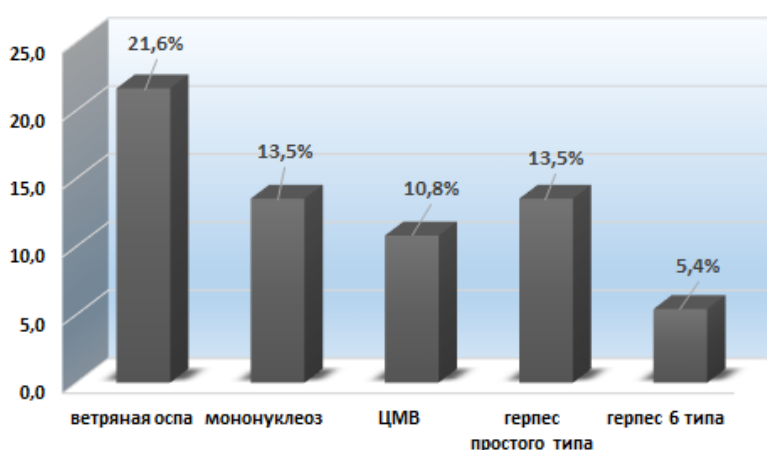


Рис. 2. Распределение перенесенных заболеваний в возрасте до 3-х лет у детей с персистирующими инфекциями, инфицированных МБТ (n=24)

Установлено (табл. 1), что у детей с персистирующими инфекциями, которые к трем годам были инфицированы микобактериями туберкулеза достоверно чаще  $\phi^*_{эмп} = 1,923$  ( $p < 0,05$ ) имелся отягощенный генеалогический анамнез, а также достоверно чаще  $\phi^*_{эмп} = 4,182$  ( $p < 0,05$ )

биологический анамнез по сравнению с детьми без персистирующих инфекций, как инфицированных МБТ, так и без МБТ.

Таблица 1. Характеристика анамнезов

Количество человек	Персистирующая инфекция, n=48					
	Инфицированные МБТ, n=37			Без МБТ, n=11		
	Абсолютные частоты, n <sub>1</sub>	Относительные частоты, n <sub>1</sub> /48	95% ДИ	Абсолютные частоты, n <sub>2</sub>	Относительные частоты, n <sub>2</sub> /48	95% ДИ
Анамнез						
Генеалогический отягощен	10	0,208	9,32-32,28	3	0,063	0,57-13,17
Биологический отягощен	23	0,479	35,56-63,84	5	0,104	1,76-19,04
Социальный отягощен	5	0,104	1,76-19,04	2	0,042	1,47-9,87
Количество человек	Без персистирующей инфекции, n=52					
	Инфицированные МБТ, n=19			Без МБТ, n=33		
	Абсолютные частоты, n <sub>3</sub>	Относительные частоты, n <sub>3</sub> /52	95% ДИ	Абсолютные частоты, n <sub>4</sub>	Относительные частоты, n <sub>4</sub> /52	95% ДИ
Анамнез						
Генеалогический отягощен	4	0,077	0,45-14,95	4	0,077	0,45-14,95
Биологический отягощен	6	0,115	2,83-20,17	8	0,154	5,59-25,21
Социальный отягощен	4	0,077	0,45-14,95	5	0,096	1,59-17,61

Примечание. 95% ДИ – 95% доверительный интервал экстенсивного показателя, выявленного анамнеза, p – статистическая значимость; p < 0,05

В табл. 2 отражено, что дети, инфицированные МБТ, с персистирующими инфекциями чаще имели соматические заболевания по сравнению с детьми, инфицированными МБТ, но без персистирующих инфекций и соответственно имели худшие группы здоровья  $\phi^*_{эмп} = 2,608$  (p < 0,05).

Установлено, что дети с персистирующими инфекциями имели: аллергические заболевания (9), болезни органов дыхания (7), болезни органов пищеварения (6), заболевания мочевыделительной системы (4), заболевания сердечнососудистой системы (4), заболевания нервной системы (2). Дети без персистирующих инфекций, инфицированные МБТ соответственно имели: аллергические заболевания (4), болезни органов дыхания (3), болезни органов пищеварения (2), заболевания мочевыделительной системы (2), заболевания сердечнососудистой системы (2), заболевания нервной системы (1).

Были выявлены отличительные особенности в общих анализах крови среди изучаемых групп детей раннего возраста. Так дети, инфицированные МБТ с персистирующими инфекциями, имеют стойкие изменения в общих анализах крови как до, так и после инфицирования МБТ в виде: моноцитоза, анемии. У инфицированных МБТ детей при отсутствии персистирующих инфекций подобные изменения в общих анализах крови не характерны. Данные показатели крови могут отражать происходящие изменения и выявлять на ранних стадиях персистирующие инфекции у детей раннего возраста.

## Обсуждение результатов исследования

Глобальный доклад о туберкулезе ВОЗ [12] призван дать всеобъемлющую и актуальную оценку эпидемии туберкулеза и достижений в области его лечения и профилактики на глобальном, региональном и страновом уровнях. Такая оценка проводится в контексте рекомендованных глобальных стратегий по борьбе с ТБ и связанных с ними целевых показателей, а также более широких целей в области развития. На период 2016 - 2035 гг. ими являются Стратегия ВОЗ по ликвидации ТБ и Цели в области устойчивого развития ООН, общая цель которых состоит в ликвидации глобальной эпидемии ТБ.

Конкретные целевые показатели, предусмотренные в Стратегии по ликвидации ТБ, включают в себя: снижение к 2030 г. смертности от ТБ на 90% и снижение заболеваемости (количества новых

случаев в год) на 80% по сравнению с 2015 годом. Для достижения этих целевых показателей требуются меры по лечению и профилактике ТБ в более широком контексте всеобщего охвата услугами здравоохранения, многосекторальные действия по устранению социальных и экономических детерминант и последствий ТБ, а также достижение к 2025 г. технологического прорыва, позволяющего снижать заболеваемость более быстрыми темпами, чем это происходило раньше.

Таблица 2. Группы здоровья детей до 3 лет

Количество человек	Персистирующая инфекция, n=48					
	Инфицированные МБТ, n=37			Без МБТ, n=11		
	Абсолют. частоты, n <sub>1</sub>	Относитель. частоты, n <sub>1</sub> /48	95% ДИ	Абсолют. частоты, n <sub>2</sub>	Относительн. частоты, n <sub>2</sub> /48	95% ДИ
Группа здоровья 1	-	-	-	-	-	-
Группа здоровья 2А	-	-	-	-	-	-
Группа здоровья 2Б	19	0,396	25,76-53,44	9	0,188	7,75 -29,85
Группа здоровья 3	17	0,354	21,87-48,93	2	0,042	1,47-9,87
Группа здоровья 4	1	0,021	1,96-6,16	-	-	-
Количество человек	Без персистирующей инфекции, n=52					
	Инфицированные МБТ, n=19			Без МБТ, n=33		
	Абсолют. частоты, n <sub>3</sub>	Относительн. частоты, n <sub>3</sub> /52	95% ДИ	Абсолютн. частоты, n <sub>4</sub>	Относительн. частоты, n <sub>4</sub> /52	95% ДИ
Группа здоровья 1	-	-	-	4	0,077	0,45-14,95
Группа здоровья 2А	-	-	-	19	0,365	23,41-49,59
Группа здоровья 2Б	12	0,231	11,64-39,56	9	0,173	7,02-27,58
Группа здоровья 3	7	0,135	4,21-22,79	-	-	-
Группа здоровья 4	-	-	-	1	0,019	1,81-5,61

Примечание: 95% ДИ – 95% доверительный интервал экстенсивного показателя по группе здоровья, p – статистическая значимость <0,05

Чтобы достичь столь амбициозных целей необходимо понимать, что на возникновение инфицирования микобактериями туберкулеза, течение заболевания у детей раннего возраста герпетическая инфекция играет роль коморбидного фактора. Известно, что герпесвирусами заражено более 90% людей. ВУИ заражаются 50-60% доношенных и 70% недоношенных новорожденных [5]. По крайней мере, у 20% из них эти инфекционные агенты становятся причиной тяжелого нарушения здоровья. Известно, что при сексуальных контактах передается более 30 различных бактерий, вирусов и паразитов. С наибольшей заболеваемостью связаны восемь из этих патогенов. Четыре из этих восьми инфекций в настоящее время излечимы: сифилис, гонорея, хламидиоз и трихомоноз. Другие четыре инфекции являются вирусными и не лечатся: гепатит В, вирус простого герпеса, ВИЧ и вирус папилломы человека. Более 500 млн. человек имеют вирус, вызывающий генитальный герпес (ВПГ-2). В некоторых случаях ИППП могут иметь серьезные последствия для репродуктивного здоровья – помимо непосредственного воздействия самой инфекции (например, бесплодие или передача инфекции от матери ребенку) [12].

Изучение у детей раннего возраста взаимоотношений инфицирования микобактериями туберкулеза и персистирующих инфекций повысит раннее выявление туберкулеза в данном возрасте. Это потребует разработки нового подхода к диагностике и лечению туберкулеза на фоне предшествующих и сопутствующих персистирующих инфекций. Симптомы или воздействие вирусных инфекций и микобактерий туберкулеза можно уменьшить или изменить только с помощью терапии, воздействующей на обе инфекции.

## Выводы

1. Изучены приоритетные направления стратегического развития системы здравоохранения при борьбе с туберкулезом, в частности, Указ Президента РФ «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации» акцентирует приоритетные направления в области борьбы с туберкулезом; в разрезе стратегических направлений развития здравоохранения в Российской Федерации определено и изучено 7 приоритетных проектов.
2. Определены нормативно-правовые акты, закрепляющие права и обязанности несовершеннолетних в сфере охраны здоровья, регламентирующие правила оказания

противотуберкулезной помощи детям и подросткам, включающие иммунодиагностику, схемы и режимы химиотерапии, диспансерное наблюдение и гарантирующие бесплатное оказание специализированной медицинской помощи гражданам, в том числе, детям больных туберкулезом и герпетической инфекцией.

3. Установлено, что у детей раннего возраста (до 3-х лет), с персистирующими инфекциями тубинфицированность встречалась чаще против случаев у детей без персистирующих инфекций. Выявлено, что частота инфицирования МБТ детей по гендерному признаку среди заболевших с персистирующими инфекциями отсутствует ( $p > 0,05$ ), тогда как инфицирование МБТ у детей без персистирующих инфекций характерно для мальчиков ( $p < 0,05$ ).
4. Фактором риска инфицирования МБТ к 3-м годам, является наличие ВУИ у детей в неонатальном периоде и перенесенные герпетические заболевания. Дети, с персистирующими инфекциями, имеют стойкие изменения в общих анализах крови в виде моноцитоза и анемии, как до, так и после инфицирования МБТ.
5. Ребенка с виражом туберкулиновой пробы Манту, нужно тщательно клинически и иммунологически обследовать на наличие, как перенесенных персистирующих инфекций, предшествующих инфицированности МБТ, так и развившихся на фоне инфицированности МБТ.

### Литература (references)

1. Аксенова В. А.. Туберкулез у детей и подростков в России (проблемы и пути решения в 21 веке). М., 2011. – № 2. – С. 56-59. [Aksenova V. A. *Tuberkulez u detej i podrostkov v Rossii (problemy i puti resheniya v 21 veke)*. Tuberculosis in children and adolescents in Russia (problems and solutions in the 21st century). – Moscow, 2011. – N2. – P. 56-59. (in Russian)]
2. Галилей М.В. Диагностика инфицирования микобактериями туберкулеза у детей с персистирующими инфекциями. 14.00.09 – Педиатрия. 14.00.26 – Фтизиатрия. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Самара, 2009. – 21 с. [Galilej M.V. *Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk*. Abstract of the thesis for the degree of candidate of medical Sciences. - Samara, 2009. – 21 p. (in Russian)]
3. Казанова А.С., В.Ф. Лавров, А.В. Пантелеев, И.В. Лядова. Ассоциация туберкулеза и инфекций, вызванных вирусами герпеса, Varicellazoster и цитомегаловирусом // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика, №4 (83), 2015. – С. 23-28. [Kazanova A.S., Lavrov V.F., Panteleev A.V., Lyadova I.V. *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika*. Epidemiology and vaccine prophylaxis, N. 4 (83), 2015. – P. 23-28. (in Russian)]
4. Нелюбин В.Н., Мудров В.П., Панова О.В. и др. Микст-инфекция mycobacterium tuberculosis, epstein-barr virus, herpes human virus vi у детей // Международный медицинский журнал. – 2005. – Т.11, №4. – С. 100-101. [Nelyubin V.N., Mudrov V.P., Panova O.V. i dr. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*. International medical journal. – 2005. – V.11, N4. – P. 100-101. (in Russian)]
5. Орынбасарова К.К., Джаксыбаева И.С. Клинико-гематологические особенности внутриутробных герпетических инфекций у детей раннего возраста (литературный обзор) // Вестник КазНМУ. – 2016. – №4. – С.120-124. [Orynbasarova K.K., Dzhaksybaeva I.S. *Vestnik KazNMU*. Bulletin of KazNMU. – 2016. – N4. – P. 120-124. (in Russian)]
6. Панова О. В. Туберкулез у детей раннего и дошкольного возраста с герпес вирусной инфекцией: Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Москва, 2013. – 22 с. [Panova O. V. *Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk*. Abstract of the thesis for the degree of candidate of medical Sciences. – Moscow, 2013. – 22 p. (in Russian)]
7. Панова О.В., Стаханов В.А., Стенина М.А. и др. Клинические формы туберкулеза у детей раннего и дошкольного возраста с носительством вирусов герпеса в мононуклеарных клетках крови // Вестник РГМУ, №4, 2012. – С. 38-42. [Panova O.V., Stahanov V.A., Stenina M.A. i dr. *Vestnik RGMU*. Bulletin of RSMU. – 2012. – N4. – P. 38-42. (in Russian)]
8. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 №932н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным туберкулезом». [Prikaz Minzdrava Rossii. The order of Ministry of health of Russia 15.11.2012 N932n. (in Russian)]
9. Яновский Л.М., Сергеева Н.Д. Лабиальный герпес: общая характеристика вирусов простого герпеса, этиология, патогенез и эпидемиология заболевания // Альманах сестринского дела. – 2017. – №1. – С. 4-7. [YAnovskij L.M., Sergeeva N.D. *Al'manah sestrinskogo dela*. Almanac of nursing. – 2017. – N1. – P. 4-7. (in Russian)]

10. <https://mkb-10.com/index.php?pid=482>

11. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/informatsionnye-materialy-po-napravleniyu-strategicheskogo-razvitiya-rossiyskoy-federatsii-zdravoohranenie>

12. <https://www.who.int/ru/>

### **Информация об авторах**

*Авдеева Татьяна Григорьевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: avdeevasmol@mail.ru

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

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

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

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

УДК 616.379-008.64:616.12-008.1-072.7

## ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИНТЕРВАЛА QTc у ДЕТЕЙ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ГИПОГЛИКЕМИИ ПО ДАННЫМ СОЧЕТАННОГО МОНИТОРИНГА ЭКГ И ГЛИКЕМИИ

© Демяненко А.Н., Алимова И.Л.

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

### Резюме

**Цель.** Изучить длительность интервала QTc у детей с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией (КАН) в зависимости от уровня и длительности гипогликемии по данным сочетанного мониторинга ЭКГ и гликемии.

**Методика.** Обследовано 100 пациентов с сахарным диабетом 1 типа в возрасте 10-17 лет (14,0 лет [12,0-15,0]), из них: 1-я группа – с КАН (n=30), 2-я группа – без КАН (n=70). Проводилось синхронное мониторирование гликемии и ЭКГ. Оценивался ночной период (23 до 7 ч). По результатам мониторинга гликемии выделялись периоды гипогликемии ( $\leq 3,9$  ммоль/л, n=50), оптимальной гликемии (4,0-9,0 ммоль/л, n=112). Среди эпизодов гипогликемии были выделены следующие уровни: уровень 1 ( $\geq 3,0$  и  $\leq 3,9$  ммоль/л), уровень 2 ( $\geq 2,2$  и  $< 3,0$  ммоль/л), 2a ( $\geq 2,2$  и  $< 3,0$  ммоль/л) и 2б ( $< 2,2$  ммоль/л), уровень 3 ( $\leq 3,9$  ммоль/л, с когнитивными нарушениями и требующий оказания помощи), на которых изучали длительность интервала QTc, частоту встречаемости и длительность регистрации QTc $>450$  мс.

**Результаты.** По данным мониторинга гликемии у пациентов с КАН регистрировались длительные периоды гипогликемии, чаще регистрировались гипогликемии уровня 2 и бессимптомные гипогликемии. Длительность QTc в периоды гипогликемии в 1-й и 2-й группах была сопоставима. Интервал QTc $>450$  мс с одинаковой частотой регистрировался при разных показателях гипогликемии у пациентов с КАН, у пациентов 2-й группы чаще при гипогликемии уровня 2. Длительность регистрации интервала QTc $>450$  мс у пациентов с КАН больше при гипогликемии уровня 2 в сравнении с пациентами без КАН.

**Заключение.** У пациентов с КАН в ночные часы чаще регистрируются длительные, клинически значимые бессимптомные гипогликемии. Максимальное удлинение интервала QTc у детей с СД регистрируется в периоды гипогликемии, при этом длительность регистрации интервала QTc $>450$  мс у пациентов с КАН больше при значениях гликемии  $< 3,0$  ммоль/л.

**Ключевые слова:** дети, сахарный диабет, кардиоваскулярная нейропатия, гипогликемия, QTc

## DURATION OF QTc INTERVAL IN CHILDREN WITH DIABETIC CARDIOVASCULAR AUTONOMIC NEUROPATHY DEPENDING ON THE SEVERITY OF HYPOGLYCEMIA ACCORDING TO THE COMBINED MONITORING OF ECG AND GLYCEMIA

Demyanenko A.N., Alimova I.L.

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

### Abstract

**Objective.** To study the duration of the QTc interval in children with diabetic cardiovascular autonomic neuropathy depending on the level and duration of hypoglycemia according to the combined monitoring of ECG and glycemia.

**Methods.** 100 patients with type 1 diabetes mellitus aged 10-17 years (14.0 years [12.0-15.0]) were examined including group 1 – with CAN (n=30), group 2 – without CAN (n=70). Synchronous monitoring of glycemia and ECG was carried out. The night period (23 to 7 hours) was estimated. According to the results of glycemic monitoring, periods of hypoglycemia ( $\leq 3.9$  mmol/l, n=50), optimal glycemia (4.0-9.0 mmol/l, n=112) were distinguished. Among the episodes of hypoglycemia, the following levels were identified: level 1 ( $\geq 3.0$  and  $\leq 3.9$  mmol/l), level 2 ( $\geq 2.2$  and  $< 3.0$  mmol/l), 2A ( $\geq 2.2$  and  $< 3.0$  mmol/l) and 2B ( $< 2.2$  mmol/l), level 3 ( $\leq 3.9$  mmol/l, with cognitive impairment and requiring assistance), on the basis of which the duration of the QTc interval, incidence and duration of QTc registration  $>450$  ms were studied.

**Results.** Long periods of hypoglycemia were recorded in patients with CAN; hypoglycemia level 2 and asymptomatic hypoglycemia were more frequently recorded. The duration of QTc during periods of hypoglycemia in groups 1 and 2 was comparable. QTc interval >450 MS with the same frequency was recorded at different rates of hypoglycemia in patients with CAN, in patients of group 2 - more often in hypoglycemia level 2. The duration of the registration of a QTc interval >450 MS in patients with CAN was more in hypoglycemia level 2 in comparison with patients without CAN.

**Conclusion.** In patients with CAN long, clinically significant asymptomatic hypoglycemia was more often recorded at night. The maximum lengthening of the QTc interval in children with CAN was recorded in periods of hypoglycemia, while the duration of the QTc interval >450 ms in patients with CAN was longer at values of glycemia <3.0 mmol/l.

*Keywords:* children, diabetes, cardiovascular neuropathy, hypoglycemia, QTc

## Введение

Одной из наиболее важных проблем современной кардиологии является внезапная сердечная смерть (ВСС) в молодом возрасте. До 10% случаев ВСС в молодом возрасте приходится на долю лиц, не имеющих структурных изменений со стороны сердца [5, 12]. Наиболее значимым фактором риска развития ВСС является удлинение интервала QT, которое может привести к возникновению пароксизмов полиморфной желудочковой тахикардии с возможным переходом в фибрилляцию желудочков или асистолию [2, 5]. Удлинение интервала QT у пациентов с сахарным диабетом (СД) встречается чаще, чем в общей популяции [9] и является предиктором наступления внезапной смерти [3, 4]. Показана также связь удлинения интервала QT с гипогликемией и гипергликемией у детей пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1) [6, 8].

Достижение компенсации углеводного обмена у детей с СД 1 остается актуальной задачей лечения пациентов, что во многом связано с высоким риском развития гипогликемии [4, 9]. Частые гипогликемии, развитие автономной нейропатии приводят к возникновению синдрома нечувствительности гипогликемии, который значительно утяжеляет течение сахарного диабета [15]. Одним из наиболее опасных осложнений СД является кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН), которая рассматривается как независимый фактор риска смертности пациентов с СД [15, 17]. Одним из проявлений КАН является удлинение интервала QT [7, 11]. Кроме того, с КАН связывают возникновение бессимптомных гипогликемий [6, 15]. По данным литературы, изучение влияния уровня гликемии на длительность интервала QTc проводилось у детей с СД 1 в возрасте 6-18 лет без выделения группы пациентов с осложнениями [8], однако остается неизученным влияние различных уровней гипогликемии на длительность интервала QTc у пациентов с кардиальной автономной нейропатией.

Целью работы явилось изучение длительности интервала QTc у детей с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией в зависимости от уровня и длительности гипогликемии по данным сочетанного мониторинга ЭКГ и гликемии.

## Методика

В исследование были включены 100 пациентов с сахарным диабетом 1 типа в возрасте 10-17 лет (14,0 лет [12,0-15,0]) с длительностью заболевания 2-12 лет (4,0 года [2,6-7,0]), находящихся на базисно-болюсной схеме инсулинотерапии. Показатель гликированного гемоглобина A1c (HbA1c) составил 8,3-12,9% (10,4% [9,1-11,6]). Пациенты были распределены на 2 группы: 1-я группа – с кардиоваскулярной автономной нейропатией (n=30), 2-я группа – без кардиоваскулярной автономной нейропатии (n=70).

Всем пациентам проводилось мониторирование гликемии (система непрерывного мониторирования гликемии i-PRO2, Medtronic MiniMed, USA) в течение 3-х сут. В течение одних суток исследования проводилось бифункциональное мониторирование гликемии и ЭКГ (аппарат холтеровского мониторирования Philips DigiTracPlus, USA). Оценивался ночной период с 23 до 7 ч., характеризующийся отсутствием влияния экзогенных факторов на уровень гликемии.

Результаты исследования i-Pro2, суммированные у всех обследованных пациентов 1-й и 2-й групп, в зависимости от показателей гликемии были распределены на эпизоды гипогликемии (<3,9 ммоль/л, n=50) и оптимальной гликемии (4,0-9,0 ммоль/л, n=112) [14]. Среди эпизодов



гипогликемии были выделены следующие уровни: уровень 1 ( $>3.0$  и  $<3.9$  ммоль/л), уровень 2 – клинически значимая гипогликемия ( $>2.2$  и  $<3.0$  ммоль/л), уровень 3 – тяжелая гипогликемия ( $<3.9$  ммоль/л, сопровождающаяся когнитивными нарушениями и требующая оказания помощи), а также клинически значимая, пролонгированная гипогликемия ( $<3.0$  ммоль/л длительностью  $>120$  минут). Учитывая технические возможности аппарата i-PRO2 (минимально определяемый уровень глюкозы равен  $2,2$  ммоль/л), были выделены подуровни: 2а ( $\geq 2,2$  и  $<3,0$  ммоль/л) и 2б ( $<2,2$  ммоль/л) [13].

Оценка вариабельности ритма сердца осуществлялась временным методом согласно национальным рекомендациям по холтеровскому мониторингу [10]. Диагноз кардиоваскулярной автономной нейропатии устанавливался при снижении 2-х параметров временной области ниже 5-го перцентиля: SDNN  $<101$  мс, SDNNi  $<48$  мс, SDANN  $<85$  мс, RMSSD  $<25$  мс [10, 16]. Определение длительности интервала QTc проводилось автоматически в программе холтеровского мониторинга по формуле Базетта.

Анализ холтеровского мониторинга (ХМ) проводился в синхронизации по времени с данными мониторинга гликемии. С целью сопоставления показаний прибора i-PRO2 и холтеровского мониторинга для статистической обработки использовались усредненные за 5 мин. значения гликемии и длительности скорректированного интервала QTc.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistic 7,0 (StatSoft, 2009, Rus). Использовался набор непараметрических процедур, так как большинство распределений исследуемых признаков отличалось от нормального. Для подсчета уровня значимости бинарных показателей использовался метод  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Yates. Для сравнения двух величин использовались метод Манна-Уитни. Для сравнения трех независимых выборок использовался Н-критерий Краскала-Уоллеса. Взаимосвязь между двумя количественными показателями изучалась с использованием корреляционного анализа Спирмена – коэффициент корреляции Спирмена (R). Для определения степени связи между качественными признаками использовался метод оценки корреляционной зависимости – коэффициент контингенции Пирсона (Kк). За критический уровень значимости принимали  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [25-75]).

## Результаты исследования

Обследованные пациенты с СД 1 были в возрасте 10-17 лет (14,0 лет [12,0-15,0]) с длительностью заболевания 2-12 лет (4,0 года [2,6-7,0]) и находились на базисно-болюсной схеме инсулинотерапии. Показатель гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) составил 8,3-12,9% (10,4% [9,1-11,6]). Пациенты 1-й и 2-й групп были сопоставимы по возрасту, полу, уровню HbA<sub>1c</sub>. У пациентов с КАН отмечалась большая длительность заболевания (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатели	1-я группа, n = 30	2-я группа, n = 70	p
Возраст, лет	14,0 [13,0-14,8]	13,5 [12,0-14,3]	$>0,05$
Длительность заболевания, г	6,5 [4,5-10,0]	3,0 [2,0-6,0]	$<0,001$
HbA <sub>1c</sub> , %	10,6 [10,2-12,3]	10,2 [8,6-11,5]	$>0,05$
Пол, м/ж	14/16	38/32	$>0,05$

По результатам мониторинга гликемии установлено, что показатели гликемии на участках гипогликемии ( $p=0,381$ ) и оптимальных значениях гликемии ( $p=0,091$ ) между 1-й и 2-й группами статистически значимо не различались. Однако у пациентов с КАН периоды гипогликемии оказались более длительными ( $p=0,051$ ). Длительность периодов оптимальной гликемии была сопоставима ( $p=0,777$ ) (табл. 2).

При анализе частоты встречаемости эпизодов гипогликемии было выявлено, что у пациентов с КАН чаще 17 (56%) регистрировались гипогликемии уровня 2а по сравнению с пациентами 2-й группы (18 (25%),  $p=0,003$ ). Разницы в частоте регистрации гипогликемии уровня 2б между группами не получено (3 (11%); 4 (6%),  $p=0,703$ ), тогда как на уровне 1 (10 (33%) и 48 (69%),  $p=0,001$ ) гипогликемии чаще имели пациенты без КАН. Гипогликемий уровня 3 не отмечалось ни у одного обследованного пациента.

Таблица 2. Результаты мониторинга гликемии у обследованных пациентов

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	Участки гипогликемии, n=28	Участки оптимальной гликемии, n=38	Участки гипогликемии, n=22	Участки оптимальной гликемии, n=74
Уровень гликемии, ммоль/л	2,4 [2,3-3,2]	6,5 [5,2-7,2]	3,1 [2,4-3,4]	7,5 [6,6-8,6]
Длительность гликемии, мин.	279 [160-399]	319 [120-415]	170 [133-263]	201 [147-278]

Кроме того, у пациентов с КАН регистрировались более длительные эпизоды гипогликемии уровня 2б в сравнении с пациентами без КАН (табл. 3). При этом у пациентов 1-й группы максимальная длительность гипогликемии также регистрировалась на этом уровне ( $p=0,049$ ), тогда как у пациентов 2-й группы не было получено различий по длительности эпизодов гипогликемии ( $p=0,234$ ).

Таблица 3. Длительность эпизодов гипогликемии у обследованных пациентов

Эпизоды гипогликемии \ Длительность гликемии, мин.	1-я группа, n=28	2-я группа, n=22	$P_{1-2}$
уровень 1	70 [59-175]	76 [56-123]	0,369
уровень 2а	156 [150-250]	150 [130-170]	0,276
уровень 2б	326 [280-372]	158 [123-344]	0,023

Бессимптомный характер гипогликемии чаще имели пациенты с КАН (14 (47%)) в сравнении с пациентами без КАН (10 (15%),  $p=0,001$ ). У пациентов с КАН зарегистрировано 20 эпизодов бессимптомной гипогликемии, у пациентов без КАН-10 эпизодов. Частота регистрации эпизодов бессимптомной гипогликемии в 1-й и 2-й группах по уровню гипогликемии не различалась. Частота эпизодов бессимптомных пролонгированных гипогликемий  $<3,0$  ммоль/л была выше у пациентов с КАН в сравнении с пациентами без КАН ( $p=0,048$ ) (рис. 1).

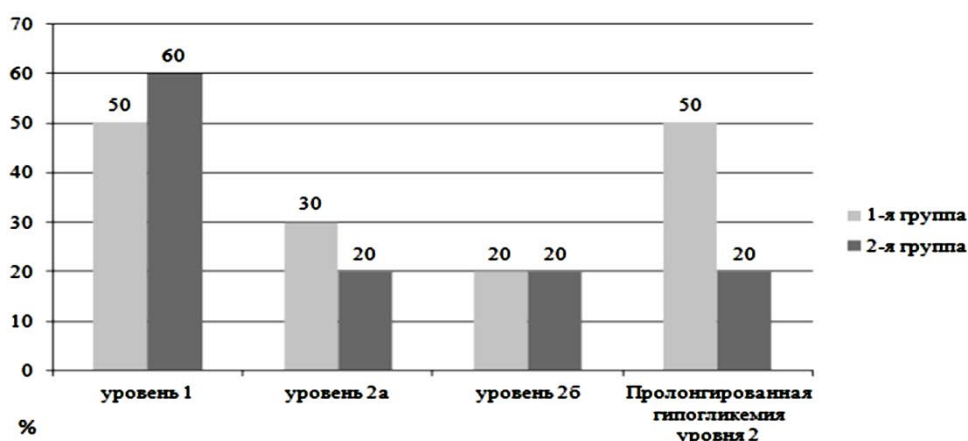


Рис. 1. Частота встречаемости эпизодов бессимптомной гипогликемии различного уровня у обследованных пациентов

По данным ХМ длительность электрической систолы желудочков в периоды гипогликемии в 1-й и 2-й группах была сопоставима (451 мс [445-476] и 448 мс [433-458],  $p=0,410$ ). На участках оптимальной гликемии длительность QTc у пациентов с КАН оказалась выше, чем у пациентов без КАН (444 мс [440-450] и 430 мс [416-440],  $p=0,015$ ). При этом у пациентов 1-й ( $p=0,025$ ) и 2-й групп ( $p=0,001$ ) длительность интервала QTc была больше на участках гипогликемии, чем на участках оптимальной гликемии.

Патологическая длительность интервала QTc (более 450 мс) с одинаковой частотой регистрировалась при разных уровнях гипогликемии у пациентов с КАН ( $p=0,123$ ). У пациентов 2-й группы максимальная частота встречаемости QTc>450 мс наблюдалось при гипогликемии уровня 2а ( $p=0,037$ ). Однако, у пациентов с КАН интервал QTc > 450 мс чаще регистрировался при клинически значимой пролонгированной гипогликемии в сравнении с пациентами без КАН ( $p=0,003$ ) (рис. 2).



Рис. 2. Частота встречаемости QTc более 450 мс у обследованных пациентов при гипогликемии различных уровней

Длительность регистрации патологических значений QTc была сопоставима при различных уровнях гипогликемии у пациентов и 1-й ( $p=0,235$ ), и 2-й ( $p=0,148$ ) групп (табл. 4). Однако длительность регистрации интервала QTc>450 мс у пациентов с КАН оказалась выше при клинически значимой гипогликемии (уровни 2а и 2б) в сравнении с пациентами без КАН.

Таблица 4. Длительность регистрации QTc более 450 мин.

Эпизоды гипогликемии \ Длительность QTc >450 мс, мин.	1-я группа, n=28	2-я группа, n=22	P <sub>1-2</sub>
уровень 1	40 [25-80]	30 [25-75]	0,145
уровень 2а	40 [25-45]	20 [15-25]	0,038
уровень 2б	50 [25-70]	20 [10-25]	0,021

При проведении корреляционного анализа между показателями гликемии и длительностью интервала QTc у пациентов с КАН статистически значимой корреляционной связи получено не было. Однако, у пациентов с КАН установлена взаимосвязь частоты регистрации удлиненного интервала QTc с частотой регистрации клинически значимой гипогликемии ( $K_k+0,38$ ,  $p<0,05$ ) и частотой регистрации пролонгированной гипогликемии ( $K_k+0,43$ ,  $p<0,05$ ).

## Обсуждение результатов исследования

Результаты исследований, посвященных изучению длительности электрической систолы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, показали значимую роль гипогликемии в удлинении интервала QTc [6, 15]. Согласно полученным нами данным, у пациентов с КАН максимальная длительность периодов гипогликемии (326 мин.) регистрируется при низких уровнях глюкозы (уровень 2б) и чаще (56%) встречаются клинически значимые гипогликемии уровня 2. Кардиоваскулярная автономная нейропатия рассматривается как фактор риска бессимптомных

гипогликемий [8, 17]. В нашем исследовании частота бессимптомных гипогликемий у таких пациентов составила 47%, причем у половины они определялись на уровне пролонгированной клинически значимой гипогликемии. Причиной регистрации высокой частоты клинически значимых гипогликемий у пациентов КАН являются нарушенная автономная регуляция и нечувствительность к гипогликемии, прогноз восстановления которых сомнителен [7]. Все пациенты обеих групп находились на режиме многократных ежедневных инъекций инсулина и мониторинге гликемии «заслепленным методом» с помощью прибора i-Pro2, что объясняет высокую частоту бессимптомной гипогликемии в том числе и у пациентов без автономных нарушений.

При исходно удлинённом QT, являющимся одним из маркеров КАН, максимальные значения QTc (451 мс) наблюдались у пациентов с данным осложнением при гипогликемии, причем регистрация патологических значений интервала QTc (>450 мс) чаще (50%) отмечалась при пролонгированной клинически значимой гипогликемии. Наиболее длительная регистрация (50 мин.) патологических значений QTc отмечалась при гликемии уровня 2б. Учитывая высокую частоту регистрации бессимптомных ночных гипогликемий уровня 2, регистрация патологически удлинённого QTc носит прогностически неблагоприятный характер в связи с высокой вероятностью развития синдрома внезапной сердечной смерти [2, 12], хотя в ранее опубликованных работах было констатировано отсутствие жизнеугрожающих аритмий в периоды гипогликемии у пациентов с КАН до 18-летнего возраста [7, 15].

## Заключение

По данным непрерывного мониторинга гликемии у пациентов с кардиоваскулярной автономной нейропатией в ночные часы чаще регистрируются длительные, клинически значимые бессимптомные гипогликемии. По данным холтеровского мониторирования максимальное удлинение интервала QTc у СД регистрируется в периоды гипогликемии, при этом у пациентов с кардиоваскулярной автономной нейропатией наибольшее время регистрации интервала QTc > 450 мс отмечается при клинически значимых пролонгированных гипогликемиях.

## Литература (references)

1. Алимova И.Л., Демяненко А.Н. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с сахарным диабетом 1-го типа в зависимости от уровня гликемии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т.63, №5. – С. 69-74. [Alimova I.L., Demyanenko A.N. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2018. – V.63, N5. – P. 69-74. (in Russian)]
2. Бокерия О.Л., Санакоев М.К. Синдром удлинённого Q-T интервала // Анналы аритмологии. – 2015. – Т.12, №2. – С.114-126. [Bokeria O.L., Sanakoev M.K. Long Q-T syndrome. *Annaly aritmologii*. Annals of Arrhythmology. – 2015. – V.12, N2. – P. 114-126. (in Russian.)]
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А. и др. Сахарный диабет у детей и подростков по данным Федерального регистра Российской Федерации: динамика основных эпидемиологических характеристик за 2013–2016 гг // Сахарный диабет. – 2017. – Т.20, №6. – С. 392-402. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Peterkova V.A. et al. *Saharnyj-diabet*. Diabetes mellitus. – 2017. – V.20, N6. – P. 392-402. (in Russian)]
4. Дедова И.И., Шестаковой М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. / Под ред. – М.: Издательство Медицинское информационное агентство; 2011. – 808 с. [Dedov I.I., Shectakova M.V. *Saharnyj diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika*. Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prevention. – Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2011. – 808 p. (in Russian)]
5. Ильдарова Р.А., Школьников М.А. Современные подходы к лечению наследственных жизнеугрожающих аритмий у детей // Педиатрия. – 2018. – Т.97, №3 – С. 133-141. [Ildarova R.A., Shkolnikova M.A. *Pediatria*. Pediatrics. – 2018. – V.97, N3. – P. 133-141. (in Russian)]
6. Лаптев Д.Н. Связь гипогликемии и вариабельности гликемии с автономной дисфункцией у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. – 2014. – Т.17, №4 – С. 87-92. [Laptev D.N. *Saharnyj-diabet*. Diabetes mellitus. – 2014. – V.17, N4. – P. 87-92 (in Russian)]
7. Лаптев Д.Н., Рябыкина Г.В., Корнеева И.Т. и др. Влияние автономной дисфункции на восстановление частоты сердечных сокращений и вариабельности ритма сердца при проведении нагрузочного тестирования у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т.61, №3 – С. 23-29. [Laptev D.N, Ryabikina G.V, Korneeva I.T. et al. *Problems of endocrinology*. Problems of endocrinology. – 2015. – V.61, N3. – P. 23-29. (in Russian)]

8. Лаптев Д.Н., Рябыкина Г.В., Соболев А.В. и др. Связь гликемии и длительности интервала QTc с двигательной активностью у детей и подростков с сахарным диабетом 1-типа // Проблемы эндокринологии. – 2010. – Т.56, №6 – С. 24-31. [Laptev D.N, Ryabykina G.V. Sobolev A.V. et al. *Problems of endocrinology*. Problems of endocrinology. – 2010.– V.56, N6. – P. 24-31. (in Russian)]
9. Лаптев Д.Н., Шмушкович И.А. Аритмогенный эффект гипогликемии // Сахарный диабет. – 2012. – Т.15, №1. – С. 25-30. [Laptev D.N., Shmushkovich I.A. *Saharnyj-diabet*. Diabetes mellitus. – 2012. – V.15, N1. – P. 25-30. (in Russian)]
10. Макаров Л. М., Комолятова В. Н., Куприянова О. О. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №2 – С. 6-71. [Makarov L.M, Komolyatova V.N, Kupriyanova O.O. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. Russian Journal of Cardiology. – 2012. – N2. – P. 6-71. (in Russian)]
11. Попов К.А., Токмакова А.Ю., Бондаренко И.З. Предикторы и методы диагностики нарушений автономной иннервации миокарда у больных сахарным диабетом 1 и 2 типа // Сахарный диабет. – 2017. – Т.20, №3. – С. 185-193. [Popov K.A, Tokmakova A.Y, Bondarenko I.Z. *Saharnyj-diabet*. Diabetes mellitus. 2017. – V.20, N3. – P. 185-193. (in Russian)]
12. Campbell R., Berger S., Ackerman M.J. Pediatric sudden cardiac arrest // *Pediatrics*. – 2012. – V.129, N4. – P. 1094-1102.
13. Danne T., Nimri R., Battelino T. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. // *Diabetes Care*. – 2017.– N40. – P. 1631-1640
14. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 // *Pediatric Diabetes*. – 2018. – V.19, N27. – P. 105-114
15. Vinik A.I, Erbas T, Casellini C.M. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2013. – V.4, N1. – P. 4-18.
16. Vinik A.I., Maserr E, Mitchell B.D. Diabetic autonomic neuropathy // *Diabetes Care*. – 2003. – V.26, N5. – P. 1553-1579.
17. Zaccardi F., Khan H., Laukkanen J.A. Diabetes mellitus and risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis // *International Journal of Cardiology*. – 2014. – V.177, N2. – P.535-537

### Информация об авторах

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

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

УДК 618.177:618.4-058.86-056.22

## БЕСПЛОДНЫЙ БРАК И ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

© Лысенко И.М.<sup>1</sup>, Лысенко О.В.<sup>1,2</sup>, Рождественская Т.А.<sup>1,2</sup>, Лысенко А.С.<sup>3</sup>,  
Журавлева Е.В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Витебский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, Витебск, пр. Фрунзе, 27

<sup>2</sup>Центр Семейного Здоровья БИНА, Республика Беларусь, Витебск, пр. Фрунзе, 83ж

<sup>3</sup>Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, Минск,  
пр. Дзержинского, 83

<sup>4</sup>Витебский областной клинический родильный дом, Республика. Беларусь, Витебск, пр. Черняховского, 21

### Резюме

**Цель.** Проанализировать структуру бесплодия, особенности родоразрешения пациентов, прибегших к вспомогательным репродуктивным технологиям и перинатальные исходы после применения экстракорпорального оплодотворения.

**Методика.** Проведен ретроспективный анализ 135 родов после применения вспомогательных репродуктивных технологий, проведенных в различных центрах Республики Беларусь, произошедших в родильных домах г. Витебска с 2013 по 2017 гг. Для статистического анализа использовался пакет прикладных программ «STATISTICA 6.0».

**Результаты.** Среди родивших после экстракорпорального оплодотворения преобладали женщины позднего репродуктивного возраста. Длительность бесплодия составила  $8,4 \pm 1,8$  лет. Сочетание нескольких факторов женского бесплодия составило 61,5%. Чаще всего в структуре женского бесплодия встречался эндокринный фактор (47,4%). Комбинированное бесплодие зарегистрировано в 45,2% случаев. Мужской фактор бесплодия составил 51,1%. При проведении оплодотворения в 71,1% случаях использована интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида. В полость матки в 63,0% случаев было перенесено два эмбриона. Частота наступления многоплодной беременности составила 26,7%. Путем операции кесарева сечения родоразрешено 77,8% женщин. Из 105 родов 42 (31,1%) были преждевременными, причем 31 (73,8%) из них были при многоплодной беременности. Выписаны домой 70,4% новорожденных, переведены на второй этап выхаживания 29,6% новорожденных, что определялось только недоношенностью. При изучении состояния здоровья детей в течение первых 2 лет жизни установлено: практически здоровы 126 (93,3%) детей, наличие хронических заболеваний в стадии компенсации – у 9 (6,7%) человек.

**Заключение.** Причины бесплодия носят мультифакториальный характер, а женщины, обращающиеся в специализированные центры в подавляющем большинстве позднего репродуктивного возраста. До настоящего времени в полость матки переносят более одного эмбриона, что приводит к многоплодной беременности и преждевременным родам в этой группе пациентов. Ведущим способом родоразрешения после применения вспомогательных репродуктивных технологий остается кесарево сечение. Плохие перинатальные исходы после вспомогательных репродуктивных технологий определяются частотой многоплодия, что требует повсеместного переноса одного эмбриона.

**Ключевые слова:** бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, перинатальные исходы

## STERILE MARRIAGE AND HEALTH OF CHILDREN BORN AFTER ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Lyisenko I.M.<sup>1</sup>, Lyisenko O.V.<sup>1,2</sup>, Rozhdestvenskaya T.A.<sup>1,2</sup>, Lyisenko A.S.<sup>3</sup>, Zhuravleva E.V.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Vitebsk State Medical University, 27, Frunze Av., Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Family Health Center BINA, 83j, Frunze Av., Vitebsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup>Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Av., Minsk, Republic of Belarus

<sup>4</sup>Vitebsk Regional Clinical Maternity Hospital, 21, Pr. Chernyakhovskogo, Vitebsk, Republic of Belarus

### Abstract

**Objective.** To analyze the structure of infertility, especially of delivery of patients who have resorted to assisted reproductive technologies and perinatal outcomes after the using of in vitro fertilization. **Methods.** A retrospective analysis of 135 delivery was carried out after the application of assisted reproductive technologies conducted in various centers of the Republic of Belarus, which took place in the maternity homes of Vitebsk from 2013 to 2017. For statistical analysis the software package "Statistica 6.0" was used.

**Results.** Among those who gave birth after in vitro fertilization, women of late reproductive age prevailed. The duration of infertility was  $8,4 \pm 1,8$  years. The combination of several factors of female infertility was 61,5%. Most often in the structure of female infertility the endocrine factor (47,4%) was revealed. Combined infertility was registered in 45,2% of cases. Male infertility factor was registered in 51,1% cases. Intracytoplasmic sperm injection was used in the course of fertilization in 71,1% of cases. In 63,0% of cases, two embryos were transferred to the uterine cavity. The incidence of multiple pregnancies was 26,7%. In 77,8% of women cesarean section was performed. 42 (31,1%) of the 105 delivery were premature, and 31 (73,8%) of them were with multiple pregnancies. 70,4% of newborns were discharged home, 29,6% of newborns were transferred to the second stage, which was determined only by prematurity. During the first 2 years of life it was established that 126 (93,3%) children were practically healthy, the presence of chronic diseases in the compensation stage was noted in 9 (6,7%) people.

**Conclusion.** The causes of infertility are multifactorial in nature, and women come to specialized centers in the vast majority of late reproductive age. More than one embryo is presently transferred to the uterine cavity, which leads to multiple pregnancies and premature births in this group of patients. After delivery of assisted reproductive technologies, the caesarean section remains the leading mode of delivery. Poor perinatal outcomes after assisted reproductive technologies are determined by the frequency of multiple pregnancy, which requires universal transfer of a single embryo. by the frequency of multiple pregnancy, which requires universal transfer of a single embryo.

**Keywords:** Infertility, assisted reproductive technologies, perinatal outcomes

### Введение

В 2019 г. исполнилось 40 лет первому ребенку, родившемуся в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. За это время накоплен огромный опыт, тем не менее, остаются нерешенные вопросы. К сожалению, на экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) не приходят здоровые пары, беременность после ЭКО – это беременность высокого риска, а в последнее время к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ) чаще прибегают пациенты позднего репродуктивного возраста, особое место занимает проблема онкофертильности. Несмотря на это, каждая женщина имеет право на реализацию материнства – ее предназначения.

После применения ВРТ всегда возникают вопросы относительно здоровья и развития рожденных детей. Данные литературы при этом противоречивы. Есть мнение, что при беременности после ЭКО, ЭКО/ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) повышен риск: мертворождения или смерти новорожденных (в 2 раза); преждевременных родов (<37 нед., в 1-2 раза); низкого веса при рождении (<2500 г, в 2 раза); экстремально низкого веса при рождении (<1500 г. в 2-3 раза); маловесности к сроку гестации (<10 перцентиля при рождении для гестационного возраста в 1-2 раза). Так как одноплодная беременность после ВРТ имеет более высокий риск неблагоприятных исходов (перинатальная смертность, преждевременные роды, низкая масса тела при рождении), требуется доступность тщательного наблюдения во время беременности (уровень доказательности II-2A) [1]. С другой стороны, применение ЭКО/ИКСИ не имеет негативных последствий для здоровья детей [2], не выявлено статистически значимой разницы в весе и росте детей при рождении [3], не найдено сердечно-сосудистых нарушений и отклонений антропометрического развития [4].

Есть данные, что после ЭКО/ИКСИ в 1,6 раза меньшие центильные значения роста в первые 3 года жизни, это нивелируется к 5 годам; но отсутствует разница в ростовых показателях детей в первые 3 года жизни между ЭКО и ЭКО/ИКСИ. В течение первых 5 лет жизни у детей после ЭКО и ЭКО/ИКСИ, чаще отмечены детские инфекции, хирургические вмешательства, медикаментозная терапия, госпитализация в стационар [5]. Показано, что способность к выступлениям в школьных мероприятиях была лучше у детей после ВРТ. Не было никаких существенных различий при анализе успеваемости мальчиков и девочек по конкретным предметам и общей успеваемости [6].

С 2-х до 5-ти лет нет различий в психомоторном, когнитивном, интеллектуальном и психологическом развитии [5]. Согласно другим данным, дети, рожденные после ВРТ, имеют повышенный риск врожденных пороков развития (ВПР) (ОР=1,40 [95% ДИ 1,31-1,49]) [7]. Одноплодная беременность после ЭКО/ИКСИ связана с более высокими рисками для большинства конкретных ВПР: глаз, уха, лица и шеи, органов пищеварения, опорно-двигательного аппарата, урогенитальной системы, системы кровообращения, расщелина губы и/или неба [8]. Риск врожденных пороков сердца (ВПС) был значительно увеличен в группе ЭКО/ИКСИ в сравнении со спонтанной беременностью (ОР=1,45 [95% ДИ, 1,20-1,76] [9].

Имеются данные, что риск серьезных врожденных аномалий как при одноплодной, так и при многоплодной беременности после ЭКО в 2 раза повышен (9,0%) и ЭКО/ИКСИ (8,6%), а частота возникновения хромосомной аномалий после ЭКО – 0,7%, после естественной беременности – 0,2%, но значительно выше после ЭКО/ИКСИ – 1,0%, что связано с большим числом половых хромосомных aberrаций в потомстве мужчин с олигозооспермией, даже при нормальном кариотипе [5]. С другой стороны, показано, что при одноплодной беременности после ЭКО/ИКСИ не выявлено серьезных пороков развития [10].

Еще одна проблема после применения ВРТ – многоплодная беременность. Установлено, что 58,2% бесплодных пар предпочитают беременность двойней, основная причина - «избежание новой попытки ЭКО/ИКСИ» (61,6%), но пациенты недооценивают риск многоплодной беременности в 94,2% случаев [11]. Учитывая, что значимым риском ВРТ является многоплодная беременность, пары должны быть информированы об увеличенном риске многоплодной беременности. Чаше встречаются дихорионные двойни, частота монохориальных двоен также увеличивается. Многоплодная беременность — риск более высоких показателей перинатальной смертности, преждевременных родов, низкого веса при рождении, гестационной гипертензии, отслойки и преждевремения плаценты, (уровень доказательности II-2A). Для уменьшения риска многоплодной беременности и оптимизации показателя частоты наступления беременности следует разработать протоколы по количеству переносимых эмбрионов в зависимости от возраста пациентки и класса эмбрионов, (уровень доказательности II-2A) [5].

Есть данные, что при двойнях от ВРТ риск перинатальной смертности на 40,0% ниже, а риск преждевременных родов в 1-2 раза выше в сравнении со спонтанными двойнями. Нет разницы в исходах между двойнями после ЭКО и ЭКО/ИКСИ [5]. Многоплодная беременность — одна из самых важных проблем, связанные с применением ВРТ, из-за переноса более 1 эмбриона за цикл лечения. Частота двоен после ЭКО составляют от 1,0% до 2,0% при первом ультразвуковом мониторинге, в сравнении с 0,4% при спонтанной беременности. После переноса blastocysts монозиготные двойни встречаются чаще (6,0%), чем после переноса дробящихся эмбрионов (2,0%) [5].

Отмечается более высокая частота монозиготных двоен после трансфера blastocysts в сравнении с переносом эмбрионов на стадии дробления. Увеличение частоты монозиготных двоен обусловлено манипуляциями на zona pellucida (вспомогательный хетчинг) [12]. Риск заболеваемости и смертности при многоплодной беременности увеличивается с переносом каждого дополнительного эмбриона. Нет разницы в частоте наступления беременности после переноса 2 (22,0%) и 3 эмбрионов (22,5%,  $p > 0,05$ ) у женщин до 40 лет [5].

В сравнении со спонтанными двойнями, при двойнях после редукции эмбрионов после ЭКО отмечается 3-4-кратное увеличение плацентарной недостаточности, задержки роста плода, низкого и экстремально низкого веса при рождении. Остатки плацентарной ткани после редукции эмбрионов вызывают субклинический воспалительный ответ и преждевременные роды [5].

При многоплодной беременности после ЭКО/ИКСИ отмечается статистически значимый более высокий риск хромосомных дефектов, пороков мочеполовой системы, циркуляторных мальформаций. Частота других специфических ВПР: расщелина губы и / или неба, глаз, уха, лица и шеи, респираторные, мышечно-скелетные, нервной и пищеварительной систем, статистически не различалась [13].

Существует противоположное мнение – отсутствуют статистически значимые различия в риске врожденных дефектов между двойнями после ВРТ и двойнями после естественного зачатия [14]. Известен постулат, что многоплодной беременности можно просто избежать, если переносить всего 1 эмбрион [15]. Несмотря на это, во многих центрах ВРТ до настоящего времени продолжают переносить более одного эмбриона в полость матки. Показано, что селективный перенос одного эмбриона (eSET) уменьшает частоту многоплодной беременности, при этом поддерживаются приемлемые показатели наступления беременности у пациентов с хорошим прогнозом [5].

Использование предимплантационной диагностики и прелимплантационного скрининга повышает



частоту наступления клинической беременности и живорождения без отрицательного влияния на антропометрическое, психомоторное, когнитивное, поведенческое и семейное развитие детей, по крайней мере до 9 лет [16]. Когнитивное и социально-эмоциональное развитие 5-летних детей после проведения ПГД находится в пределах нормы и не отличается от детей, зачатых естественным способом. Потенциальные психологические нарушения могут быть, связаны с наличием генетических нарушений в семье [17].

Цель исследования – проанализировать структуру бесплодия, особенности родоразрешения пациентов, прибегших к вспомогательным репродуктивным технологиям и перинатальные исходы после применения экстракорпорального оплодотворения.

## Методика

В работе представлен ретроспективный анализ 100 родов после применения вспомогательных репродуктивных технологий, проведенных в различных центрах Республики Беларусь, произошедших в родильных домах г. Витебска с 2015 по 2017 гг.

В случае нормального характера распределения результатов исследования статистическая обработка выполнялась методами параметрической статистики. В случаях, когда распределение сравниваемых признаков не удовлетворяло закону нормального распределения признака, применяли непараметрические методы. Если распределение носило нормальный характер, данные приводили в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение. Использовался пакет прикладных программ «STATISTICA 6.0».

## Результаты исследования и их обсуждение

Среди 100 родивших, в возрасте от 25 до 34 лет было 49 пациенток (36,3%); в возрасте от 35 до 39 лет – 71 (52,6%) женщина; в возрасте от 40 до 42 лет – 12 (8,9%) пациенток; в возрасте старше 42 лет – 3 (2,2%) женщины.

При анализе анамнестических данных установлено, что длительность бесплодия составила  $8,4 \pm 1,8$  лет. Первичное бесплодие зарегистрировано у 46 женщин (34 %). Сочетание нескольких факторов бесплодия выявлено у 83 женщин, что составило 61,5%. Чаще всего в структуре женского бесплодия встречались: эндокринный фактор (47,4%); эндометриоз-ассоциированное бесплодие (43,7%); трубный фактор (38,5%). Сочетание мужского и женского факторов бесплодия (комбинированное бесплодие) зарегистрировано у 45,2% (61 пара) пациентов. Мужской фактор бесплодия составил 51,1% (69 пациентов), причем астенотератозооспермия, диагностированная по результатам спермограммы, была определена как наиболее значимый фактор в структуре мужского бесплодия.

Снижение овариального резерва выявлено у 53 женщин, что составило 39,3%. Наиболее частыми причинами снижения овариального резерва были оперативные вмешательства на яичнике/яичниках и двухсторонняя сальпингэктомия. В 31,1% случаев при проведении индукции суперовуляции использован протокол с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, в 68,9% – протокол с применением антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Во всех случаях в качестве триггера финального созревания ооцитов использован хориогонадотропин альфа. При проведении оплодотворения в 39 (28,9%) случаях использовано экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), а в 96 (71,1%) случаях – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ). В полость матки в 63,0% случаев было перенесено 2 эмбриона, в 37,0% – один эмбрион. В 26,7% случаев переносились эмбрионы на стадии дробления, в 73,3% – бластоцисты. Частота наступления многоплодной беременности составила 26,7%.

При анализе течения беременности и родов можно отметить следующее. Подавляющее большинство женщин (102 (75,6%)) госпитализировались в гинекологическое отделение до 22 недель беременности и в отделение патологии беременности после 22 нед. от 1 до 5 раз. Путем операции кесарева сечения родоразрешено 105 (77,8%) женщин. Основными показаниями к кесареву сечению были: отягощенный анамнез (длительное бесплодие, возраст старше 35 лет), тазовое предлежание плода, рубец на матке, аномалии родовой деятельности, преэклампсия, предлежание плаценты). Показания к кесареву сечению были связаны с указанными осложнениями беременности и родов.

Из 105 родов 42 (31,1%) были преждевременными, причем 31 (73,8%) из них были при многоплодной беременности. Выписаны домой 70,4% новорожденных, переведены на второй этап

выхаживания 29,6% новорожденных, что определялось только недоношенностью. Изучая частоту врожденных пороков развития и хромосомной патологии у детей, мы не выявили связи ее с характером зачатия. При изучении состояния здоровья детей в течение первых 2 лет жизни установлено: практически здоровы 126 (93,3%) детей, наличие хронических заболеваний в стадии компенсации – у 9 (6,7%) человек.

Бесплодие на сегодняшний день является проблемой, затрагивающей многие аспекты жизни современного человека. На настоящий момент эпидемиологические исследования по оценке распространенности бесплодия проведены практически во всех крупных европейских странах, США и странах Азии. Несмотря на это, общей мировой статистики не существует, что обусловлено разными причинами: вариабельность структуры причин бесплодия в различных популяциях, откладывание деторождения на поздний репродуктивный возраст, длительное использование контрацепции, несовершенство сбора информации для последующей статистической обработки. Зачастую бесплодие является мультифакториальным и сочетает в себе мужской и женский факторы. Но даже в случае, когда причиной является один из партнеров, эта проблема кардинально меняет жизнь обоих супругов, влияя на отношения внутри семьи, а Путь от желания стать родителями до воплощения этой мечты может быть долгим и трудным. Несмотря на широкое применение вспомогательных репродуктивных технологий, проблема перинатальных исходов и состояния детей остается чрезвычайно актуальной и требует постоянного мониторинга. С одной стороны, оценку перинатальных исходов проводить не сложно, с другой, изучать отдаленные результаты крайне трудно, что связано с этическими вопросами. Кроме того, в детских поликлиниках не всегда есть сведения о способе зачатия наблюдаемых детей. А самое главное с нашей точки зрения, состояние детей определяется в первую очередь здоровьем родителей, а не методом оплодотворения.

Приведенные нами данные подтверждают данные литературы о том, что к применению вспомогательных репродуктивных технологий прибегают в подавляющем большинстве женщины позднего репродуктивного возраста, причем в структуре женского бесплодия чаще встречается сочетание нескольких факторов. Почти в половине случаев мы встречаемся с комбинированным бесплодием, что свидетельствует о неудовлетворительном репродуктивном потенциале как пары, так и каждого партнера в отдельности. Несмотря на продолжающиеся в литературе дебаты о применяемых протоколах индукции суперовуляции, нами установлено, что в трети случаев используются протоколы с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. А ИКСИ на настоящий момент является ведущим методом оплодотворения в программах ВРТ. С целью предотвращения многоплодной беременности, до настоящего времени в 2/3 случаев в полость матки переносят более одного эмбриона, что приводит к наступлению многоплодной беременности, которая зачастую приводит к преждевременным родам. Ведущим способом родоразрешения после применения ВРТ является операция кесарево сечение, а роды через естественные родовые пути происходят только у 1/5 женщин.

Несмотря на отягощенное течение беременности и родов, подавляющее число детей выписано домой, а показанием к переводу на 2 этап выхаживания недоношенных новорожденных было только состояние недоношенности. А в течение двух лет практически все дети отнесены к группе практически здоровых.

## **Заключение**

Причины бесплодия носят мультифакториальный характер, а женщины, обращающиеся в специализированные центры в подавляющем большинстве позднего репродуктивного возраста. Несмотря на преимущество селективного переноса одного эмбриона в полость матки, до настоящего времени продолжают переносить более одного эмбриона, что приводит к многоплодной беременности, а соответственно преждевременным родам в этой группе пациентов. Ведущим способом родоразрешения после ВРТ остается кесарево сечение. Несмотря на то, что в ходе исследования не было обнаружено серьезных отклонений в физическом развитии доношенных новорожденных после ВРТ, вопрос о здоровье детей, рожденных в результате применения ВРТ, нельзя считать решенным. Плохие перинатальные исходы после ВРТ определяются частотой многоплодия и соответственно преждевременных родов, что требует повсеместного переноса одного эмбриона. Кроме того, перинатальные исходы могут быть связаны также с родительскими факторами.

## Литература (references)

1. Allen V.M., Wilson R.D., Cheung A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology // J Obstet Gynaecol Can. – 2006. – V.28(3). – P. 220-233.
2. Waynforth D. Effects of Conception Using Assisted Reproductive Technologies on Infant Health and Development: An Evolutionary Perspective and Analysis Using UK Millennium Cohort Data // Yale J Biol Med. – 2018. – V.9(3). – P. 225-235.
3. Bay B., Lyngso .I., Hohwii L, Kesmodel U.S. Childhood growth of singletons conceived following in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta- analysis//BJOG. – 2019. – V.126(2).– P. 158-166.
4. Zandstra H., Brentjens L.B.P.M., Spauwen B. et al. Association of culture medium with growth, weight and cardiovascular development of IVF children at the age of 9 years // Hum Reprod. – 2018. – V.33(9). – P. 1645-1656.
5. Okun N., Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction // J Obstet Gynaecol Can. – 2014. – V.36(1). – P. 64-83.
6. Norrman E., Petzold M., Bergh C., Wennerholm U.B. School performance in singletons born after assisted reproductive technology // Hum Reprod. – 2018. – V.33(10). – P. 1948-1959.
7. Zhao J., Yan Y., Huang X., Li Y. Do the children born after assisted reproductive technology have an increased risk of birth defects? A systematic review and meta-analysis // J Matern Fetal Neonatal Med. –2018. – P. 1-12.
8. Liang Y.,– Chen L., Yu H. et al. Which type of congenital malformations is significantly increased in singleton pregnancies following after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis // Oncotarget. – 2017. – V.9(3). – P. 4267-4278.
9. Giorgione V., Parazzini F., Fesslova V. et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2018. – V.51(1). – P. 33-42.
10. Mateizel I., Verheyen G., Van de Velde H., Tournaye H., Belva F. Obstetric and neonatal outcome following ICSI with assisted oocyte activation by calcium ionophore treatment // J Assist Reprod Genet. – 2018. – V.35(6). – P. 1005-1010.
11. Mendoza R., Jauregui T., Diaz–Nuñez M., de la Sota M., Hidalgo A., Ferrando M., Martinez–Indart L., Exposito A., Matorras R. Infertile Couples Prefer Twins: Analysis of Their Reasons and Clinical Characteristics Related to This Preference // J Reprod Infertil. – 2018. – V.19. – P. 167-173.
12. Hviid K.V.R., Malchau S.S., Pinborg A., Nielsen H.S. Determinants of monozygotic twinning in ART: a systematic review and a meta-analysis // Hum Reprod Update. – 2018. – V.24. – P.468-483.
13. Zheng Z., Chen L., Yang T., Yu H., Wang H., Qin J. Multiple pregnancies achieved with IVF/ICSI and risk of specific congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies // Reprod Biomed Online. – 2018. – V.36(4). – P. 472-482.
14. Zhao J., Yan Y., Huang X., Li Y. Do the children born after assisted reproductive technology have an increased risk of birth defects? A systematic review' and meta-analysis // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2018. – P. 1-12.
15. Cutting R. Single embryo transfer for all // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2018. – V.53. – P. 30-37.
16. Natsuaki M.N., Dimler L.M. Pregnancy and child developmental outcomes after preimplantation genetic screening: a meta-analytic and systematic review // World .1 Pediatr. – 2018. – V.14(6). – P. 555-569.
17. Heijligers M., Verheijden L.M.M., Jonkman L.M. et al. The cognitive and socio- emotional development of 5-year-old children born after POD / Hum Reprod. – 2018. – V.33(11). – P. 2150-2157.

## Информация об авторах

*Лысенко Ирина Михайловна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии УО «Витебский государственный медицинский университет», Республика Беларусь. E-mail: Lvsenko\_i\_m@mail.ru

*Лысенко Ольга Викторовна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный медицинский университет», врач акушер-гинеколог, репродуктолог центра семейного здоровья БИНА, Республика Беларусь. E-mail: Lysenko\_o\_v@mail.ru

*Рождественская Татьяна Анатольевна* – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный медицинский университет», врач акушер-гинеколог, репродуктолог центра семейного здоровья БИНА, Республика Беларусь. E-mail: rojdtut@tut.by

*Лысенко Александр Сергеевич* – студент УО «Белорусский государственный медицинский университет». Республика Беларусь. E-mail: alexander\_s\_ly@mail.ru

*Журавлева Елена Викторовна* – врач акушер-гинеколог УЗ «Витебский областной клинический родильный дом», Республика Беларусь. E-mail: emele73@mail.ru

УДК616-053.3:618.3-06:616-092.1

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КОМПЕНСАТОРНЫХ РЕСУРСОВ ОРГАНИЗМА У МЛАДЕНЦЕВ, РОЖДЕННЫХ С ЛЕГКОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ЗАМЕДЛЕНИЯ ВНУТРИУТРОБНОГО РОСТА

© **Иванов Д.О., Деревцов В.В.**

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2*

### *Резюме*

**Цель.** Оценить состояние компенсаторных ресурсов организма у младенцев, рожденных с разными типами легкой степени тяжести замедления внутриутробного роста.

**Методика.** Проведено 734 комплексных обследований младенцев. С рождения под наблюдением находились 166 новорожденных, из них 72 ребенка, рожденных в исходе осложненных беременностей, в том числе с замедлением роста плода легкой степени тяжести (1-я группа), и 69 детей, рожденных в исходе осложненных беременностей, но без таковой (2-я группа), матерями, имевшими отягощенный соматический и гинекологический анамнез. Симметричный тип замедления внутриутробного роста диагностирован у 15 (20,83%) (1б подгруппа), асимметричный тип у 57 (79,17%) (1а подгруппа) пациентов 1-й группы. Практически здоровые дети рождены от практически здоровых матерей в исходе физиологически протекавших беременностей составили 3-ю группу – 25. Дети доношенные, зрелые, осматривались в 1 (156), 3 (143), 6 (134), 12 (135 детей) мес. жизни. Комплексный анализ данных анамнеза, физикального осмотра, кардиоинтервалографии. Непараметрические методы статистического анализа.

**Результаты.** Компенсаторные ресурсы (ИН<sub>1</sub>, Ме) у детей 1-й группы в сравнении с детьми 2-й и 3-й группы на 2-3 сут. истощены (403,65), в 1 и 3 мес. напряжены (720,49 и 403,65 соответственно), в 6 мес. в сравнении с детьми 3-й группы истощены (350,38), в 12 мес. в сравнении с детьми 3-й группы истощены (258,78), а в сравнении с детьми 2-й группы напряжены. Компенсаторные ресурсы у детей 1а подгруппы в сравнении с детьми 1б подгруппы на 2-3 сут., 1 мес. истощены (357,14; 675,71), в 6 мес. напряжены (355,65). Компенсаторные ресурсы у детей 1б подгруппы в динамике от 2-3 сут. до 6 мес. выражено изменялись, подобное отмечалось у детей 1а подгруппы от 6 до 12 мес.

**Заключение.** Легкая степень тяжести замедления внутриутробного роста, как симметричный, так и асимметричный тип, у младенцев способствует изменению состояния компенсаторных ресурсов.

*Ключевые слова:* компенсаторные ресурсы, младенцы, замедление внутриутробного роста

## COMPENSATORY RESOURCES ASSESSMENT IN INFANTS BORN WITH MILD INTRAUTERINE GROWTH AND DEVELOPMENT RETARDATION

Ivanov D.O., Derevtsov V.V.

*Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., 194100, St.-Petersburg, Russia*

### *Abstract*

**Objective.** To assess compensatory resources in infants born with mild intrauterine growth and development retardation.

**Methods.** 734 comprehensive examinations of babies were conducted. 166 neonates have been under study since their birth, 72 of them born after abnormal pregnancies including pregnancies with mild intrauterine growth and development restriction (Group 1) and 69 infants - born after high-risk pregnancies without IUGR by mothers with complicated somatic and gynecologic histories (Group 2). In Group 1 symmetrical IUGR was diagnosed in 15 patients (20.83%) (Subgroup 1b), and asymmetrical IUGR was found in 57 infants (79.17%) (Subgroup 1a). Group 3 comprised 25 patients, virtually healthy infants born by virtually healthy mothers after normal pregnancies. All infants were full-term new-borns. The children were examined when they were 1 (156), 3 (143), 6 (134), and 12 (135 children) months old. Outcome recording methods were a comprehensive case history analysis, physical examination, assessment of cardiointervalography, distribution-free statistical analysis methods.

**Results.** Compensatory resources ( $IN_1$ , Me) in children of the group 1 in comparison with children of the groups 2 and 3 were exhausted during 2-3 days (403.65), at 1 and 3 months they were tense (720.49 and 403.65 respectively), at 6 months in comparison with the children of the group 3, they were exhausted (350.38), at 12 months in comparison with the children of the group 3 the resources were exhausted (258.78), and in comparison with the children of the group 2 – tense. Compensatory resources in children of subgroup 1a in comparison with children of subgroup 1b for 2-3 days, 1 month were depleted (357.14; 675.71), at 6 months - tense (355.65). Compensatory resources in children of the subgroup 1b in the dynamics from 2-3 days to 6 months changed significantly, the similar tendency was observed in children of the subgroup 1a from 6 to 12 months.

**Conclusion.** Mild intrauterine growth and development retardation, both symmetrical and asymmetrical types, induce changes in infants' compensatory resources.

*Keywords:* compensatory resources, infants, intrauterine growth and development restriction

## Введение

Учитывая известность проблемы и изученность учеными мира последствий для детей и взрослых такого состояния как замедление внутриутробного роста [1, 3-9, 11, 13], а также то, что в настоящее время акценты перинатологии смещены в сторону выхаживания маловесных и недоношенных детей, детям, рожденным в срок в исходе осложненных беременностей у женщин, имевших отягощенный соматический и гинекологический анамнез, которые находятся в отделении физиологии новорожденных, не уделяется достаточного внимания. Новорожденные, рожденные с замедлением внутриутробного роста, из отделений физиологии новорожденных перинатальных центров России выписываются как практически здоровые и также наблюдаются в амбулаторно-поликлинических условиях. Всё это не способствует раннему диагностированию изменений в состоянии здоровья индивида. В литературе имеются лишь единичные исследования по интересующей проблеме, отражающие суть у недоношенных детей [2]. Оценку компенсаторных ресурсов организма у детей, рожденных с замедлением внутриутробного роста, проводим впервые.

Цель исследования – оценить состояние компенсаторных ресурсов организма у младенцев, рожденных с легкой степенью тяжести замедления внутриутробного роста.

## Методика

Проведено исследование на базах отделений физиологии новорожденных и консультативно-диагностических отделений перинатальных центров клиник Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России и Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Критериями включения в сравниваемые группы было наличие физиологически протекавших беременностей у практически здоровых матерей и осложненных беременностей, в том числе с легкой степенью тяжести замедления роста плода, а также без таковой, родоразрешенных в срок, у женщин, имевших отягощенный соматический и гинекологический анамнез, а также добровольного информированного согласия. В исследование не включали новорожденных, рожденных с замедлением внутриутробного роста, обусловленным наследственными и инфекционными факторами. Участие в исследовании было прекращено по добровольному желанию законных представителей и с окончанием запланированного срока наблюдения.

Диагноз «замедление роста плода» изначально был выставлен врачами-гинекологами, а в последующем диагноз «замедление внутриутробного роста» подтвержден врачами-неонатологами, что отражено документально. Врачи-неонатологи диагностировали замедление внутриутробного роста у новорожденного при снижении массы тела на два и более стандартных отклонений (или ниже 10-го центиля) по сравнению с соответствующей для гестационного возраста (то есть срока беременности, при котором ребенок родился). Асимметричный тип легкой степени тяжести замедления внутриутробного роста диагностировался при дефиците массы тела 1,5-2,0 стандартных отклонения (в интервале центилей  $P_{10}$ - $P_3$ ) при нормальной или умеренно сниженной длине тела по отношению к сроку гестации. Симметричный тип легкой степени

тяжести замедления внутриутробного роста диагностировался при снижении как массы тела, так и длины тела более 2 стандартных отклонений (ниже 3-го центиля) по отношению к сроку гестации.

С рождения под наблюдением находились 3 группы новорожденных, из них 1-я группа – дети, рожденные в исходе осложненных беременностей, в том числе с замедлением роста плода легкой степени тяжести, и 2-я группа- дети, рожденные в исходе осложненных беременностей, но без таковой, матерями, имевшимиотягощенный соматический и гинекологический анамнез. Среди детей 1-й группы – дети 1а подгруппа, рожденные с асимметричным типом, и дети 1б подгруппы, рожденные с симметричным типом легкой степени тяжести замедления внутриутробного роста. Практически здоровые дети рождены от практически здоровых матерей в исходе физиологически протекавших беременностей составили 3-ю группу.

Количество, оценка массы и длины тела новорожденных, включенных в исследование, представлена в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Количество, оценка результата описательной статистики массы тела (г) и длины тела (см) новорожденных при рождении

Параметры		N	Me	Min	Max	Q <sub>25</sub>	Q <sub>75</sub>	Размах	Интерквартиль- ный размах
Масса тела, г	1а подгруппа	57	2770	2120	3100	2600	2900	980	300
	1б подгруппа	15	2390	1960	2870	2300	2590	910	290
	2-я группа	69	3350	2630	4070	3020	3610	1440	590
	1-я группа	72	2720	1960	3100	2540	2840	1140	300
	3-я группа	25	3350	3100	3650	3250	3450	550	200
Длина тела, см	1а группа	57	49,00	47	52	48	50	5,00	2,00
	1б группа	15	48,00	45	50	47	49	5,00	2,00
	2-я группа	69	52,00	49	57	50	53	8,00	3,00
	1-я группа	72	49,00	45	52	48	50	7,00	2,00
	3-я группа	25	51,00	49,5	53	50,5	52	3,50	1,50

Таблица 2. Оценка результата сравнительного статистического анализа массы тела (г) и длины тела (см) у новорожденных при рождении

Параметры		N	Me	Q <sub>25</sub>	Q <sub>75</sub>	Критерий Колмогорова- Смирнова
Масса тела, г	1а & 1б подгруппа	57 & 15	2770 & 2390	2600 & 2300	2900 & 2590	p=0,001
	1а подгруппа & 2-я группа	57 & 69	2770 & 3350	2300 & 3020	2590 & 3610	p=0,001
	1б подгруппа & 2-я группа	15 & 69	2390 & 3350	2300 & 3020	2590 & 3610	p=0,001
	1б подгруппа & 3-я группа	15 & 25	2390 & 3350	2300 & 3250	2590 & 3450	p=0,001
	1-я & 2-я группа	72 & 69	2720 & 3350	2540 & 3020	2840 & 3610	p=0,001
Длина тела, см						
1б подгруппа & 2-я группа		15 & 69	48 & 52	47 & 50	49 & 53	p=0,001

Через естественные родовые пути рождены 55 (76,39%) детей 1-й группы и 59 (85,51%) детей 2-й группы, 25 (100%) детей 3-й группы. Все обследованные дети рождены в срок 37-42 нед. беременности, зрелые. Подавляющее большинство новорожденных, включенных в исследование, выписаны из отделений физиологии новорожденных перинатальных центров на 3-5 сут. жизни. В последующем дети осматривались 1, 3, 6, 12 мес. жизни. Количество детей в изучаемые возрастные периоды роста организма представлено в табл. 3.

На грудном вскармливании до 3-х мес. жизни находились 49 (85,96%) детей 1-й группы, 48 (78,69%) детей 2-й группы, 22 (88%) ребенка 3-й группы; до 6-ти мес. жизни 42 (76,36%) ребенка 1-й группы, 38 (70,37%) детей 2-й группы, 20 (80%) детей 3-й группы; до 12-ти мес. жизни 12 (23,07%) детей 1-й группы, 12 (20,69%) детей 2-й группы, 7 (28%) детей 3-й группы.

Таблица 3. Количество обследованных детей в изучаемые возрастные периоды роста организма

Количество пациентов, n (абс.)	1-я группа			2-я группа	3-я группа	Всего
	1-я подгруппа	1а подгруппа	1б подгруппа			
2-3 сут. жизни	72	57	15	69	25	166
1 мес. жизни	66	52	14	65	25	156
3 мес. жизни	57	45	12	61	25	143
6 мес. жизни	55	42	13	54	25	134
12 мес. жизни	52	41	11	58	25	135
Итого	302	237	65	307	125	734

Запланирована продолжительность периода включения в исследование 6 мес. Продолжительность периода наблюдения составила 18 мес. В ходе исследования не произошло смещения временных интервалов. Медицинское вмешательство проводилось по необходимости.

Регистрацию показателей осуществлял В. В. Деревцов, что включало комплексный анализ и оценку данных анамнеза, кардиоинтервалографии, выполненной по стандартной методике с использованием электрокардиографа ЭК1Т-1/3-07 «Аксион» (Ижевск) [10].

Электрокардиограмму записывали во II стандартном отведении, при скорости движения ленты 25 мм/с. Последовательный ряд 100 кардиоциклов регистрировали в положении ребенка лежа. Определяя интервал R-R, составляли динамический ряд. Рассчитывали ИН (индекс напряжения), который информировал о напряжении компенсаторных ресурсов организма, уровне функционирования центрального контура регуляции сердечного ритма, характеризовал исходный вегетативный тонус.

$$ИН = \frac{АМ_0}{2 \times М_0 \times \Delta X}, \text{ где}$$

$M_0$  (мода) – наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала, характеризовало гуморальный канал регуляции, уровень функционирования системы;  $AM_0$  (амплитуда моды) – число значений  $M_0$ , выраженное в процентах, определяло состояние активности симпатического отдела вегетативной нервной системы;  $\Delta X$  (вариационный размах) – разница между максимальным и минимальным значением длительности интервала R-R, отражало уровень активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, а также одобрены соответствующими комитетами, в том числе этическими комитетами Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (выписка из протокола №59 от 17 марта 2014 г.) и Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола №12/3 от 4 декабря 2017 г.).

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Использовали пакет компьютерных программ для статистического анализа StatSoft Statistica v 6.1. Подсчитывали следующие параметры: количество (n), медиана (Me), квартили ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ), минимальное (min) и максимальное (max) значения, размах, интерквартильный размах, доверительный интервал (p). Сравнение двух зависимых групп осуществляли при помощи непараметрического критерия Вилкоксона. Сравнение двух независимых групп проводили при помощи непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Анализ данных, представленных в табл. 4, позволил доказать, что компенсаторные ресурсы организма: на 2-3 сут. жизни у детей 1а подгруппы в сравнении с детьми 1б подгруппы, 2-й и 3-й группы истощены; у детей 1б подгруппы в сравнении с детьми 3-й группы истощены; у детей 1-й группы в сравнении с детьми 2-й и 3-й группы истощены; в 1 мес. жизни у детей 1а подгруппы в сравнении с детьми 1б подгруппы истощены, а в сравнении с детьми 3-й группы напряжены; у

детей 1б подгруппы в сравнении с детьми 2-й и 3-й группы напряжены; у детей 1-й группы в сравнении с детьми 2-й и 3-й группы напряжены; в 3 мес. жизни у детей 1а подгруппы в сравнении с детьми 2-й и 3-й группы напряжены; у детей 1б подгруппы в сравнении с детьми 2-й и 3-й группы напряжены; у детей 1-й группы в сравнении с детьми 2-й и 3-й группы напряжены; в 6 мес. жизни у детей 1а подгруппы в сравнении с детьми 1б подгруппы напряжены, а в сравнении с детьми 3-й группы истощены; у детей 1б подгруппы в сравнении с детьми 2-й и 3-й группы истощены; у детей 1-й группы в сравнении с детьми 3-й группы истощены; в 12 мес. жизни у детей 1а подгруппы в сравнении с детьми 2-й группы напряжены, а в сравнении с детьми 3-й группы истощены; у детей 1б подгруппы в сравнении с детьми 2-й группы напряжены, а в сравнении с детьми 3-й группы истощены; у детей 1-й группы в сравнении с детьми 2-й группы напряжены, а в сравнении с детьми 3-й группы истощены.

Отметим, что в динамике от 2-3-х сут. до 1 мес. жизни статистически значимое напряжение компенсаторных ресурсов организма выявлено у детей 1а и 1б подгруппы, 1-й и 2-й группы. У детей 1б подгруппы более выраженное напряжение компенсаторных ресурсов (на 545,14), что в сравнении с детьми 1а подгруппы больше в 1,7 раза, с детьми 2-й группы в 8,97 раза. В динамике от 1 до 3 мес. жизни зафиксировали статистически значимое снижение напряжения компенсаторных ресурсов организма у всех наблюдаемых. У детей 1б подгруппы более выраженное снижение напряженных компенсаторных ресурсов (на 430,56), что в сравнении с детьми 1а подгруппы больше в 2,3 раза, с детьми 2-й группы в 1,82 раза, с детьми 3-й группы в 4,78 раза. В динамике от 3 до 6 мес. жизни зафиксировали статистически значимое снижение компенсаторных ресурсов у детей 1а подгруппы, 1-й и 3-й группы. В итоге компенсаторные ресурсы у детей 1б подгруппы и 1-й группы в сравнении с детьми 3-й группы оказались истощенными. У детей 1б подгруппы более выраженное истощение компенсаторных ресурсов (на 218,75), что в сравнении с детьми 3-й группы больше в 3,65 раза, а у детей 1-й группы в сравнении с детьми 3-й группы больше в 2,49 раза. В динамике от 6 до 12 мес. жизни зафиксировали статистически значимое снижение компенсаторных ресурсов у детей 1а подгруппы, 2-й и 3-й группы. В итоге компенсаторные ресурсы у детей 1а подгруппы в сравнении с детьми 2-й группы оказались напряженными, а в сравнении с детьми 3-й группы истощенными (табл. 4 и 5).

Таблица 4. Оценка результата описательной статистики состояния компенсаторных ресурсов (ИН<sub>1</sub>) организма у младенцев

Параметры	N	Me	Min	Max	Q <sub>25</sub>	Q <sub>75</sub>	Размах	Интерквартильный размах	
1а подгруппа	2-3 сут.	57	357,14	44,64	1479,17	197,70	680,15	1434,53	482,45
	1 мес.	52	675,71	122,38	1318,75	428,24	850,69	1196,37	422,45
	3 мес.	45	488,64	144,68	1273,15	357,14	625,00	1128,47	267,86
	6 мес.	42	355,65	73,53	1914,06	206,25	537,50	1840,53	331,25
	12 мес.	41	255,68	38,46	1003,79	164,93	385,42	965,33	220,49
1б подгруппа	2-3 сут.	15	416,67	44,64	1906,25	274,62	703,13	1861,61	428,50
	1 мес.	14	961,81	375,00	2048,61	625,00	1203,70	1673,61	578,70
	3 мес.	12	531,25	171,88	1006,94	402,19	607,64	835,07	205,45
	6 мес.	13	312,50	76,39	1035,16	151,52	491,07	958,77	339,56
	12 мес.	11	266,93	60,90	1805,56	93,75	1035,16	1744,66	941,41
2-я группа	2-3 сут.	69	484,38	39,68	1973,68	212,91	823,86	1934,00	610,95
	1 мес.	65	656,25	115,38	1582,00	385,04	850,69	1466,62	465,65
	3 мес.	61	420,45	84,82	1550,93	276,79	671,88	1466,10	395,09
	6 мес.	54	352,18	108,51	1328,13	215,77	500,00	1219,62	284,23
	12 мес.	58	210,35	47,12	1948,53	122,38	333,33	1901,41	210,96
1-я группа	2-3 сут.	72	403,65	44,64	1906,25	198,28	696,61	1861,61	498,33
	1 мес.	66	720,49	122,38	1927,08	475,00	937,50	1804,71	462,50
	3 мес.	57	500,00	144,68	1273,15	383,93	625,00	1128,47	241,07
	6 мес.	55	350,38	73,53	1914,06	200,00	537,50	1840,53	337,50
	12 мес.	52	258,78	38,46	1805,56	144,97	443,87	1767,09	298,90
3-я группа	2-3 сут.	25	574,00	456,00	786,00	499,00	668,00	330,00	169,00
	1 мес.	25	550,00	430,00	610,00	500,00	590,00	180,00	90,00
	3 мес.	25	460,00	390,00	550,00	430,00	495,00	160,00	65,00
	6 мес.	25	400,00	330,00	470,00	380,00	430,00	140,00	50,00
	12 мес.	25	380,00	290,00	450,00	330,00	430,00	160,00	100,00



Оценка состояния компенсаторных ресурсов организма у младенцев, рожденных с легкой степенью тяжести замедления внутриутробного роста проведена впервые.

Таблица 5. Оценка результата сравнительного статистического анализа состояния компенсаторных ресурсов (ИН<sub>1</sub>) организма у младенцев

Параметр					Критерий Колмогорова-Смирнова
2-3 сут. жизни	1а & 1б подгруппа, 1а подгруппа & 2-я группа, 1а подгруппа & 3-я группа, 1б подгруппа & 3-я группа, 1-я & 2-я группа, 2-я & 3-я группа, 1-я & 3-я группа				p=0,01
1 мес. жизни	1а & 1б подгруппа, 1а подгруппа & 3-я группа, 1б подгруппа & 2-я группа, 1б подгруппа & 3-я группа, 1-я & 2-я группа, 2-я & 3-я группа, 1-я & 3-я группа				p=0,01
3 мес. жизни	1а подгруппа & 2-я группа, 1а подгруппа & 3-я группа, 1б подгруппа & 2-я группа, 1б подгруппа & 3-я группа, 1-я & 2-я группа, 2-я & 3-я группа, 1-я & 3-я группа				p=0,01
6 мес. жизни	1а & 1б подгруппа, 1а подгруппа & 3-я группа, 1б подгруппа & 2-я группа, 1б подгруппа & 3-я группа, 2-я & 3-я группа, 1-я & 3-я группа				p=0,01
12 мес. жизни	1а подгруппа & 2-я группа, 1а подгруппа & 3-я группа, 1б подгруппа & 2-я группа, 1б подгруппа & 3-я группа, 1-я & 2-я группа, 2-я & 3-я группа, 1-я & 3-я группа				p=0,01
Параметр	N	Me	Q <sub>25</sub>	Q <sub>75</sub>	Вилкоксона
2-3 сут. & 1 мес. жизни					
1а подгруппа	57 & 52	357,14 & 675,14	197,70 & 428,24	680,15 & 850,69	p=0,01
1б подгруппа	15 & 14	416,67 & 961,81	274,62 & 625,00	703,13 & 1203,70	p=0,01
2-я группа	69 & 65	484,38 & 656,25	212,91 & 385,04	823,86 & 850,69	p=0,04
1-я группа	72 & 66	403,65 & 720,49	198,28 & 475,00	696,61 & 937,50	p=0,01
3-я группа	25 & 25	574,00 & 550,00	499,00 & 500,00	668,00 & 590,00	p=0,04
1 & 3 мес. жизни					
1а подгруппа	52 & 45	675,71 & 488,64	428,24 & 357,14	850,69 & 625,00	p=0,01
1б подгруппа	14 & 12	961,81 & 531,25	625,00 & 402,19	1203,70 & 607,64	p=0,01
2-я группа	65 & 61	656,25 & 420,45	385,04 & 276,79	850,69 & 671,88	p=0,03
1-я группа	66 & 57	720,49 & 500,00	475,00 & 383,93	937,50 & 625,00	p=0,01
3-я группа	25 & 25	550,00 & 460,00	500,00 & 430,00	590,00 & 495,00	p=0,01
3 & 6 мес. жизни					
1б подгруппа	12 & 13	531,25 & 312,50	402,19 & 151,52	607,64 & 491,07	p=0,01
1-я группа	57 & 55	500,00 & 350,38	383,93 & 200,00	625,00 & 537,50	p=0,02
3-я группа	25 & 25	460,00 & 400,00	430,00 & 380,00	495,00 & 430,00	p=0,01
6 & 12 мес. жизни					
1а подгруппа	42 & 41	355,65 & 255,68	206,25 & 164,93	537,50 & 385,42	p=0,01
2-я группа	54 & 58	352,18 & 210,35	215,77 & 122,38	500,00 & 333,33	p=0,01
3-я группа	25 & 25	400,00 & 380,00	380,00 & 330,00	430,00 & 430,00	p=0,03

Установлено, что компенсаторные ресурсы организма (ИН<sub>1</sub>, Me) у детей, рожденных с замедлением внутриутробного роста, в сравнении с практически здоровыми детьми и детьми, рожденными без замедления внутриутробного роста, на 2-3 сут. жизни истощены (403,65), в 1 и 3 мес. жизни напряжены (720,49 и 403,65 соответственно), в 6 и 12 мес. жизни в сравнении с практически здоровыми детьми истощены (350,38 и 258,78 соответственно), а в сравнении с детьми, рожденными без замедления внутриутробного роста, напряжены. Компенсаторные ресурсы организма у детей, рожденных с асимметричным типом замедления внутриутробного роста, в сравнении с детьми, рожденными с симметричным типом замедления внутриутробного роста, на 2-3 сут. жизни, 1 мес. жизни истощены (357,14; 675,71 соответственно), в 6 мес. жизни напряжены (355,65). Компенсаторные ресурсы организма у детей, рожденных с симметричным типом замедления внутриутробного роста, в динамике от 2-3 сут. до 6 мес. выражено изменялись,

подобное отмечалось у детей, рожденных с симметричным типом замедления внутриутробного роста, от 6 до 12 мес. жизни. Представленные данные в системе диспансерного наблюдения младенцев, рожденных с замедлением внутриутробного роста, в России не учитываются, что не способствует раннему выявлению изменения состояния здоровья их организма и профилактике заболеваний.

## Заключение

Легкая степень тяжести замедления внутриутробного роста, как симметричный, так и асимметричный тип, у младенцев приводит к изменению состояния компенсаторных ресурсов организма. Установленный факт должен учитываться врачами при осуществлении диспансерного наблюдения для решения вопроса о целесообразности проведения корректирующих мероприятий.

## Литература (references)

1. Башмакова Н.В., Гончарова С.В. Особенности полового и физического развития девочек-подростков, перенесших внутриутробную гипотрофию // Уральский медицинский журнал. – 2011. – №4. – С. 110-117. [Bashmakova N.V., Goncharova S.V. *Ural'skij medicinskij zhurnal*. Ural Medical Journal. – 2011. – N4. – P. 110-117. (in Russian)]
2. Близнетцова Е.А., Антонова Л.К., Малинин А.Н. Вегетативная регуляция в первые три мес. жизни у недоношенных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития // Педиатр. – 2018. – Т.9, №4. – С. 36-43. [Bliznetsova E.A., Antonova L.K., Malinin A.N. *Pediatr.* Pediatrician – 2018. – V.9, N4. – P. 36-43. (in Russian)].
3. Исламова К.Ф., Петренко Ю.В., Иванов Д.О., Филиппова С.Н. Влияние инсулиноподобного фактора роста-1 на внутриутробный и постнатальный рост у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т.6, №1. – С. 36-39. [Islamova K.F., Petrenko Yu.V., Ivanov D.O., Filippova S.N. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. Bulletin of modern clinical medicine. – 2013. – V.6, N1. – P. 36-39. (in Russian)]
4. Ожегов А.М., Петрова И.Н., Трубачев Е.А. Особенности адаптации в грудном возрасте детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития // Лечение и профилактика. – 2013. – Т.5, № 1. – С. 19-25. [Ozhegov A. M., Petrova I. N., Trubachev E. A. *Lechenie i profilaktika*. Treatment and prevention. – 2013. – V.5, N1. – P. 19-25. (in Russian)]
5. Ожегов А.М., Трубачев Е.А., Петрова И.Н. Мозговая и сердечная гемодинамика у детей первого года жизни, родившихся с задержкой внутриутробного развития // Детская больница. – 2012. – Т.48, №2. – С. 34-36. [Ozhegov A.M., Trubachev E.A., Petrova I.N. *Detskaya bol'nica*. Children's Hospital. – 2012. – V.48, N2. – P. 34-36. (in Russian)]
6. Петрова И.Н., Ожегов А.М., Королева Д.Н., Неудахин Е.В. Особенности тиреоидной регуляции обмена коллагена у грудных детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития // Детская больница. – 2013. – Т.54, №4. – С. 9-12. [Petrova I.N., Ozhegov A.M., Koroleva D.N., Neudakhin E.V. *Detskaya bol'nica*. Children's Hospital. – 2013. – V.54, N4. – P. 9-12. (in Russian)]
7. Плюснина Н.Н., Захарова С.Ю., Павличенко М.В. Анализ состояния здоровья детей раннего возраста, рожденных с задержкой внутриутробного роста плода // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – №4. – С. 59-62. [Plyusnina N.N., Zakharova S.Yu., Pavlichenko M.V. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*. Bulletin of the Ural medical academic science. – 2011. – N4. – P. 59-62. (in Russian)]
8. Смирнова М.В. Здоровье детей подросткового возраста, рожденных с задержкой внутриутробного развития // Врач-аспирант. – 2013. – Т.56, №1. – С. 92-97. [Smirnova M.V. *Vrach-aspirant*. Doctor-graduate student. – 2013. – V.56, N1. – P. 92-97. (in Russian)]
9. Шабалов Н.П. Неонатология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Т.1. – 704 с. [Shabalov N.P. *Neonatologiya*. Neonatology. – Moscow: GEOTAR-media, 2016. – V.1. – 704 p. (in Russian)]
10. Шиляев Р.Р., Неудахин Е.В. Детская вегетология. Москва: Медпрактика-М, 2008. – 408 с. [Shilyaev R.R., Neudakhin E.V. *Detskaya vegetologiya*. Children's vegetologiya. – Moscow: Medpraktika-M, 2008. – 408 p. (in Russian)]
11. Щуров В.А., Сафонова А.В. Влияние различных форм внутриутробной задержки развития на динамику роста детей // Успехи современного естествознания. – 2013. – №2. – С. 17-21. [Shchurov V.A., Safonova

- A.V. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. Successes of modern natural science. – 2013. – N2. – P. 17-21. (in Russian)]
12. Bjarnegård N., Morsing E., Cinthio M. Cardiovascular function in adulthood following intrauterine growth restriction with abnormal fetal blood flow // *Ultrasound in obstetrics and gynecology*. – 2013. – V.41, N2. – P. 177-184.
13. Ivanov D.O., Derevtsov V.V. Modern Technologies of Improving Output Outcome of Delay of Intra-Growth and Development in Babies // *International Journal of Pregnancy & Child Birth*. – 2017. – V.3, N3. – P. 67.

### **Информация об авторах**

*Иванов Дмитрий Олегович* – доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doivanov@yandex.ru

*Деревцов Виталий Викторович* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры семейной медицины факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: VitalyDerevtsov@gmail.com

УДК 616.988-053.2

## МЕТАПНЕВМОВИРУСНАЯ И БОКАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИИ В СЕЗОНЕ 2017-2018 гг.

© Жилина Е.А., Соколовская В.В., Грекова А.И., Шевченко С.С., Смолянкин Н.Н.

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

### Резюме

**Цель.** Сравнить клиническо-эпидемиологические особенности течения метапневмовирусной и бокавирусной инфекции у детей в г. Смоленске, находившихся на стационарном лечении в отделении №6 ОГБУЗ КБ №1 в 2017-2018 гг.

**Методика.** Ретроспективный анализ 103 историй болезни детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет с метапневмовирусной (n=46) и бокавирусной (n=57) инфекциями, подтвержденных с использованием метода ПЦР в мазках из носоглотки, находившихся на стационарном лечении в 6 инфекционном отделении в ОГБУЗ КБ №1 в 2017-2018 гг.

**Результаты.** Представлены данные о новых пневмотропных вирусах – метапневмовирусах и бокавирусах: лабораторная диагностика, клинические и эпидемиологические особенности, осложнения. Удельный вес метапневмовирусной и бокавирусной инфекции от числа этиологически верифицированных случаев у госпитализированных детей составил 9% и 11,6% соответственно.

**Заключение.** Сделан вывод, что пик заболеваемости приходился на осенне-зимний период при бокавирусной инфекции и на зимне-весенний – при метапневмовирусной инфекции. При HBoV инфекции в возрастной структуре преобладали дети до 3-х лет, а при HMPV-инфекции – дети с 7-14 лет. Бокавирусная и метапневмовирусная инфекции у госпитализированных больных характеризовались острым поражением верхних и нижних дыхательных путей. При бокавирусной инфекции у большинства детей наблюдалась субфебрильная температура, а при метапневмовирусной – фебрильная. Метапневмовирусная инфекция чаще встречалась в ассоциации с другими возбудителями ОРВИ, а бокавирусная – в сочетании с бактериальной инфекцией. В отличие от метапневмовируса, бокавирус чаще вызывал ОСЛТ.

*Ключевые слова:* дети, острые респираторные вирусные инфекции, метапневмовирус, бокавирус

## CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL FEATURES METAPNEUMOVIRUSES AND BOCAVIRUSES RESPIRATORY INFECTIONS IN THE EPIDEMIC SEASON 2017-2018

Zhilina E.A., Sokolovskaya V.V., Grekova A.I., Shevchenko S.S., Smolyankin N.N.

Smolensk state medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** To compare clinical-epidemiological peculiarities of metapneumoviruses and bocaviruses infection in children in Smolensk, who were on hospitalization in unit 6 of Clinical hospital in 2017-2018.

**Methods.** A retrospective analysis of 103 case histories of children aged 1 month to 14 years with metapneumoviruses (n=46) and bocaviruses (n=57) infections, which were confirmed using the PCR in smears from the nasopharynx, were treated at the infectious unit 6 of Clinical hospital in 2017-2018.

**Results.** Data on new pneumotropic viruses - metapneumovirus and bocaviruses: laboratory diagnosis, clinical and epidemiological characteristics, complications are presented. The proportion of metapneumoviruses and bocaviruses of infection from a number of etiologically verified cases in hospitalized children was 9% and 11,6%, respectively.

**Conclusion.** It was concluded that the peak of the incidence was in autumn and winter with bocaviruses infection and winter-spring - with metapneumoviruses infection. In HBoV infection, children under 3 years prevailed in the age structure, and in HMPV infection - children aged 7-14 years. Bocavirus and metapneumovirus infection in hospitalized patients was characterized by acute lesions of the upper and lower respiratory tract. In case of bocaviruses infection low-grade fever was observed in most children, and in case of metapneumoviruses the temperature was febrile. Metapneumovirus infection was more

frequently found in association with other pathogens like SARS and bocavirus – in combination with bacterial infection. Unlike metapneumovirus, bocavirus often caused OSLT.

*Keywords:* children, acute respiratory virus infections, metapneumovirus, bocavirus

## Введение

Наибольший удельный вес в структуре детской инфекционной заболеваемости приходится на острые респираторные заболевания, которые составляют до 90% всей инфекционной патологии у детей [1]. Возбудителями ОРЗ чаще являются вирусы, и на их долю приходится 95% всех случаев острых поражений дыхательных путей у детей. За последние годы этиологический спектр ОРВИ значительно расширился за счет открытия новых вирусов, к ряду которых относятся метапневмовирус человека (HMPV) и бокавирус (HBoV).

В 2005 г. в Швеции Т. Алландером с соавт. был описан новый респираторный вирус, принадлежащий к семейству Parvoviridae, получивший название «бокавирус человека» (human Bocavirus, hBoV), который был выделен от младенцев и детей, страдающих острыми респираторными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей [7]. Позднее hBoV был обнаружен у 1,5-19% больных ОРЗ в Австралии, Японии, Канаде, Соединенных Штатах, Франции, Германии, Корее, Таиланде, Великобритании, Южной Африке, Китае, Швейцарии, Финляндии, Италии, Бразилии, Иордании, Нидерландах и Иране, а также у 1% здоровых лиц [3, 7].

Название рода Bocavirus произошло в результате комбинации первых букв названий описанных ранее вирусов, принадлежащих к этому роду: бычьего парвовируса (bovine parvovirus) и минутного вируса собак (canine minute virus) [7]. В настоящее время известно 4 генотипа бокавируса HBoV (1-4). HBoV1 является причиной респираторных заболеваний у детей, HBoV 2-4 наиболее часто выявляются у пациентов с симптомами гастроэнтерита.

Первые сообщения о человеческом метапневмовирусе поступили из Нидерландов в конце 2001 г. [8]. В последующие годы в нескольких лабораториях Западной Европы, Северной Америки и Австралии исследования подтвердили существование метапневмовируса – HMPV, с которым ассоциировались тяжелые формы респираторных заболеваний у детей и взрослых. Вирус был идентифицирован как новый тип метапневмовируса (MPV), подсемейства Pneumovirinae, семейства Paramyxoviridae [8]. Человеческий HMPV и птичий пневмовирус выделены в отдельный род Metapneumovirus. Подобно всем представителям парамиксовирусов, к числу которых относится и респираторно-синцитиальный вирус (HRSV), HMPV является РНК-содержащим вирусом. Имеются данные о том, что HMPV-инфекция, перенесенная в младенчестве, может быть ответственной за формирование бронхиальной астмы и рецидивирующего крупа у детей более старшего возраста [5, 6].

Цель исследования – сравнить клиническо-эпидемиологические особенности течения метапневмовирусной и бокавирусной инфекции у детей в г. Смоленске, находившихся на стационарном лечении в отделении №6 ОГБУЗ КБ №1 в 2017-2018 гг.

## Методика

Ретроспективный анализ 103 историй болезни детей в возрасте от 1 мес. до 14 лет с метапневмовирусной (n=46) и бокавирусной (n=57) инфекциями, подтвержденных с использованием метода ПЦР в мазках из носоглотки, находившихся на стационарном лечении в 6 инфекционном отделении в ОГБУЗ КБ №1 в 2017-2018 гг.

Статистические гипотезы в отношении сравниваемых долей проверялись при помощи точного критерия Фишера, автоматизированного в пакете NCSS (на уровне значимости  $\alpha=0,05$ ).

## Результаты исследования

В структуре ОРВИ 2017-2018 гг. метапневмовирусы составили 9%, бокавирусы – 11,6%. В возрастной структуре больные распределились следующим образом: у детей от 1 мес. до 3 лет бокавирусная инфекция определялась в 85% случаев, а метапневмовирусная – в 31%. В

возрасте от 3 до 7 лет НВoV-инфекция – в 11% случаев, а НМРV-инфекция – в 28% случаев, от 7 до 14 лет – в 4% и 41% случаев соответственно.

Следует отметить, что до 6 мес. жизни НВoV -инфекция выявлялась у 2% детей, а НМРV-инфекция – у 4%, что достоверно ниже по сравнению с другими возрастными группами ( $p < 0,05$ ). Как и для большинства возбудителей ОРВИ, для бокавирусной инфекции была характерна осенне-зимняя сезонность (84% против 16%,  $p < 0,05$ ). Для метапневмовирусной инфекции был характерен подъем заболеваемости в зимне-весенний период (68% против 32%,  $p < 0,05$ ). Как моноинфекция, метапневмовирусная протекала в 54% случаев, а как микст – инфекция в 46% случаев, из которых наиболее часто сочеталась с риновирусной инфекцией (19,6%), РС-инфекцией (11%), аденовирусной инфекцией (8,7%), гриппом (4,3%), бокавирусной инфекцией (2,2%).

В то время как бокавирусная инфекция в изолированной форме протекала в 86% случаев, а в сочетании с другими респираторными вирусами в 14% случаев, из них с риновирусной инфекцией в 3,5%, с РС-инфекцией в 8,8%, с метапневмовирусной инфекцией в 1,8% случаев. Следует отметить, что у 40% детей бокавирусная инфекция и у 32% детей метапневмовирусная инфекция осложнялась бактериальной инфекцией, и требовала назначение антибактериальных препаратов.

Начало заболевания носило острый характер у 98% детей, что проявлялось выраженными симптомами интоксикации (лихорадкой, изменением психоэмоционального тонуса, снижением аппетита). Лихорадка при НМРV-инфекции имела фебрильный характер в 71% случаев, при этом у 1 ребенка с метапневмовирусной инфекцией температура тела была в норме. В 100% случаев бокавирусная инфекция протекала с повышением температуры и симптомами интоксикации. У большинства детей наблюдалась субфебрильная температура (у 66%), а у 34% – фебрильная ( $p < 0,05$ ). Респираторный синдром при метапневмовирусной инфекции в 82% случаев и при бокавирусной инфекции в 77% случаев был представлен поражением верхних и нижних дыхательных путей – синдромом ринофарингоbronхита.

При НМРV-инфекции у 38% детей был выявлен дополнительный синдром – бронхообструктивный (БОС), который сохранялся в 48% случаев от 3 до 5 сут., в 52% БОС сохранялся более 5-7 сут. Бронхообструктивный синдром отмечался в 33% случаев у больных с НВoV-инфекцией, из них у 58% пациентов бокавирусная инфекция сочеталась с РС-инфекцией. У пациентов с НВoV-инфекцией стеноз гортани был в 24% случаев, из них у 21% пациентов 0-1 степени, а в 2 случаях – стеноз гортани 1-2 степени (3%). В то время как при НМРV-инфекции, не отмечались случаи течения заболевания с таким дополнительным синдромом, как стеноз гортани.

Диспепсический синдром, так же характерный для бокавирусной инфекции был выявлен только в 2 случаях (3%). При МРV-инфекции не было зарегистрировано диспепсических явлений у пациентов. Осложнение в виде пневмонии развилось у 8 детей с НВoV-инфекцией, что составило 14% и у 6,5% детей с НМРV-инфекцией.

## Обсуждение результатов исследования

В иностранных исследованиях в этиологической структуре острых респираторных инфекций по значимости бокавирус занимает со 2-го по 4-е место, например, в Германии заболеваемость, связанная с бокавирусом, находится на 2-м месте после РС-инфекции; по данным французских и испанских исследователей, распространенность вируса соответствует 3-му месту после РС-вируса и риновируса; по канадским данным, после РС-вируса и аденовируса; в Финляндии НВoV-инфекция имеет 4-е место после риновируса, энтеровирусов и РС-вируса [3, 4, 7]. По нашим данным бокавирусная инфекция занимает 5 место в структуре ОРВИ в 2017-2018.

НМРV занимает одно из лидирующих мест в этиологии ОРЗ, особенно у детей раннего возраста, у которых НМРV является следующим после РС-вируса причинным фактором развития бронхоолита [2, 8]. В структуре заболеваний нижних дыхательных путей (НДП) уровень детекции НМРV выше и составляет, по данным разных авторов, от 10,2 до 36%, в то время как среди заболеваний верхних дыхательных путей (ВДП) – от 1 до 5% с вариациями в разные годы. Исходя из литературных данных метапневмовирусная инфекция в структуре заболеваний ОРВИ находится на тех же позициях, что и бокавирусная. По нашим данным метапневмовирусная инфекция занимает 6 место в структуре ОРВИ в 2017-2018 гг.

Литературные данные о сезонности бокавирусной инфекции неоднозначны. Некоторыми авторами отмечен высокий процент обнаружения НВoV-инфекции в зимние и в первые весенние месяцы со спадом или отсутствием летом [7]. В Новосибирске наиболее часто НВoV выявлялся в осеннее-

зимний период [4]. По данным исследования, проведенного в Москве, бокавирусы достоверно чаще выявляли в осенние месяцы (октябрь и ноябрь) по сравнению с январем и весенними месяцами (март, апрель, май), максимальные показатели частоты выявления НВов были отмечены в ноябре-декабре (11,8%) [6]. По нашим данным для бокавирусной инфекции была характерна осенне-зимняя сезонность, что не противоречит исследованиям, проведенным в г. Москва.

Установлено, что МПВ имеет выраженное сезонное распространение с пиком зимой и ранней весной [8]. По нашим данным для метапневмовирусной инфекции был характерен подъем заболеваемости в зимне-весенний период, что не противоречит литературным источникам. Известно, что наиболее часто бокавирусы выявляются у детей в возрасте до 5 лет, а наибольшая частота зарегистрирована у детей от 6 мес. до 3 лет [3, 7]. У пациентов в возрастной группе до 1 года отмечается тенденция к более легкому течению болезни [6]. Доказано, что материнские антитела могут играть роль в защите младенцев младше 6 мес. от заражения бокавирусной инфекцией. По результатам нашего исследования лидировала также возрастная группа от 6 мес. до 1 года (83%).

Большинство респираторных заболеваний, вызванных НМРВ, встречается у детей первых 2-3 лет жизни. Данная возрастная категория представляет группу риска по развитию тяжелой инфекции, ассоциированной с этим вирусом в виде тяжелых бронхолитов, альвеолитов и пневмоний, особенно у детей первого года жизни и у лиц с ослабленной иммунной системой [9]. Особенностью нашего исследования явилось то, что наиболее часто МПВ-инфекция встречалась у детей от 7 до 14 лет (41%). Этим фактом можно объяснить отсутствие у наших пациентов таких осложнений, как бронхолиты, альвеолиты и небольшой процент детей с пневмониями (6,5%).

По литературным данным отмечается значительное число случаев НВов и НМРВ-инфекций в составе микст-инфекций, в сочетании с другими вирусными возбудителями острых респираторных заболеваний с частотой обнаружения бокавируса от 5 до 83%, а метапневмовируса от 4 до 776%. Наиболее часто НВов и НМРВ обнаруживаются вместе с РС-вирусом (1,3-53%), риновирусом (3-42%), аденовирусом (2-10,3%), с меньшей частотой выявляется с парагриппом, гриппом А и В, коронавирусом. Небольшой процент ОРВИ отмечается при ассоциации метапневмовируса и бокавируса. [3, 6, 7]. При совместном выявлении бока- и аденовирусов заболевание чаще сопровождалось лакунарной ангиной (31,3%), при наличии риновирусов выявлялась дыхательная недостаточность I ст. (17,2%). При сочетании бока- и РС-вирусов заболевание протекало в форме обструктивного бронхита (29,5%) с экспираторной одышкой [6]. Результаты исследования не противоречат данным научных статей.

Исходя из литературных сведений, как метапневмовирусная, так и бокавирусная инфекция, может протекать в варианте стенозирующего ларингита с явлениями стеноза гортани (7,8-50%), а также с проявлениями обструктивного бронхита (10,5-54%) [3, 5, 6]. Особенностью нашего исследования было то, что стеноз гортани выявлялся только у пациентов с НВов-инфекцией (24%), а бронхообструктивный синдром с одинаковой частотой выявлялся как при МПВ-инфекции (38%), так и при БВ-инфекции (33%),  $p > 0,05$ .

Температурные колебания при бокавирусной инфекции, по литературным данным варьируют от 37,5 до 40,2°C, но чаще имеет место лихорадка по типу гипертермии ( $> 39^\circ\text{C}$ ), длительность лихорадочной реакции колеблется от 1 до 10 дней, в среднем 4-6 дней [6, 7]. У большинства пациентов при МПВ-инфекции температура тела не превышает 38°C [2]. Особенностью нашего исследования явилось то, что у большинства детей с бокавирусной инфекцией наблюдалась субфебрильная температура (у 66%), а при метапневмовирусной – фебрильная (71%).

Диарея является довольно частым симптомом у больных бокавирусной инфекцией и встречается в 10-29% случаев. Длительность ее чаще всего составляет от 1 до 4 дней, частота стула колеблется от 3 до 20 раз в сутки, также регистрируют наличие примесей крови (16%) и слизи (8%) в стуле. В 32% случаев отмечается рвота [10]. Российские данные отличаются и демонстрируют, что у трети (31,6%) пациентов с НВов-инфекцией было диагностировано поражение ЖКТ по типу гастроэнтерита, который проявлялся наличием рвоты и жидкого стула от 1 до 10 раз без патологических примесей [5]. Особенностью наших данных было то, что диспепсический синдром, который проявлялся как энтерит, был выявлен только в 2 случаях (3%) у детей с бокавирусной инфекцией. При МПВ-инфекции у пациентов не было зарегистрировано диспепсических явлений.

## Заключение

Удельный вес метапневмовирусной и бокавирусной инфекции от числа этиологически верифицированных случаев у госпитализированных детей составил 9% и 11,6% соответственно.

Пик заболеваемости приходился на осенне-зимний период при бокавирусной инфекции (84%) и на зимне-весенний – при метапневмовирусной инфекции (68%). При НВов инфекции в возрастной структуре преобладали дети до 3-х лет (85%), а при НМРВ-инфекции – дети с 7-14 лет (41%). Бокавирусная и метапневмовирусная инфекции у госпитализированных больных характеризовались острым поражением верхних и нижних дыхательных путей. При бокавирусной инфекции у большинства детей наблюдалась субфебрильная температура (66%), а при метапневмовирусной – фебрильная (71%). Метапневмовирусная инфекция чаще встречалась в ассоциации с другими возбудителями ОРВИ (46% против 14%,  $p < 0,05$ ), а бокавирусная – в сочетании с бактериальной инфекцией (40% против 32%,  $p > 0,05$ ). В отличие от метапневмовируса, бокавирус чаще вызывал ОСЛТ (24% против 0%,  $p < 0,05$ ).

## Литература (references)

1. Булгакова В.А. Острые респираторные инфекции у детей: рациональный выбор фармакотерапии // Справочник Педиатра. – 2011. – №8. – С. 28-37. [Bulgakova V.A. *Spravochnik Pediatra*. Handbook of Pediatrician. – 2011. – №8. – С. 28-37. (in Russian)]
2. Козулина И.С., Самсыгина Г.А., Исаева Е.И., Лег Т.П. Метапневмовирусная инфекция у детей // Педиатрия. – 2009. – Т.88, №5. – С.58-62. [Kozulina I.S., Samsygina G.A., Isaeva E.I., Leg T.P. *Pediatriya*. Pediatrics. – 2009. – V.88, N5. – P. 58-62. (in Russian)]
3. Кондратьева Т.Ю., Швец Е.Ю., Евсеева Е.Л., Горелов А.В. Эпидемиологические аспекты бокавирусной инфекции у детей // Инфекционные болезни. – 2008. – №6(2). – С. 10-16. [Kondrat'eva T.Yu., Shvets E.Yu., Evseeva E.L., Gorelov A.V. *Infektsionnye bolezni*. Infectious diseases. – 2008. – N6(2). – P. 10-16. (in Russian)]
4. Тюменцев А.И. Молекулярно-генетическая характеристика бокавирусов, циркулирующих в Новосибирске: Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2015. – 21 с. [Tyumentsev A.I. *Molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika bokavirusev, tsirkuliruyushchikh v Novosibirsk* (kand. dis.). Molecular genetic characteristics of bocaviruses circulating in Novosibirsk (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Novosibirsk, 2015. – 21 p. (in Russian)]
5. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф. Метапневмовирусные и бокавирусные респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей // Детские инфекции. – 2015. – № 2. – С. 5-8. [Kharlamova F.S., Kladova O.V., Uchaikin V.F. *Detskie infektsii*. Children's infections. – 2015. – N2. – P. 5-8. (in Russian)]
6. Швец Е.Ю. Клинико-эпидемиологические особенности и диагностика бокавирусной инфекции у детей: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 26 с. [Shvets E. Yu. *Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti i diagnostika bokavirusnoi infektsii u detei* (kand. dis.). Clinical and epidemiological features and diagnostic bocavirus infection in children (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2009. – 26 p. (in Russian)]
7. Allander T., Jartti T., Gupta S. et al. Human bocavirus and acute wheezing in children // *Clinical Infectious Diseases*. – 2007. – N44. – P. 904-910.
8. Hamelin M.E., Abed Y., Boivin G. Human metapneumovirus: a new player among respiratory viruses // *Clinical Infectious Diseases*. – 2004. – N38. – P. 983-990.
9. Jartti T., van den Hoogen B.G., Garofalo R.P. et al. Metapneumovirus and acute wheezing in children // *Lancet*. – 2002. – N360. – P. 1393-1394.
10. Lee J.I., Chung J.Y., Han T.H. et al. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2007. – V.196(7). – P. 994-997.

## Информация об авторах

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

Грекова Антонина Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sigma-kafedra@mail.ru

Соколовская Влада Вячеславовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vlada-vs@inbox.ru

Шевченко Светлана Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sveta.shevchenko.oo@inbox.ru

Смолянкин Николай Николаевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolankin@mail.ru



УДК 616.053.32

## ОСОБЕННОСТИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ТРЕХ ЛЕТ ЖИЗНИ, РОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

© Муц Е.Ю.<sup>1,2</sup>, Шестакова В.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупская, 28

<sup>2</sup>Региональный перинатальный центр, Россия, 236023, Калининград, ул. Каштановая аллея, 145

### Резюме

**Цель.** Изучить особенности нервно-психического развития детей раннего возраста, рожденных глубоконедоношенными в Калининградской области в 2014-2015 гг.

**Методика.** Оценка нервно-психического развития детей раннего возраста (до 3-х лет) проводилась с помощью шкалы CAT/CLAMS в перерасчете на скорректированный возраст.

**Результаты.** Дети, рожденные с очень низкой и экстремально низкой массой тела достоверно чаще имеют нарушения познавательной сферы, а также моторного и речевого развития. Они нуждаются в ранней коррекции и постоянном сопровождении мультидисциплинарной команды специалистов с участием не только педиатра, невролога, ортопеда, кардиолога, окулиста, сурдолога, но и логопеда-дефектолога, так как у них высок риск формирования дизартрии, как бульбарного, так и постбульбарного характера, общего недоразвития речи, фонетико-фонематических нарушений.

**Заключение.** Дети, рожденные глубоконедоношенными, требуют углубленного наблюдения не только в первый год жизни, но и в последующие периоды онтогенеза. Они являются группой высокого риска по нарушению слуха, зрения, речи, умственного развития, моторно-двигательной и эмоционально-волевой сферы, что требует проведения в более ранние сроки комплексной абилитации и реабилитации с использованием не только медикаментозной базисной терапии, но и педагогической, психологической, логопедической и дефектологической помощи.

**Ключевые слова:** недоношенные, дети, нервно-психическое развитие, очень низкая, экстремально низкая масса тела

## FEATURES OF NEURAL AND MENTAL DEVELOPMENT OF CHILDREN OF THE FIRST THREE YEARS OF LIFE BORN WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BODY WEIGHT IN THE NORTH-WEST REGION OF KALININGRAD REGION

Muts E.Yu.<sup>1,2</sup>, Shestakova V.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Regional Perinatal Center, 145, Kashtanovaja Alley St. 236023, Kaliningrad, Russia

<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** To study the characteristics of the neuropsychic development of young children born deeply premature in the Kaliningrad region in 2014-2015.

**Methods.** Assessment of the neuropsychic development of young children (up to 3 years old) was carried out using the CAT / CLAMS scale in terms of the corrected age.

**Results.** Children born with very low and extremely low body mass are significantly more likely to have cognitive impairment, as well as motor and speech development. They need early correction and constant support of a multidisciplinary team of specialists with the participation of not only a pediatrician, neurologist, orthopedist, cardiologist, optometrist, surdiologist, but also a speech therapist, pathologist, as the children have a high risk of dysarthria, both bulbar and post-bulbar, general underdevelopment of speech, phonetic and phonemic disorders.

**Conclusion.** Very premature babies require in-depth monitoring not only in the first year of life, but also in subsequent periods of ontogenesis. They have a high-risk of impaired hearing, vision, speech, mental development, motor and emotional-volitional spheres, which requires complex habilitation and rehabilitation in earlier terms using not only basic medication, but also pedagogical, psychological, speech therapy and defectological care.

**Key words:** premature infants, children, neuropsychic development, very low, extremely low body weight

## Введение

Здоровье ребенка определяет богатство нации, служит одним из важнейших факторов государственной политики в сфере охраны здоровья, образования, национальной безопасности страны (Баричко Я.М., 2007., Щепин О.П., 2004). Отрицательная динамика в состоянии детского здоровья в настоящем – это ухудшение здоровья взрослого населения, снижение продолжительности и качества жизни и более ранняя смертность в будущем. Особые опасения вызывают дети и состояние их здоровья, родившихся при сроке гестации менее 32 недель, то есть с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Глубоконедоношенные дети чаще имеют хроническую патологию, задержки психомоторного развития, нарушения органов чувств, и, как следствие, задержки темпов доречевого и речевого развития [1, 2]. Частота нервно-психических нарушений является одним из основных критериев оценки отдаленных последствий у недоношенных детей. В научной литературе широко освещена соматическая патология у данной категории детей, однако недостаточно уделено внимание нервно-психическому развитию, особенностям становления зрительной, слуховой и моторной функции у детей, рожденных глубоко недоношенными. В частности, отсутствуют данные о нервно-психическом развитии глубоконедоношенных детей раннего возраста, родившихся от первой беременности у женщин в возрасте 20-27 лет, которые состояли в юридическом браке, считали себя практически здоровыми, проживали в Северо-Западном регионе Калининградской области в удовлетворительных условиях.

Цель работы явилось изучение нервно-психического развития детей раннего возраста (до трех лет жизни), рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела от первой беременности у женщин в возрасте 20-27 лет, которые состояли в юридическом браке, считали себя практически здоровыми, проживали в Северо-Западном регионе Калининградской области в удовлетворительных условиях.

## Методика

В исследовании приняло участие 120 недоношенных детей, рожденных в Калининградской области от первобеременных женщин, без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. 30 детей с экстремально-низкой массой тела и 30 детей с очень низкой массой тела составили 1-ю и 2-ю основные группы наблюдения, 30 детей, рожденных на сроке гестации 32-34 нед. и 30 детей, рожденных на сроке 35-37 нед. составили первую и вторую группы сравнения. Нервно-психическое развитие детей осуществлялось с помощью шкалы CAT/CLAMS в пересчете на скорректированный возраст. Исследование проходило на базе ГАУ КО «Региональный перинатальный центр» (кабинет катамнестического наблюдения за детьми с врожденной перинатальной патологией). Статистическая обработка материала осуществлялась на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel и использованием параметрического критерия Стьюдента. Значимости различий относительных величин (%) определяли с помощью углового преобразования Фишера. Пороговой величиной статистической достоверности цифровых данных являлся уровень  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Доказано, что среди детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, из года в год встречалась задержка психомоторного, познавательного и речевого развития ( $p < 0,05$ ), также их сочетания ( $p < 0,05$ ). По мере роста детей было отмечено, что количество детей с задержкой психомоторного развития снижалось с 80,0% до 40,0% (рис.). В то время как количество детей с задержкой познавательной деятельности возрастало с 40,0% до 83,3%, сохранялась тенденция к росту количества детей с задержкой речевого развития (с 53,3% до 86,7%), что нарушало психологическую, социальную и личностную адаптацию ребенка. При этом по мере роста пациентов уменьшалось количество детей, имеющих сочетанные формы нарушения психомоторного развития, составляя к трем годам 23,3%. В группе детей, рожденных с очень низкой массой тела происходил также рост количества детей с отклонениями познавательной деятельности (с 40,0% до 73,3%) и речевыми нарушениями (с 46,7% до 80,0%), снижалось количество детей имевших сочетанные формы (с 46,7% до 26,6%). У детей с ЭНМТ при рождении частота встречаемости отклонений в психомоторном развитии оказалось на 10,0% больше, чем у детей с ОНМТ при рождении. Отмечено, что количество детей с задержкой психомоторного развития снижалось с 80,0% до 40,0% и с 53,3% до 33,3%.

В то время как к трем годам детей в 1-й группе сравнения с задержкой психомоторного развития не зафиксировано, только у 6,7% выявлялись нарушения познавательной деятельности и у 23,3% задержка речевого развития. У детей 2-й группы сравнения нарушения речи, познавательной деятельности и психомоторного развития отсутствовали. Сочетанные формы нарушения психомоторного развития по мере роста пациентов диагностировались реже и имели тенденцию к снижению.

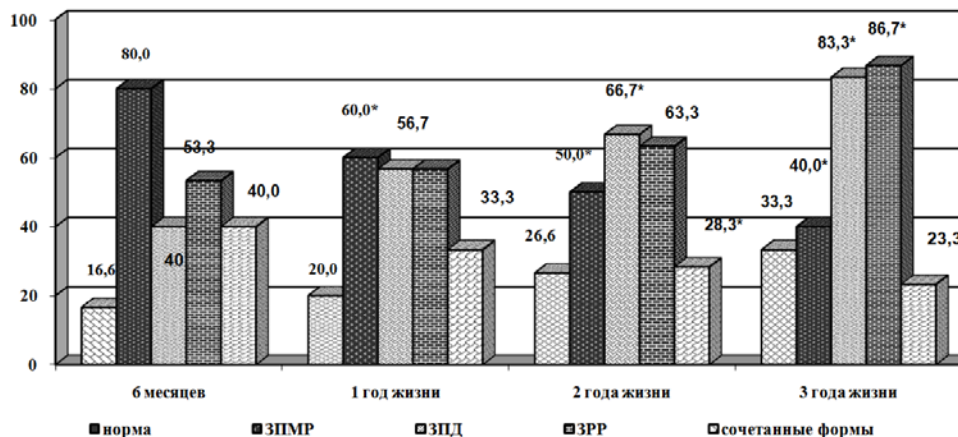


Рис. Исходы нервно-психического развития у детей с экстремально низкой массой тела

Было выявлено, что наиболее частое нарушение моторной функции к 3 летнему возрасту отмечалось у 43,3% детей 1-й основной группы, что достоверно реже, чем у детей 2-й основной группы (16,7%,  $p < 0,05$ ). К этому возрасту у 73,3% детей 1-й и у 40,0% детей 2-й основной группы отсутствовала фразовая речь. В то время как у 86,7% детей 1-ой группы сравнения и у 100,0% детей 2-й группы сравнения отсутствовала задержка фразовой речи.

Дети с ЭНМТ и ОНМТ, имевшие нарушения к концу первого полугодия жизни встречались чаще и составляли 93,3% и 66,7%, что на 66,7% чаще, чем в группе сравнения (26,7% и 0%,  $p < 0,05$ ). У детей, состоящие на учете у невролога (100,0%; 83,3% и 33,3%; 0%) на протяжении всего периода отмечалось истощение голосовых реакций (86,7%; 66,7% и 23,3%, 0%) и отставание в развитии речевых (53,3%; 40,0% и 3,3%; 0%), моторных (93,3% 66,7% и 0%, 0%) функций. Особенно четко это прослеживалось у детей, родившихся с ЭНМТ, чем у детей, рожденных с ОНМТ.

Анализ неврологического статуса с изучением зрительных, слуховых и ориентировочных реакций в периоде новорожденности показал, что нарушения в периоде новорожденности чаще фиксировались у детей, рожденных с ЭНМТ (66,7% и 56,7%), несколько реже в группе детей с ОНМТ (40,0% и 36,6%) и еще реже в группе сравнения (23,3%, 13,3% и 0%, 0% соответственно,  $p < 0,05$ ). Отмечалось снижение эмоциональных функции у 46,7%; у 33,3% детей из основной группы наблюдения и у 10,0% и 0% соответственно детей из группы сравнения ( $p < 0,05$ ), что было выявлено в процессе динамического наблюдения за детьми на протяжении 2-го года жизни. Достоверно чаще у детей 1-й и 2-й основной групп наблюдения отмечалось появление комплекса оживления после 6 месячного возраста (40,0% и 20,0%,  $p < 0,05$ ), что достоверно чаще, чем у детей группы сравнения (6,7% и 0%,  $p < 0,05$ ). Негативные реакции на окружающее в возрасте до 6 месяцев в форме пониженного настроения выявлялось у половины детей основной группы наблюдения. Это важно учитывать при планировании реабилитационного процесса с этим контингентом детей. Чаще задержка навыков самостоятельной ходьбы сохранялась к трем годам у 26,7% детей 1-й основной группы наблюдения и у 16,7% 2-й группы сравнения. Это была категория детей, состоявшая на диспансерном учете у невролога и имевшая патологию центральной нервной системы.

Для осуществления в полной мере комплекса развивающих, оздоровительных и реабилитационных мероприятий необходима правильная и своевременная диагностика нервно-психического развития ребенка, которая позволяет подойти к раннему выявлению отклонений в здоровье детей. Большинство детей, родившихся после 31 нед. беременности к трем годам догоняют по нервно-психическому развитию малышей, родившихся в срок и только 11,7% детей имели различные речевые нарушения и нуждались в помощи логопеда (23,3% детей, рожденных при сроке гестации 29-31 нед.). В то время как дети, рожденные с ЭНМТ к возрасту 3 лет не преодолевают речевые нарушения, а наоборот у них возникали более сложные дефекты речевого развития, которые требовали не только логопедического вмешательства, но и дефектологической помощи. Обращало на себя внимание, что более 60,0% детей в возрасте до 30 месяцев пользуются

речью, понятной только им, прибегают преимущественно к жестам, имитируют, используя соответствующую возрастную мимику.

## Заключение

Дети, рожденные глубоконедоношенными, достоверно чаще имеют нарушения нервно-психического, моторного и речевого развития, особенно, родившиеся при сроке гестации до 29 недель. Они нуждаются в ранней коррекции и постоянном сопровождении не только педиатра, невролога, ортопеда, кардиолога, окулиста, сурдолога, но и логопеда-дефектолога, так как у них высок риск формирования дизартрии, как бульбарного, так и постбульбарного характера, общего недоразвития речи, фонетико-фонематических нарушений. Для проведения своевременной коррекции и ранней диагностики слуховых нарушений необходимо применение метода коротколатентных слуховых вызванных потенциалов еще на этапе родильного дома и отделений патологии новорожденных и недоношенных детей. Детям с резидуально-органическими поражениями центральной нервной системы, так как они являются группой высокого риска по нарушению слуха, зрения, речи, умственного развития, моторно-двигательной и эмоционально-волевой сферы, необходимо в более ранние сроки проводить не только медикаментозную базисную терапию, но и педагогическую, психологическую, логопедическую, дефектологическую помощь.

## Литература (references)

1. Кешишян Е.С. Психомоторное развитие как критерий неврологического здоровья недоношенного ребенка // Лечащий Врач. – 2004. – №5. – С. 21-27. [Keshishyan E.S. *Lechashchiy vrach*. Journal of the attending physician. – 2004. – N5. – P. 21-27. (in Russian)]
2. Сахарова Е.С., Кешишян Е.С. Принципы оказания помощи недоношенным детям в постнеонатальном периоде. Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – №59(1). – С. 40-45. [Sakharova E.S., Keshishyan E.S. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. – 2014. – N59(1). – P. 40-45. (in Russian)]
3. Филькина О.М., Андреюк О.Г., Долотова Н.В., Воробьева Е.А. Особенности состояния здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на первом году жизни // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т.2, №3. – С. 18-21. [Filkina O.M., Andreyuk O.G., Dolotova N.V., Vorobyeva E.A. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. Children's medicine of the Northwest. – 2011. – V.2, N3. – P. 18-21. (in Russian)]
4. Рюмина И. И., Яковлева М.М. Особенности вскармливания недоношенных детей // Русский медицинский журнал. – 2011. – №3. – С. 146-149. [Ryumina I.I., Yakovleva M.M. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian medical journal. – 2011. – N3. – P. 146-149. (in Russian)]
5. Халецкая О.В., Соколова О.Г., Довиденко Р.Х. Современный подход к диагностике перинатальных гипоксических поражений нервной системы у детей первого года жизни // Современные технологии в медицине. – 2009. – №2. – С. 46-52. [Khaletskaya O.V., Sokolova O.G., Dovidenko R.Kh. *Sovremennye tekhnologii v medicine*. Modern technology in medicine. – 2009. – N2. – P. 46-52. (in Russian)]
6. Шалина Р.И., Выхристюк Ю.В., Кривоножко С.В. Перинатальные исходы у недоношенных детей с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т.3, №4. – С. 57-63. [Shalina R.I., Vykhristnyuk Yu.V., Krivonozhko S.V. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. – 2004. – N3. – P. 57-63. (in Russian)]
7. Aggett P.J., Agostini C., Axelsson I. Feeding preterm infants after hospital discharge. A Commentary by ESPGHAN Committee on nutrition // Journal of Pediatrics. – 2006. – V.42. – P. 596-603.
8. Doyle L., Andersen P. Adult Outcome of Extremely Preterm Infants // Pediatrics. – 2010. – N126. – P. 342-351.
9. Farooqi A. Growth in 10 to 12 Year Old Children Born at 23 to 25 Weeks' Gestation in the 1990s // A Swedish National Prospective Follow-up Study // Pediatrics. – 2006. – N118. – P. 1452-1465.

## Информация об авторах

Муц Екатерина Юрьевна – врач-педиатр, невролог кабинета катамнестического наблюдения за детьми с врожденной перинатальной патологией ГАУ КО «Региональный перинатальный центр» (г. Калининград). E-mail: doctorneo@mail.ru

Шестакова Вера Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: doctorneo@mail.ru

УДК 616.916.5

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАРВОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**  
**© Редненко А.В., Семёнов В.М., Дмитраченко Т.И., Семёнов Д.М., Сафонова Т.В.,**  
**Горидовец Т.М.**

*Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Республика Беларусь, 210009, Витебск, проспект Фрунзе, 27*

*Резюме*

**Цель.** Клинико-эпидемиологическая характеристика парвовирусной инфекции на современном этапе.

**Методика.** Обследовано 16 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом парвовирусная инфекция, 188 беременных женщин, 113 здоровых лиц мужского пола. Наличие специфических антител к парвовирусу В19 выявлялось методом иммуноферментного анализа, ДНК парвовируса В19 определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

**Результаты.** Доля серонегативных в отношении парвовирусной инфекции беременных женщин в Республике Беларусь достигает 75%. У 28,6% женщин с патологией беременности обнаруживаются специфические IgM. Серопозитивными в отношении парвовирусной инфекции являются 39,8% лиц мужского пола в возрасте от 18 до 27 лет. Имеется различие в частоте инфицированности в разных областях Республики Беларусь (от 32% в Могилевской области до 50% в Минской области). Парвовирусная инфекция проявляется острым началом заболевания, с кратковременным продромальным периодом у 87,5% пациентов, умеренной интоксикацией, с повышением температуры тела, как правило, не превышающей 38,5°C, появлением сыпи, локализуемой на лице, туловище и конечностях с наличием характерного симптома «пощечины» (75%), типичного сетчатого рисунка сыпи на периферии, напоминающего кружево (68,75%), умеренным лейкоцитозом.

**Заключение.** Частота инфицированности парвовирусной инфекцией молодых людей в возрасте от 18 до 27 лет, не превышающая 40-50%, высокий удельный вес серонегативных беременных женщин (75%), диагностические ошибки при постановке парвовирусной инфекции у детей указывают на необходимость внедрения лабораторных методов диагностики при скрининговом обследовании беременных женщин на внутриутробные инфекции, обследовании детей с инфекционной экзантемой.

*Ключевые слова:* парвовирусная инфекция, парвовирус В19, пятая болезнь, симптом пощечины

**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF PARVOVIRUS INFECTION**

**Rednenko A.V., Semenov V.M., Dmitrachenko T.I., Semenov D.M., Safonova T.V.,**  
**Goridovets T.M.**

*Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University, 27, Frunze Av., 210009, Vitebsk, Republic of Belarus*

*Abstract*

**Objective.** To study clinical and epidemiological characteristics of parvovirus infection at the present stage.

**Methods.** 16 patients with laboratory-confirmed diagnosis of parvovirus infection, 188 pregnant women, 113 healthy males were examined. The presence of specific antibodies to parvovirus B19 was determined by enzyme-linked immunosorbent assay, DNA of parvovirus B19 was determined by real-time polymerase chain reaction.

**Results.** The proportion of pregnant women seronegative in relation to the parvovirus infection in the Republic of Belarus reaches 75%. Specific IgM are detected in 28.6% of women with pregnancy pathology. Seropositive for parvovirus infection are 39.8% of males aged 18 to 27 years. There is a difference in the frequency of infection in different regions of the Republic of Belarus (from 32% in the Mogilev region to 50% in the Minsk region). Parvovirus infection manifests itself as an acute onset of the disease, with a short prodromal period in 87.5% of patients, moderate intoxication and fever, usually not exceeding 38.5°C, the appearance of a rash, with localization on the face, trunk and extremities with a

characteristic «slap» symptom (75%), a typical mesh pattern of the rash on the periphery, resembling lace (68.75%), moderate leukocytosis.

**Conclusion.** The frequency of infection of young people aged 18 to 27 years with the parovirus infection, not exceeding 40-50%, high proportion of seronegative pregnant women (75%), diagnostic errors of parovirus infection detection in children lead to the need for laboratory diagnostic methods for screening pregnant women during intrauterine infection examination and children with infectious exanthema.

*Keywords:* parvovirus infection, parvovirus B19, fifth disease, «slap» symptom

## Введение

Парвовирус В19 широко распространен в человеческой популяции. Согласно опубликованным данным, серопозитивными в большинстве регионов мира являются 50-70% взрослых, лица старше 40 лет имеют специфические антитела более чем в 70-80% [2]. При этом имеются возрастные и региональные эпидемиологические различия. Серопозитивными в отношении парвовирусной инфекции в разных регионах являются от 0 до 20% детей в возрасте до 5 лет, от 8 до 40% детей в возрасте 5-18 лет и от 10 до 80% лиц старше 20 лет [2, 7]. Исследования, проведенные в Беларуси в 2011 г/ показали, что антитела к парвовирусу В19 имели 51,2% лиц в возрасте от 0 до 68 лет. Специфические IgG были обнаружены только у 8,8% детей в возрасте от 0 до 2-х лет, в 11,8% случаев среди детей 3-4-х, что ниже аналогичных показателей в европейском регионе (Германия, Англия), где около 20% детей в возрасте до 5 лет имели специфические антитела [4].

Наиболее распространенным в мире является первый генотип, обнаружение каждого генотипа и его вариантов отличается в зависимости от географического региона, популяции и исследуемого материала. В Европейском регионе в последние годы генотип 1 продолжает доминировать (61,64%) в большинстве стран, реже обнаруживается генотип 2 (36,73%), генотип 3 является наименее распространенным (1,62%) [7, 9]. Для Республики Беларусь и России характерна циркуляция сходных штаммов, также принадлежащих к генотипу 1a (субтипам 1a1 и 1a2) [5].

Заражение парвовирусной инфекцией происходит преимущественно воздушно-капельным путем. Считается, что к инфекции восприимчивы 60% детей и 30% взрослых. В семейных очагах, а также при возникновении вспышек парвовирусной инфекции в школах и детских садах инфицируются около 50% детей. При контакте с больными детьми во время вспышек парвовирусной инфекции заражаются около 20-30% персонала школ и детских садов [10].

Парвовирусная инфекция представляет серьезную опасность для беременных, т.к. возможна трансплацентарная передача инфекции у первично неиммунных женщин в случае сероконверсии. Ежегодно сероконверсия наблюдается у женщин от 1,5% в межэпидемический период до 10-15% во время эпидемических подъемов. Инфицирование происходит с частотой 1 случай на 400 беременностей, при этом у 50% женщин парвовирусная инфекция протекает бессимптомно [2]. Частота передачи инфекции от матери к плоду по различным данным достигает 25-50%, гибель плода при инфицировании РВ19V составляет от 1,7% до 12,5% [8].

Парвовирус В19 является причиной широкого спектра клинических проявлений, которые имеют существенные различия в зависимости от возраста, гематологического и иммунологического статуса хозяина. У иммунокомпетентных лиц основными клиническими вариантами парвовирусной инфекции, вызванной РВ В19, являются инфекционная эритема, артропатия и транзиторный апластический криз [6]. У пациентов с ослабленным иммунитетом наиболее частым клиническим проявлением выступает аплазия эритроцитов. Инфицирование парвовирусом В19 беременных может привести к самопроизвольному аборту, неиммунной водянке плода, и его гибели [1]. Несмотря на то, что парвовирус В19 был открыт более 40 лет назад, для многих педиатров и врачей общей практики заболевание остается относительно новым, лабораторное исследование для выявления инфекции малодоступно, что приводит к диагностическим ошибкам и способствует распространению заболевания среди восприимчивых лиц, создает риск внутриутробного инфицирования.

Цель исследования – клинико-эпидемиологическая характеристика парвовирусной инфекции на современном этапе.

## Методика

Проведен анализ течения заболевания у 16 пациентов в возрасте от 1 до 20 лет с лабораторно подтвержденным диагнозом парвовирусная инфекция, госпитализированных в УЗ «Витебская

областная клиническая инфекционная больница». Инфицированность парвовирусом В19 устанавливалась при обследовании 188 беременных женщин в возрасте от 18 до 44 лет, проживающих в г. Витебске и Витебском районе, 113 здоровых лиц мужского пола в возрасте от 18 до 27, проживающих в трех областях Республики Беларусь (Витебская, Минская, Могилевская области). Наличие специфических антител (IgG, IgM) к парвовирусу В19 определялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Human B19 IgG ELISA kit», «Human B19 IgM ELISA kit» (Bioassay Technology Laboratory, КНР), «Parvovirus B19 IgG ELISA», (DRG Instruments GmbH, Germany).

ДНК парвовируса В19 определялась с использованием тест-системы для качественного и количественного определения ДНК парвовируса В19 методом ПЦР в режиме реального времени, производство «СИВитал», Республика Беларусь.

## Результаты исследования и их обсуждение

Как показал проведенный анализ, сероположительными в отношении парвовирусной инфекции оказались 25% обследованных беременных женщин разного возраста. Имели место различия в инфицированности беременных разного возраста. Самой большой доля инфицированных была в группе лиц от 18 до 20 лет, специфические IgG были выявлены у 3 из 9 (33,3%) обследованных этой возрастной группы. Несколько меньше оказалась доля инфицированных в возрасте старше 36 лет (30%). Среди беременных в возрасте от 21 до 35 лет процент инфицированных колебался от 21,4% до 26,7% (рис. 1).

Таким образом, полученные нами результаты отличаются от аналогичных исследований, проведенных в других регионах. Так, антитела IgG к парвовирусу В19 в России имели 53,8-75,3% беременных [2]. Несколько ниже процент серопозитивных был установлен при обследовании беременных в Украине, где он составил 43,6% [3].

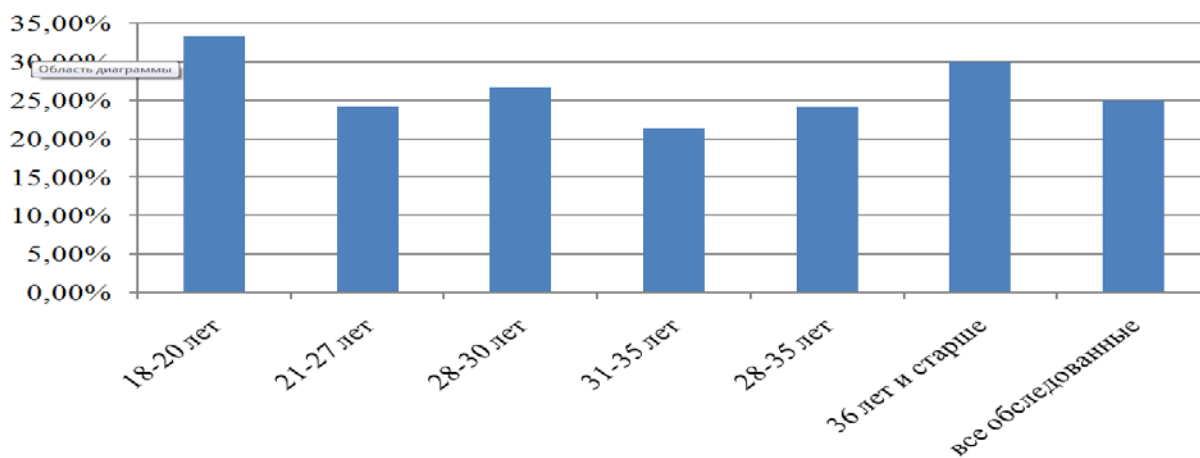


Рис. 1. Частота обнаружения антител IgG у беременных женщин разного возраста

Дополнительно проведен анализ серопозитивности среди 21 женщины с патологией беременности в возрасте от 18 до 38 лет, средний возраст 27,7. Обследование проводилось во второй половине беременности (25 до 40 нед.) Ни у одной из наблюдаемых женщин не была обнаружена ДНК парвовируса в образцах крови. Специфические антитела (IgG) в данной группе имела 1 женщина, одновременно у нее были обнаружены и IgM. Беременность протекала с угрозой преждевременных родов в сроке 24-25 недель и истмико-цервикальной недостаточностью. Беременность завершилась рождением в сроке 39 недель живого доношенного ребенка, массой 3130 г, ростом 50 см, с оценкой 8-9 баллов по шкале Апгар.

У 5 беременных женщин при исследовании были обнаружены антитела (IgM) к парвовирусу при отсутствии специфических иммуноглобулинов G. Среди патологии беременности в этой группе отмечались задержка развития плода, нарушение маточно-плацентарного и плодового кровотока, хроническая гипоксия плода, истмико-цервикальная недостаточность, угрожающие преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек. При этом у одной беременной была отмечена анемия легкой степени и ОРВИ в сроке 30-31 нед. Четыре беременности закончились срочными родами в сроках 37-40 недель с рождением детей с весом от



2690 до 3350 г, с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов, в 1 случае роды были преждевременными в 33 недели с рождением недоношенного ребенка массой 2035 г, ростом 45 см, 7-7 по шкале Апгар.

Таким образом, несмотря на то, что иммуноглобулины G среди женщин с патологией беременности обнаруживались в 4,8% случаев, что значительно ниже по сравнению с беременными в целом, однако специфические IgM, свидетельствующие о первичном инфицировании, были выявлены у 28,6% женщин этой группы, обследованных во второй половине беременности.

При обследовании 113 здоровых лиц мужского пола в возрасте от 18 до 27 лет (средний возраст 21 год, медиана 20 лет), проживающих в разных областях Республики Беларусь, специфические антитела (IgG) обнаружены у 45 из них (39,8%). Более частое обнаружение антител у лиц мужского пола по сравнению с беременными вероятно связано с тем, что в группу обследованных входили лица более молодого возраста, т.к. и в группе беременных частота серопозитивных лиц наиболее высокой была среди лиц младше 21 года. Более высокий процент серопозитивных лиц среди обследованных был обнаружен в Минской области (50%), удельный вес среди лиц, имеющих специфические антитела в Витебской и Могилевской областях, был значительно меньше (39,7% и 32% соответственно) (рис. 2).



Рис. 2. Частота обнаружения антител (IgG) к парвовирусу В19 среди лиц мужского пола в возрасте от 18 до 27 лет, проживающих в Витебской, Минской, Могилевской областях Республики Беларусь

Анализ течения заболевания у 16 пациентов с лабораторно подтвержденной парвовирусной инфекцией показал, что в 25% случаев заболевание носило семейный характер. Большинство случаев регистрировалось в весенне-летний период (12 случаев, 75%), 4 (25%) случая пришлось на осенне-зимний период.

Ни в одном случае пациенты не направлялись в стационар с диагнозом парвовирусная инфекция. Чаще всего поводом к госпитализации служили ОРВИ, аллергический дерматит (56,25%), реже причиной госпитализации являлись энтеровирусная инфекция (18,75%), краснуха (6,25%), скарлатина (6,25%), герпетическая инфекция (6,25%), вирусная кишечная инфекция (6,25%). При поступлении диагноз парвовирусная инфекция также ни в одном случае не выставлялся. Из 16 пациентов 14 (87,5%) были в возрасте от 1 до 8 лет, 12 (75%) оказались лицами мужского пола (табл.).

Наличие продромального синдрома наблюдалось у 14 из 16 пациентов (87,5%). Заболевание начиналось с появления слабости, умеренных катаральных явлений, повышения температуры тела, чаще до субфебрильных цифр. В 4 случаях лихорадка достигала фебрильных значений. У одного пациента имела место диарея, у двух наблюдалась рвота. Длительность повышения температуры составила от 1 до 14 дней, в среднем 3,65 дня. У двух пациентов (12,50%) температура тела оставалась нормальной. У 4 человек (25%) температура была субфебрильной, у 6 пациентов (37,50%) регистрировалась в диапазоне от 37,6 до 38,5°C и только у 4 (25%) превышала 38,6°C. Катаральные симптомы отмечались у 12 пациентов (75%), лимфаденопатия с преимущественным поражением подчелюстных и затылочных лимфоузлов у 8 (50%), из двух из них имелся налет на небных миндалинах. Экзантема имела место у 16 пациентов (100%) и появлялась в срок от 1 до 6 дней от начала заболевания, при этом у 13 пациентов (81,25%) сыпь появлялась в первые два дня болезни, у 5 пациентов (31,25%) сопровождалась зудом. В 12 случаях (75%) имело место двухэтапное появление сыпи с первичной локализацией на лице, чаще напоминающей характерный симптом «пощечин», и последующей миграцией на туловище и



конечности. Во всех случаях сыпь имела пятнисто-папулезный характер, у 11 пациентов (68,75%) в центральной части пятнисто-папулезной сыпи, располагающейся на туловище и конечностях, окраска кожи была более светлой, что придавало сыпи характерный сетчатый рисунок, напоминающий кружевные гирлянды. У 4 пациентов (25%) сыпь локализованная на лице, туловище и конечностях была мелкопятнистой, неяркой, отсутствовал характерный симптом пощечин и сетчатый рисунок. Экзантема сохранялась от 3 до 14 дней и исчезала бесследно, не оставляя пигментации и шелушения. В период госпитализации и разгара заболевания ни у кого из пациентов не было выявлено поражение суставов. У 5 пациентов (31,25%) была обнаружена гепатоспленомегалия. У 1 пациента (6,25%) заболевание осложнилось пневмонией.

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика парвовирусной инфекции (n=16)

Клинические симптомы и лабораторные показатели	Абсолютный показатель	Процент
мужской пол	12	75,00%
женский пол	4	25,00%
наличие продромального синдрома	14	87,50%
наличие лихорадки	14	87,50%
повышение температуры тела:		
до 37,5°C	4	25,00%
37,6-38,5°C	6	37,50%
выше 38,6°C	4	25,00%
катаральный синдром	12	75,00%
лимфаденопатия локализованная	8	50,00%
тонзиллит	4	25,00%
диарея	1	6,25%
рвота	2	12,50%
экзантема	16	100%
кожный зуд	5	31,25%
этапность высыпаний	12	75,00%
артропатия	0	0,00%
гепатоспленомегалия	5	31,25%
анемия	0	0,00%
лейкоцитоз	12	75,00%
лейкопения	1	6,25%
эозинофилия	2	12,50%

Ни у одного из наблюдаемых больных не было зарегистрировано снижение числа эритроцитов и уровня гемоглобина, что, вероятно, определялось отсутствием неблагоприятного гематологического фона. У 12 пациентов (75%) заболевание сопровождалось лейкоцитозом, не превышающим  $13 \times 10^9/\text{л}$ , в одном случае имела место лейкопения. Обращает на себя внимание факт обнаружения относительной эозинофилии (14 и 17%) у 2 пациентов из одной семьи, при этом общее число лейкоцитов в общем анализе крови не повышалось. Сыпь у этих детей появлялась в 1 день болезни при отсутствии продромального периода, на фоне нормальной температуры тела и имела типичный для парвовирусной инфекции характер, у одного ребенка сопровождалась зудом.

У всех пациентов парвовирусная инфекция лабораторно подтверждалась выявлением иммуноглобулинов и/или обнаружением ДНК парвовируса В19. IgM на 4-7 день заболевания были обнаружены у 14 из 16 пациентов (87,5%). ДНК парвовируса определялось во всех случаях постановки real-time ПЦР (8 пациентов). Уровень ДНК при этом составил от 363 до 47863 копий/мл.

Представляет интерес следующее наблюдение. Ребенок 8 лет, направлялся в стационар в первые сутки заболевания с диагнозом вирусная кишечная инфекция. Заболевание началось остро с повышения температуры до 38,6, появления многократной рвоты (более 10 раз) при отсутствии диареи, катаральные явления отсутствовали. Лихорадка сохранялась в течение 3 дней. На 2 день заболевания на лице, туловище и конечностях появилась мелкая пятнистая сыпь с бледным носогубным треугольником, отмечалась яркая гиперемия зева при отсутствии налета на

миндалинах. В мазках из зева были выявлены антигены стрептококка группы А при иммунохроматографическом исследовании, что послужило основанием для выставления диагноза скарлатина. Сыпь сохранялась в течение 5 дней и исчезла без шелушения и пигментации. На 4 день госпитализации в биохимическом анализе крови определялся высокий уровень антистрептолизина-О (600 Е/л). При этом в общем анализе крови имела место лейкопения со снижением лейкоцитов до  $3,8 \times 10^9$ /л, отсутствием снижения гемоглобина, повышения СОЭ. На 4 день болезни в крови была обнаружена ДНК парвовируса в количестве 47863 копий/мл, что позволило диагностировать парвовирусную инфекцию.

## Заключение

Высокий удельный вес серонегативных беременных женщин в Республике Беларусь (75%), выявление специфических IgM, у 28,6% женщин с патологией беременности, обследованных во второй ее половине, указывает на возможность инфицирования парвовирусной инфекцией и необходимость решения вопроса обязательного обследования беременных на парвовирусную инфекцию не только в начале, но и повторное обследование серонегативных в более поздние сроки беременности, а также разработку мероприятий, направленных на предупреждение внутриутробного инфицирования.

Серопозитивными в отношении парвовирусной инфекции являются 39,8% лиц мужского пола в возрасте от 18 до 27 лет. При этом имеется различие в частоте инфицированности в разных областях Республики Беларусь (от 32% в Могилевской области до 50% в Минской области). Парвовирусная инфекция в настоящее время в большинстве случаев проявляется острым началом заболевания, с кратковременным продромальным периодом у 87,5% пациентов, умеренной интоксикацией с повышением температуры, как правило, не превышающим  $38,5^\circ\text{C}$ , появлением сыпи, локализуемой на лице, туловище и конечностях с наличием характерного симптома «пощечин» (75%), типичного сетчатого рисунка сыпи на периферии, напоминающего кружево (68,75%), умеренным лейкоцитозом.

Несмотря на типичное течение, парвовирусная инфекция остается редко диагностируемым в широкой клинической практике заболеванием, что требует внедрения лабораторных методов исследования и дополнительного информирования врачей первичного звена.

## Литература (references)

1. Антипова А.Ю. Вирусы семейства Parvoviridae: Молекулярно-генетические аспекты. Репродукции и медицинская значимость // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т.7, №1. – С. 7-20. [Antipova A.YU. *Infekciya i immunitet*. Infection and immunity – 2017. – V.7, №1. – P. 7-20. (in Russian)]
2. Белан Ю.Б. Парвовирусная инфекция В19 // Лечащий врач. – 2014. – №11. – С. 50-54. [Belan YU.B. *Lechashchij vrach*. Attending doctor. – 2014. – №11. – P. 50-54. (in Russian)]
3. Бондаренко Н.П. Клинико-эпидемиологические аспекты В19 парвовирусной инфекции при беременности (клиническое исследование) // Здоровье женщины. – 2015. – №6 (102). – С. 89-93. [Bondarenko N.P. *Zdorov'e zhenshchiny*. Woman's health. – 2015. – №6(102). – P. 89-93. (in Russian)]
4. Ермолович М.А. Распространенность IgG-антител к парвовирусу В19 среди жителей Республики Беларусь // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – №2(75). – С. 27-32. [Ermolovich M.A. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. Epidemiology and vaccine prevention – 2014. – №2(75). – P. 27-32. (in Russian)]
5. Ермолович М.А. Динамика эпидемического процесса парвовирусной инфекции в Республике Беларусь (2005-2016) // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т.15, №4. – С. 414-418. [Ermolovich M.A. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Journal of Grodno State Medical University. – 2017. – V.15, №4. – P. 414-418. (in Russian)]
6. Семенов В.М. Инфекционные болезни. Руководство // под. Ред. В.М.Семенова. – М.: Мед. лит., 2014. – С. 425-427. [Semenov V.M. *Infekcionnye bolezni. Rukovodstvo / pod. Red. V.M.Semenova*. Infectious diseases. Guide / Ed. V.M. Semenov. – Moscow: Medical literature, 2014. – P. 425-427. (in Russian)]
7. Jain A. Genotypes of erythrovirus B19, their geographical distribution & circulation in cases with various clinical manifestations // Indian Journal of Medical Research. – 2018. – N147. – P. 239-247.
8. Ornoy A. Parvovirus B19 infection during pregnancy and risks to the fetus // Birth Defects Research. – 2017. – N15. – P. 311-323.

9. Servant-Delmas A. Advances in Human B19 Erythrovirus Biology // Journal of virology. – 2010. – N84. – P. 9658-9665.
10. van Rijckevorsel G.G. Increased seroprevalence of IgG-class antibodies against cytomegalovirus, parvovirus B19, and varicella-zoster virus in women working in child day care // BMC Public Health. – 2012. – N12. – P. 475.

### **Информация об авторах**

*Редненко Антон Викторович* – аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета. E-mail: rednenko@mail.ru

*Семёнов Валерий Михайлович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета. E-mail: vmsemenov@mail.ru

*Дмитраченко Татьяна Ивановна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета. E-mail: tid74@rambler.ru

*Семёнов Дмитрий Михайлович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета. E-mail: semenovdm@yandex.ru

*Сафонова Татьяна Владимировна* – ассистент кафедры акушерства и гинекологии Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета. E-mail: safonova-tatyana@rambler.ru

*Горидовец Татьяна Мефодьевна* – заведующая лабораторией ВИЧ/СПИД Витебского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья. E-mail: ocgeglav@vitebsk.by

УДК 616.248-053.2

**ОПЫТ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ КУРСОВ МОНТЕЛУКАСТА У ДЕТЕЙ ГРУППЫ РИСКА ПО ВОЗНИКНОВЕНИЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**  
© Тихонова Н.К.<sup>1</sup>, Литвиненко С.Н.<sup>2</sup>, Тихонов В.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

<sup>2</sup>Советская центральная городская больница Калининградской области, Россия, 238750, Калининградская обл., Советск, ул. 9 Января, 13

*Резюме*

**Цель.** Оценить эффективность курсов профилактического применения монтелукаста различной длительности у детей группы риска по возникновению бронхиальной астмы.

**Методика.** Исследование выполнено с участием 198 детей (106 мальчиков и 92 девочки), наблюдавшихся амбулаторно в течение 3-х лет, в возрасте от 2 до 5 лет, отнесенных в группу риска по возникновению БА по критериям API, без признаков гиперреактивности бронхов. Из них 72 ребенка получали традиционную терапию острой респираторной инфекции (ОРЗ) и бронхиальной обструкции (контрольная выборка), 126 детям, наряду с лечением ОРЗ, назначался монтелукаст в дозе 4 мг в сут. на ночь, курсами от 14 сут. до 24 мес. (основная группа). Длительность курса профилактического применения монтелукаста подбиралась индивидуально.

**Результаты.** Установлена эффективность назначения монтелукаста для профилактики возникновения БА у детей с положительным API. Выявлена зависимость длительности назначаемого курса профилактической терапии препарата от вида триггерного фактора.

**Заключение.** Проведенное исследование эффективности использования монтелукаста для профилактики возникновения бронхиальной астмы БА у детей группы риска показало его клиническую эффективность. Подбор длительности профилактического курса монтелукаста должен определяться характером триггерных факторов. Детям в возрасте 2-5 лет с положительным API, свистящие хрипы у которых обусловлены ОРЗ, рекомендован 14-дневный курс монтелукаста с первого сут. заболевания; детям с указаниями на триггерное действие холодного воздуха – 6-месячный курс терапии (с сентября по май); детям с признаками поливалентной сенсибилизации к бытовым, пищевым и пыльцевыми антигенам – непрерывное применение монтелукаста в течение 24 мес.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, профилактика, антилейкотриеновые препараты, монтелукаст

**EXPERIENCE OF PROPHYLACTIC APPLICATION OF PROLONGED MONTULUCAST COURSES IN CHILDREN AT RISK FOR THE OCCURRENCS OF ASTHMA**

Tikhonova N.K.<sup>1</sup>, Litvinenko S.N.<sup>2</sup>, Tikhonov V.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskaya St., 214019, Smolensk, Russia

<sup>2</sup>Sovetsk Central City Hospital Kaliningrad region, 13, January 9 St., 238750, Kaliningrad region, Sovetsk, Russia

*Abstract*

**Objective.** To study was to evaluate the effectiveness of the prophylactic courses of montelukast of varying duration in children at risk for the occurrence of bronchial asthma.

**Methods.** The study was carried out with the participation of 198 children (106 boys and 92 girls), observed on an outpatient basis for three years, aged 2 to 5 years, assigned to the risk group for the occurrence of AD according to API criteria, without signs of bronchial hyperreactivity. Of these, 72 children received traditional therapy for acute respiratory infection (ARI) and bronchial obstruction (control sample), 126 children, along with ARI treatment, were prescribed montelukast at a dose of 4 mg per day at night, courses from 14 days to 24 months (main group). The duration of the prophylactic use of montelukast was selected individually.

**Results.** The efficacy of Montelukast administration for the prevention of AD in children with a positive API has been established. The dependence of the duration of the course appointed by prophylactic drug therapy on the type of trigger factor.

**Conclusions.** A study of the effectiveness of using montelukast for the prevention of asthma in asthma in

children at risk showed its clinical effectiveness. The selection of the duration of the preventive course of montelukast should be determined by the nature of the trigger factors. Children aged 2-5 years with a positive API, wheezing who have wheezing due to acute respiratory infections, are recommended a 14-day course of montelukast from the first day of illness; children with indications of the trigger effect of cold air – a 6-month course of therapy (from September to May); children with signs of polyvalent sensitization to household, food and pollen antigens – continuous use of montelukast for 24 months.

*Keywords:* children, bronchial asthma, leukotriene blokes, montelukast

## Введение

Препараты антагонистов лейкотриеновых рецепторов эффективны, безопасны и одобрены в нашей стране для использования у детей при аллергических заболеваниях, в патогенезе которых играют роль клеточные медиаторы воспаления – лейкотриены (LT): бронхиальная астма, аллергический ринит [1, 6, 8]. Клиническая эффективность использования этих препаратов показана при хронической крапивнице [11], эозинофильном гастроэнтерите [10], весеннем кератоконъюнкте, RSV-бронхиолитах [4, 8], кистозном фиброзе [13].

LT являются эндогенными метаболитами арахидоновой кислоты (АК), высвобождаемой в воспаленной ткани из фосфолипидного слоя мембран клеток под действием фосфолипазы А<sub>2</sub>. Лейкотриены проявляют свои биологические эффекты, воздействуя на специфические лейкотриеновые рецепторы, присутствующие на клеточных мембранах. Реализация эффектов LT проявляется через 5-10 мин. с момента их образования, сохраняется на протяжении ранней и позсут. фазы воспаления и в 100-1000 раз превышает аналогичное действие гистамина [12].

Антилейкотриеновые препараты по механизму действия делятся на 2 группы: антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛРП) и ингибиторы биосинтеза лейкотриенов. Единственным доступным на мировом рынке препаратом из ингибиторов синтеза лейкотриенов (ингибирование 5-ЛО фермента) является Зилеутон (Зифло), который не зарегистрирован к применению в нашей стране. На мировых рынках утверждены три антилейкотриеновых препарата антагонистов CysLT<sub>1</sub> рецепторов: пранлукаст, зафирлукаст и монтелукаст. В РФ зарегистрированы – зафирлукаст и монтелукаст [2]. В детской практике наибольшее применение нашел монтелукаст.

Клиническая эффективность монтелукаста обусловлена его высоким сродством к лейкотриеновым рецепторам, в два раза превышающим сродство естественных лейкотриенов. Одобренная инструкция по его применению имеет указания использование препарата для профилактики бронхиальной астмы и не содержит конкретных указаний по длительности курсов терапии. Анализ опубликованных данных о применении монтелукаста у детей подтвердил эффективность и безопасность применения препарата у детей с различными вариантами течения БА при соблюдении суточных возрастных дозировок препарата курсами от 1 сут. до 12 мес. [14].

В 2008 г. под эгидой ВОЗ Глобальным альянсом по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями (Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases, GARD) подчеркнута роль профилактики аллергических заболеваний. Практический опыт при этом показывает недостаточную эффективность широко используемых мероприятий по организации элиминационного быта и диет у детей с бронхиальной астмой и детей группы риска по ее возникновению, что делает актуальным поиск медкаментозных методов профилактики заболевания.

Цель исследования – оценить эффективность курсов профилактического применения монтелукаста различной длительности у детей группы риска по возникновению бронхиальной астмы (БА).

## Методика

Исследование выполнено с участием 198 детей (106 мальчиков и 92 девочки), наблюдавшихся амбулаторно в течение 3-х лет, в возрасте от 2 до 5 лет, отнесенных в группу риска по возникновению БА по критериям API, без признаков гиперреактивности бронхов. Из них 72 ребенка получали традиционную терапию острой респираторной инфекции (ОРЗ) и бронхиальной обструкции (контрольная выборка), 126 детям, наряду с лечением ОРЗ, назначался монтелукаст в дозе 4 мг в сут. на ночь, курсами от 14 сут. до 24 мес. (основная группа) [2].

Критерии включения детей в исследование: положительный индекс API [8], отрицательный тест на обратимость обструкции бронхов [1]. Критерии исключения: наличие аномалий развития верхних дыхательных путей, нежелательные явления на фоне лечения, обозначенные в инструкции по применению препарата, отказ от лечения. Оценивали длительность течения ОРЗ и частоту возникновения свистящих хрипов у детей. Критерий эффективности – отсутствие свистящих хрипов у ребенка на фоне ОРЗ. Подбор длительности курса терапии базировался на данных об эффективности и безопасности у детей различных по длительности терапии курсов монтелукаста [14].

Сравнение относительных величин осуществляли с помощью критерия Фишера [15]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Среднесуточная частота регистрации свистящих хрипов у детей исследуемых групп до начала исследования достоверно не отличалась и составила  $3,21 \pm 1,3$  и  $3,26 \pm 1,4$  случая в год, соответственно, ( $p > 0,05$ ).

Таблица 1. Краткий обзор исследований эффективности монтелукаста у детей с бронхиальной астмой (БА) различных возрастных групп (модификация данных Mandeep Walia et al., 2006)

Исследователь	Дизайн	Пациенты	Назначения	Критерии оценки	Выводы
Straub et al., 2005	RCT, DB	10-26 мес. (n=24) Ранняя БА	МТ (4 мг) vs плацебо	FeV <sub>0,5</sub> , FeNO, динамика симптомов	Достоверное улучшение по всем параметрам
Bisgaard et al., 2005	RCT, DB	2-5 лет (n=549). Интермиттирующая БА	МТ (4/5 мг) vs плацебо, 12 мес.	Эпизоды обострения БА	Снижение обострений БА
Van et al., 2005	RCT, DB	6-24 мес.	МТ (4 мг) vs плацебо 6 нед.	НЯ, частота приступов и приема В <sub>2</sub> -агонистов	Хорошая переносимость МТ на протяжении 6 нед.
Becker et al., 2004	RCT, DB Многоцентровое	6-14 лет (n=138) БА среднет. степени	МТ (5 мг) vs плацебо 8 нед.	% изменения FeV <sub>1</sub>	Достоверное улучшение (p=0,005)
Phipatanakul et al., 2003	RCT, DB	6-14 лет (n=138) Персистирующая БА	МТ vs плацебо 24 нед.	Дни без обострения (RFD)	МТ в комплексе с ИГКС увеличивал RFD
Strauch et al., 2003	RCT	6-14 лет (n=25) Стероидзависимая БА	МТ (5 мг) vs плацебо 4 нед.	ЕСР, Ео в мокроте, FeNO, QOL	МТ снижал ЕСР, улучшал QOL, другие показатели не изменялись
Stelmach et al., 2002	RCT, DB	(n=39) Легкая атопическая БА	МТ vs плацебо 6 нед.	Концентрация в плазме IL2R, IL-4, sICAM, ЕСР, FeV <sub>1</sub>	МТ достоверно снижал уровень маркеров воспаления
Phipatanakul et al., 2002	RCT, DB	6-14 лет (n=18) БА, индуцированная кошачим аллергеном	МТ vs плацебо 1 нед.	Респираторные симптомы, FeV <sub>1</sub> , акустическая ринометрия	МТ ослаблял респираторные симптомы
Knorr et al., 2001	RCT, DB Многоцентровое	2-5 лет (n=689) Персистирующая БА	МТ (4 мг) vs плацебо 12 нед.	Контроль симптомов БА, НЯ, QOL	Клиническая эффективность, хорошая переносимость
Bisgaard et al., 2000	RCT, DB	3-5 лет (n=13)	МТ (5 мг) vs плацебо 2 сут.	Индукция бронхоспазма холодным воздухом	Достоверное снижение бронхоспазма с МТ
Bisgaard et al., 1999	DB	6-15 лет (n=26)	МТ (5 мг)	FeNO vs плацебо, 2 нед.	Достоверное снижение FeNO
Knorr et al., 1998	RCT, DB Многоцентровое	6-14 лет (n=336) Хроническая БА	МТ (5 мг) vs плацебо 8 нед.	% изменения утренних значений FeV <sub>1</sub>	p<0,001 МТ vs плацебо

Примечание: RCT – рандомизированное контролируемое исследование; DB – двойное слепое; МТ – монтелукаст; FeNO – выдыхаемый оксид азота; QOL – качество жизни; ЕСР – эозинофильный катионный белок; Ео – эозинофилы, sICAM – межклеточная адгезия молекул, НЯ – нежелательные явления

В течение 1-го года наблюдения детям основной группы индивидуально подбирались длительность курса терапии монтелукастом, начиная с 14 сут., с дальнейшим увеличением продолжительности терапии до достижения ожидаемого эффекта. В результате анализа полученных в течение первого года наблюдения данных пациенты основной группы были разделены на три подгруппы, в зависимости от длительности эффективного курса терапии монтелукастом: в группе А дети получали монтелукаст 14 сут. с первого сут. заболевания ОРЗ (n=24), в группе В (n=26) – 6 мес. (сентябрь-май), в группе С (n=76) – непрерывный курс 24 мес.

Подбор длительности курса терапии базировался на опубликованных данных об эффективности и безопасности у детей различных по длительности терапии курсов монтелукаста (табл. 1).

В ходе исследования установлена зависимость длительности эффективного курса приема препарата от триггера свистящих хрипов (табл. 2), что послужило поводом индивидуализировать длительность курсов терапии антилейкотриеновым препаратом.

Таблица 2. Триггеры свистящих хрипов у детей группы риска по возникновению бронхиальной астмы (БА)

Название триггера	Группа сравнения, n=72, абс. (%)	Основная			Достоверность различий с группой сравнения, p
		Группа А, n=24, абс. (%)	Группа В, n=26, абс. (%)	Группа С, n=76, абс. (%)	
Холодное время года	16 (22,2)	3	26 (36,6)	10 (13,2)	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05
Пищевая аллергия и/или непереносимость	27 (37,5)	0	0	36 (47,4)	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,05
Физическая нагрузка	9 (12,5)	9 (37,5)	0	0 (0)	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> >0,05
Бытовая и/или пыльцевая сенсибилизация	38 (52,7)	0	0	53 (69,7)	p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,05
ОРВИ без других триггеров	16 (22,2)	20 (83,3)	0	0	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,05

Примечание: p<sub>1</sub> – достоверность различий показателей группы А и контроля; p<sub>2</sub> – достоверность различий показателей группы В и контроля; p<sub>3</sub> – достоверность различий показателей группы С и контроля.

В течение последующих 2-х лет велось динамичное наблюдение за детьми с контролем показателей общего анализа крови, охранительного режима, элиминационных мероприятий, стимуляции неспецифического иммунитета. Данные клинического анализа крови детей основной группы в динамике наблюдения не имели достоверных отклонений от нормативных значений (p>0,05).

Анализ заболеваемости и клинических особенностей ОРЗ у детей исследуемых групп показал, что включение в терапию детям основной группы монтелукаста снизило частоту возникновения свистящих хрипов на фоне ОРЗ в 10,7 раз, по сравнению с детьми, получавшими традиционную терапию (0,3±0,93 и 3,2±0,64 случая в год, соответственно, p<0,01). Установлено также достоверное снижение продолжительности течения ОРЗ у детей основной группы (18,3±1,3 и 9,4±0,36 сут., соответственно, p<0,05).

## Обсуждение результатов исследования

Зарубежными исследователями накоплен опыт применения монтелукаста курсами от 2 сут. до 12 мес. у детей с заболеваниями дыхательной системы аллергической природы, обобщенный Mandeep W., Sushil K.K., Rakesh L. (2006). Доказана эффективность и безопасность препарата при назначении курсами от 2 сут. до 12 мес. [5]. Исследование PREVIA было разработано для изучения роли монтелукаста в профилактике обострений астмы, обусловленных вирусной инфекцией, у детей в возрасте от 2 до 5 лет с анамнезом перемежающихся симптомов астмы. Исследование представляло собой 12-месячное многоцентровое двойное слепое исследование в параллельных группах пациентов с обострениями астмы, связанными с респираторными

инфекциями и минимальными симптомами между эпизодами. За 12 мес. терапии монтелукаст снизил частоту обострений астмы на 31,9% по сравнению с плацебо. Среднесуточная частота эпизодов обострения на пациента составила 1,60 эпизодов в год на монтелукасте по сравнению с 2,34 эпизодами на плацебо. Монтелукаст также откладывал среднее время до первого обострения примерно на 2 месяца ( $p=0,024$ ) и скорость курсов ингаляционного кортикостероида ( $p=0,027$ ) по сравнению с плацебо. Монтелукаст эффективно уменьшал обострения астмы у пациентов в возрасте от 2 до 5 лет с перемежающейся астмой в течение 12 мес. лечения и в целом хорошо переносился [9].

## Заключение

Проведенное исследование эффективности использования монтелукаста для профилактики возникновения бронхиальной астмы БА у детей группы риска показало его клиническую эффективность. Препарат не влиял на частоту возникновения ОРЗ у детей 2-5-летнего возраста, снижая при этом в 1,9 раза продолжительность заболевания ( $p<0,05$ ), в 10,7 раза – частоту регистрации свистящих хрипов ( $p<0,05$ ) и в 9,6 раза – частоту трансформации у ребенка предрасположенности в БА в возрасте 6-9 лет ( $p<0,05$ ).

Подбор длительности профилактического курса монтелукаста должен определяться характером триггерных факторов. Детям в возрасте 2-5 лет с положительным АРІ, свистящие хрипы у которых обусловлены ОРЗ, рекомендован 14-дневный курс монтелукаста с первого сут. заболевания; детям с указаниями на триггерное действие холодного воздуха – 6-месячный курс терапии (с сентября по май); детям с признаками поливалентной сенсибилизации к бытовым, пищевым и пыльцевым антигенам – непрерывное применение монтелукаста в течение 24 мес.

Удобная форма выпуска препарата, приятный вкус, однократный прием в сут., крайне редкое возникновение нежелательных явлений значительно повышают комплаентность назначаемой терапии.

Таким образом, изучение международного и приобретение собственного опыта применения монтелукаста у детей позволит существенно снизить риск возникновения БА и повысить эффективность ведения детей с БА.

## Литература (references)

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / под ред. Н.А. Геппе и др. – М.: Оригинал-макет, 2017. – 160 с. [*Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika»*. – pod red. N.A. Geppе i dr. – M.: Original-maket, 2017. – 160 p. (in Russian)]
2. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств». – М.: «ПЛС», – 2001. – 1160 с. [*Registr lekarstvennykh sredstv Rossii «Entsiklopediya lekarstv»*. – Moscow: “RLS”, 2001. – 1160 p. (in Russian)]
3. Bisgaard H., Groth S., Madsen F. Bronchial hyperreactivity to leukotriene D4 and histamine in exogenous asthma // *British Medical Journal (Clinical research ed.)*. – 1985. – V.290, N6480. – P. 1468-1471.
4. Bisgaard H. Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus. A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2003. – V.167, N4. – P. 379-383.
5. Bisgaard H. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2005, – V.171, N4. – P. 315-322.
6. Brandes J.L., Visser W.H., Farmer M.V. et al. Montelukast for migraine prophylaxis: a randomized, double-blind, placebocontrolled study // *The Indian Journal of Pediatrics*. – 2006, – V.73, N3. – P. 275-282.
7. Castro-Rodríguez J.A., Holberg C.J. et al. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2000. – V.162, N10. – P. 1403-1406.
8. Lambiase A., Bonini S., Rasi G. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in vernal keratoconjunctivitis associated with asthma // *Archives of Ophthalmology*. – 2003. – V.121, N5. – P. 615-620.
9. Mandeep W., Sushil K.K., Rakesh L. Montelukast in pediatric asthma management // *The Indian Journal of Pediatrics*. – 2006. – V.73, N4. – P. 275-282
10. Quack I., Sellin L., Buchner N.J. et al. Eosinophilic gastroenteritis in a young girl-long term remission under montelukast // *BMC Gastroenterology*. – 2005. – V.1, N4. – P. 18-24.



11. Sanada S., Tanaka T., Kameyoshi Y., Hide M. The effectiveness of montelukast for the treatment of anti-histamine-resistant chronic urticaria // Archives for Dermatological Research. – 2005. – V.297, N3. – P. 1348-1381.
12. Saraу H.M., Ames R.S., Chambers J. et al. Identification, molecular cloning, expression, and characterization of acysteinyl leukotriene receptor // Molecular Pharmacology. – 1999. – V.56, N3. – P. 657-663.
13. Stelmach I., Korzeniewska A., Smejda K. et al. Effect of montelukast on lung function and clinical symptoms in patients with cystic fibrosis // Annals of allergy, asthma, and immunology. – 2005. – V.95, N4. – P. 372-380.
14. Walia M., Lodha R., Kabra S.K. Montelukast in Pediatric Asthma Management // The Indian Journal of Pediatrics. – 2006. – V.73, N3. – P. 275-282.
15. F-критерий Фишера. <http://www.infamed.com/stat/s04.html>

### **Информация об авторах**

*Тихонова Наталья Константиновна* – доктор медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nktikhonova@mail.ru

*Литвиненко Сергей Николаевич* – заместитель главного врача по лечебной работе Советской центральной городской больницы Калининградской области. E-mail: litvinenko2671@mail.ru

*Тихонов Виктор Гергиевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nktikhonova@mail.ru