

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 18, №4*

2019





**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ  
2019, Т.18, №4**

**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 25.12.2019 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

- Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю., Переверзев В.А., Максимович Н.Е., Семененя И.Н. Влияние L-аргинина и блокатора синтеза монооксида азота L-NAME на спектр аминокислот плазмы крови крыс при субтотальной ишемии головного мозга 5
- Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Гистологические изменения нейронов теменной коры мозга крыс в динамике ступенчатой субтотальной церебральной ишемии 11
- Бонь Е.И., Федина Е.М., Заерко Н.В., Зиматкин С.М., Кот В.Н., Рабченя А.В. Отдаленные последствия антенатальной алкоголизации для нейронов коры мозга 17
- Федина Е.М., Заерко А.В., Зиматкин С.М. Тельца Кахаля в развивающихся гистаминергических нейронах мозга крысы 23
- Лямец Л.Л., Евсеев А.В., Козлова Е.К., Колпакова М.А. Способ вычисления мощности *t*-критерия в фармакологических исследованиях 28

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Головина О.С., Елисеева Е.В., Калинин П.П., Переломова О.В. Динамика когнитивных нарушений у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта 39
- Переверзев В.А., Сикорский А.В., Блашко А.С., Евсеев А.В., Никитина О.С., Разводовский Ю.Е., Вэлком М.О., Переверзева Е.В. К вопросу о новых источниках поступления эндогенной глюкозы в кровь при голодании 44
- Музалева Ю.А., Матвиенко Е.В., Телегина И.А., Разинькова Н.С., Жизневская И.И., Горбань Г.Э. Характеристика клинической картины заболеваний органов пищеварения у детей Курской области 52
- Иванов Д.О., Деревцов В.В. Оценка состояния вегетативной нервной системы у младенцев, рожденных с разными типами легкой степени тяжести замедления внутриутробного роста 60
- Раджабзода М.Э., Одинаев Ф.И., Файзуллоев Х.Т., Турсунов Р.А. Основные показатели липидного спектра у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих на различных горных высотах 67
- Пунина А.А., Пунина М.А., Шкитин В.А., Шувалов А.Д. Значение эссенциальной артериальной гипертензии как фактора риска развития острого нарушения мозгового кровообращения 74
- Ковалева О.А., Милагин В.А. Особенности центральной гемодинамики у молодых мужчин с изолированной систолической артериальной гипертензией 80
- Папичев Е.В., Королик О.Д., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В. Влияние уровня фетуина-А на костный обмен у больных ревматоидным артритом 89
- Соболев Ю.А., Беляева А.И. Пункционные вмешательства и их значение в диагностике и лечении узловых патологий щитовидной железы различного генеза 94
- Иванишкина Е.В., Диденко В.Н., Крикова А.В., Евсеев А.В., Зайцева В.М., Дмитриева Е.В., Андреева О.В., Волк С.В., Нанкевич И.Н., Удовикова О.И. Проблема алкоголизации населения как угроза национальной безопасности Российской Федерации 101

## CONTENTS

### MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

#### ORIGINAL ARTICLES

- Razvodovsky Y.E., Smirnov V.Y., Pereverzev V.A., Maksimovich N.Ye., Semenena I.N. Effect of L-arginine and L-name nitric oxide secretion blocator on the spectrum of free amino acids in blood plasma of rats undergoing subtotal cerebral ischemia 5
- Bon' E.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M. Histological changes of parietal cortex neurons in the dynamics of steady subtotal cerebral ischemia 11
- Bon' E.I., Fedina E.M., Zaerko N.V., Zimatkin S.M., Kot V.N., Rabchenya A.V. Remote consequences of antenatal alcoholization for the brain neurons 17
- Phedina K.M., Zaerko A.V., Zimatkin C.M. Cajal bodies in developing histaminergic neurons of rat brain 23
- Lyamec L.L., Evseev A.V., Kozlova E.K., Kolpakova M.A. Method for calculating the power of the *t*-test in medical and pharmacological studies 28

### CLINICAL MEDICINE

#### ORIGINAL ARTICLES

- Golovina O.S., Eliseeva E.V., Kalinskii P.P., Perelomova O.V. Dynamics of cognitive disturbances in patients in the early restorative period of ischemic stroke 39
- Pereverzev V.A., Sikorsky A.V., Blazhko A.S., Evseev A.V., Nikitina O.S., Razvodovsky Yu.E., Velkom M.O., Pereverzeva E.V. On the issue of new sources of endogenous glucose in blood during fasting 44
- Muzaleva Yu.A., Matvienko E.V., Telegina I.A., Razin'kova N.S., Zhiznevskaja I.I., Gorban' G.Je. Characteristic of clinical presentation of gastrointestinal tract diseases in children of Kursk region 52
- Ivanov D.O., Derevtsov V.V. Assessment of vegetative nervous system in infants born with various types of mild intrauterine growth and development retardation 60
- Rajabzoda M.E., Odinaev F.I., Fayzulloev H.T., Tursunov R.A. Main indicators of lipid spectrum in patients with ischemic heart disease residing at different mountain heights 67
- Punina A.A., Punina M.A., Shkitin V.A., Shuvalov A.D. Role of essential arterial hypertension as a risk factor for the development of acute cerebrovascular accident 74
- Kovaleva O.A., Milyagin V.A. Features of central hemodynamics in young men with isolated sistolic arterial hypertension 80
- Papichev E.V., Korolik O.D., Zavadovsky B.V., Seewordova L.E., Akhverdyan Y.R., Polyakova Y.V. Effects of fetuin-a on bone turnover in patients with rheumatoid arthritis 89
- Sobolev Yu.A., Belyaeva A.I. Puncture interventions and their importance in the diagnosis and treatment of nodular pathologies of the thyroid gland of various origins 94
- Ivanichkina E.V., Didenko V.N., Krikova A.V., Evseev A.V., Zaitseva V.M., Dmitrieva E.V., Andreeva O.V., Volk S.V., Nankevich I.N., Udovikova O.I. Alcoholism as a threat to the national security of the Russian Federation 101

- Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Карапетян Г.С., Арсеньев И.Г., Кесян О.Г., Шуйский А.А. Реверсивное эндопротезирование плечевого сустава в сложных клинических случаях  
111 Kesyan G.A., Urazgil'deev R.Z., Karapetyan G.S., Arsen'ev I.G., Kesyan O.G., Shuyskiy A.A. Reverse shoulder arthroplasty in complex clinical cases
- Голубев Г.Ш., Хади Р.А., Бахаа Айдя И.А., Евсеев О.А. Программная обработка и визуализация результатов самоанкетирования пациентов с патологией стоп  
121 Golubev G.S., Hadi R.A., Bahaa Ayyad Y.A., Evseev O.A. Software processing and visualization of the results of self-examination of patients with foot pathology
- Осипова Н.Н., Крикова А.В., Беспалова Л.И., Евстафьев В.В., Евсеев А.В., Дмитриева Е.В., Михеева А.В., Зайцева В.М. Социально-психологические аспекты склонности к аффективной патологии ВИЧ-инфицированных  
129 Osipova N.N., Krikova A.V., Bepalova L. I. , Evstafiev V.V., Evseev A.V., Dmitrieva E.V., Mikheeva A.V., Zaitseva V.M. Socio-psychological aspects of the tendency to affective pathology of hiv-infected
- Данилов А.И., Бекезин В.В., Пересецкая О.В., Плескачевская Т.А., Старкова А.Э. Случай инфекционного эндокардита у пациента подросткового возраста  
137 Danilov A.I., Bekezin V.V., Peresetsky O.V., Pleskachevsky T.A., Starkova A.E. Case of infective endocarditis in adolescent
- Каплунов К.О. Случай хронического вирусного микст-гепатита В+D+C с исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак  
142 Kaplunov K.O. Case of a chronic viral mixed hepatitis B+D+C with an outcome to cirrhosis and hepatocellular cancer
- Оморов Р.А., Айтикеев А.У., Алиев М.Ж., Токтосунув А.С. Минимально инвазивные методы в лечении желчнокаменной болезни у больных старшего возраста  
147 Omorov R.A., Aitikeev A.U., Aliyev M.Zh., Toktosunov A.S. Minimally invasive methods in the treatment of gallstone disease in older patients
- Каплунов К.О. Случай серонегативности по TORCH-инфекциям у взрослого больного с длительным субфебрилитетом  
151 Kaplunov K.O. Case of seronegativity for torch infections in a patient with long-term subfebrility
- Шестаков Н.В., Крикова А.В., Кonyшко Н.А., Евсеев А.В., Дмитриева Е.В., Зайцева В.М., Шестакова О.В., Маликова Д.М. Нормативно-правовые аспекты, регулирующие повышение рождаемости Российской Федерации  
155 Shestakov N.V., Krikova A.V., Konyshko N.A., Evseev A.V., Dmitrieva E.V., Zaitseva V.M., Shestakova O.V., Malikova D.M. Legal aspects concerning improvement of birthrates in the Russian Federation
- Вишневецкий О.А., Михалик Д.С., Жуков Г.В., Николаенкова Л.И., Вакал Т.Н., Симоненко В.В. Клинический случай эмпиемы плевры у больной при лечении рассеянного склероза  
163 Vishnevsky O.A., Mikhailik D.S., Zhukov G.V., Nikolaenкова L.I., Vakal T.N., Simonenko V.V. Clinical case of purulent pleural effusion in female patient receiving multiple sclerosis therapy
- Миронова Т.А., Шестакова В.Н., Мусетова Д.А., Боровкова В.Н. Особенности поражений гастродуоденальной зоны с учетом секреторной функции у детей в сочетании с лямблиозом без инфицирования Helicobacter Pylori  
169 Mironova T.A., Shestakova V.N., Musetova D.A., Borovkova V.N. Features of clinical picture and course of lesions of gastroduodenal zone in children in combination with giardiasis
- Свобода П.Н., Шестакова В.Н., Сосин Д.В., Боровкова В.Н. Динамика физического развития детей с общим недоразвитием речи за дошкольный период, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних  
174 Svoboda P.N., Shestakova V.N., Sosin D.V., Borovkova V.N. Features of physical development of preschool children with defects of speech development
- Боровкова В.Н., Свобода П.Н., Шестакова В.Н., Мусетова Д.А. Сравнительная характеристика физической работоспособности, жизненной емкости легких и жизненного индекса девочек подросткового возраста, воспитывающихся в замещающих семьях  
181 Borovkova V.N., Svoboda P.N., Shestakova V.N., Musetova D.A. Comparative characteristics of physical performance, vital capacity of lungs and vital index of adolescent girls brought up in substitute families
- ОБЗОРЫ* *REVIEWS*
- Данилов А.И., Данилова Е.М. Острый средний отит в педиатрической практике  
186 Danilov A.I., Danilova E.M. Acute otitis media in pediatric practice
- Авдеева Т.Г., Евсеев А.В., Усачев Р.К. Профилактические мероприятия у детей дошкольного возраста с соматическими заболеваниями в раннем послеоперационном периоде  
191 Avdeeva T.G., Evseev A.V., Usachev R.K. Preventive events in preschool children with somatic diseases in the early postoperative time
- Лебеденко А.А., Семерник О.Е., Аппоева А.А., Иванова Д.Н., Инкина Е.В. Морфометрические особенности сердца и сосудов у детей в различные возрастные периоды по данным СКТ- и МРТ- исследований  
199 Lebedenko A.A., Semernik O.E., Appoeva A.A., Ivanova D.N., Inkina E.V. Morphometric characteristics of the heart and vessels in children at different age periods according to the sct and mri research data
- ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ** **PHARMACEUTICAL SCIENCE**  
*ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ* *ORIGINAL ARTICLES*
- Олейникова Т.А., Пожидаева Д.Н., Ульянов В.О. Сравнительный анализ конкурентных преимуществ нестероидных противовоспалительных препаратов  
205 Olejnikova T.A., Pozhidaeva D.N., Ul'janov V.O. Comparative analysis of the non-steroidal anti-inflammatory drugs competitive advantages

- Ганзюк А.В., Овод А.И. Лекарственный ресурс, как основа фармакотерапии больных псориазом 213 Ganzjuk A.V., Ovod A.I. Drug resource as the basis of pharmacotherapy of patients with psoriasis
- ОБЗОРЫ* *REVIEWS*
- Егорова С.Н., Кондаков С.Э., Гордеев В.В., Белецкий С.О., Хаятов А.Р., Ихалайнен Е.С. Современные проблемы дозирования лекарственных средств для детей в Российской Федерации 220 Egorova S.N., Kondakov S.E., Gordeev V.V., Belezky S.O., Hayatov A.R., Ikhlaynen E.S. Recent problems of children pharmaceutical dosage formulation in Russian Federation
- Лосенкова С.О., Морозов В.Г., Лосенков П.В., Евсеев А.В., Гладкая Ю.В. Ассортимент лекарственных форм, применяемых в стоматологической практике 229 Losenkova S.O., Morozov V.G., Losenkov P.V., Evseev A.V., Gladkaya Y.V. Assortment of medication forms applied in stomatologic practice
- ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ** **HEALTH ORGANIZATION**
- Брынза Н.С., Княжева Н.Н., Решетникова Ю.С., Дедюкина Е.С., Курмангулов А.А., Гердт Р.С. Применение аудита для оценки качества стационарной медицинской помощи детям 238 Brynza N.S., Kniazheva N.N., Reshetnikova YU.S., Deyukina E.S., Kurmangulov A.A., Gerdt R.S. Use auditing to assess the quality of hospital care for children
- Клыков А.И., Фролова Н.А., Дехнич С.Н., Косарева Е.А. Паспорт медицинских организаций как основа модернизации первичного звена здравоохранения 245 Klykov A.I., Frolova N.A., Dekhnich S.N., Kosareva E.A. Passport of medical organizations as the basis for modernization of primary health care
- ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ** **HYSTORY OF MEDICINE**
- Колдман С.Д., Мицюк Н.А. Медицинская экспертиза в развитии акушерство-гинекологических знаний 250 Koldman S.D., Mitsyuk N.A. Medical examination in the development of obstetrics-gynecological knowledge

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.441.577.112

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

**ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА И БЛОКАТОРА СИНТЕЗА МОНООКСИДА АЗОТА L-NAME НА СПЕКТР АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫС ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**  
© Разводовский Ю.Е.<sup>1</sup>, Смирнов В.Ю.<sup>2</sup>, Переверзев В.А.<sup>3</sup>, Максимович Н.Е.<sup>2</sup>, Семененя И.Н.<sup>1</sup><sup>1</sup>Государственное предприятие «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси» Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Бульвар ленинского комсомола, 50<sup>2</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Горького, 80<sup>3</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83*Резюме*

**Цель.** Характеристика изменений пула свободных аминокислот и их метаболитов в плазме крови крыс при субтотальной ишемии головного мозга (СИГМ) на фоне введения L-аргинина и N-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME).

**Методика.** Эксперимент выполнен на 18 белых беспородных крысах-самках. СИГМ моделировали у 12 крыс путём перевязки обеих общих сонных артерий в течение одного часа. L-аргинин и L-NAME вводили 6 животным внутривенно в дозе 5 мг/кг непосредственно перед перевязкой сонных артерий. Содержание аминокислот и их дериватов в экстрактах плазмы крови определяли методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

**Результаты.** СИГМ индуцировала аминокислотный дисбаланс плазмы крови, проявлением которого явилось повышение уровней целого ряда соединений. Предварительное введение композиции L-аргинина и L-NAME предотвращает рост ряда компонентов аминокислотного фонда плазмы крови (в том числе аспартата, глицина, таурина, аланина и фенилаланина) при субтотальной ишемии головного мозга.

**Заключение.** Предварительное введение композиции L-аргинина и L-NAME снижает выраженность дисбаланса пула аминокислот и родственных соединений плазмы крови при СИГМ.

*Ключевые слова:* аминокислоты, плазма крови, субтотальная ишемия головного мозга, L-аргинин, L-NAME

**EFFECT OF L-ARGININE AND L-NAME NITRIC OXIDE SECRETIONBLOCATOR ON THE SPECTRUM OF FREE AMINO ACIDS IN BLOOD PLASMA OF RATS UNDERGOING SUBTOTAL CEREBRAL ISCHEMIA**Razvodovsky Y.E.<sup>1</sup>, Smirnov V.Y.<sup>2</sup>, Pereverzev V.A.<sup>3</sup>, Maksimovich N.Ye.<sup>2</sup>, Semeneniya I.N.<sup>1</sup><sup>1</sup>Institute biochemistry of biologically active substances, 50, Boulevard of Lenin's Komsomol, St., 230009, Grodno, Belarus<sup>2</sup>Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230023, Grodno, Belarus<sup>3</sup>Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Av., 220116, Minsk, 83, Belarus*Abstract*

**Objective.** To estimate the changes in the pool of free amino acids and their derivatives in plasma of rats undergoing subtotal cerebral ischemia (SCI) and treated with L-arginine and L-NAME.



**Methods.** The experiment was carried out on 18 rats: 12 animals were undergoing bilateral filament occlusion of carotid arteries; L-arginine and L-NAME were administrated to 6 of them. The analyses of free amino acids levels in the blood plasma extracts were carried out by reversed-phase HPLC.

**Results.** Subtotal cerebral ischemia induced imbalance in the pool of plasma amino acids. Concentrations of several amino acids were elevated after subtotal cerebral ischemia, including aspartate, glycin, taurine, alanine and phenylalanine. Administration of L-arginine and L-NAME partially prevented the imbalance of the amino acids pool, caused by SCI.

**Conclusions.** Preventive injection of L-arginine and L-NAME alleviate the imbalance in the pool of free amino acids of blood plasma caused by SCI.

*Keywords:* amino acids, blood plasma, subtotal cerebral ischemia, L-arginine, L-NAME

## Введение

Оксид азота является многофункциональным биологическим медиатором, играющим важную роль в поддержании гомеостаза, включая участие в передаче сигнала, контроле гемодинамики, регуляции клеточной пролиферации, процессах воспаления, свободнорадикального окисления [7]. Моделирование дефицита оксида азота с помощью блокатора его синтеза N-нитро-L-аргининметилового эфира (L-NAME) приводит к развитию артериальной гипертензии, гипертрофии кардиомиоцитов, увеличению коэффициента эндотелиальной дисфункции [8]. Имеющиеся в настоящее время данные о роли оксида азота при ишемии головного мозга достаточно противоречивы [2].

Предполагается, что генерация NO при ишемии мозга может иметь двойные последствия, приводя с одной стороны к увеличению мозгового кровотока, повышению антитромбогенных свойств крови [8, 9], а с другой стороны, к усилению повреждения мозга посредством стимуляции глутамат-чувствительных NMDA-рецепторов мозга и индукции глутаматной нейротоксичности [6].

Повреждающие эффекты NO при развитии патологического процесса в условиях ишемии мозга находятся в хрупком равновесии с NO-зависимыми механизмами многоуровневой, многокомпонентной защиты мозга от повреждения [2]. Различия в результатах исследований с использованием доноров и ингибиторов NO могут зависеть от концентраций NO, источника NO, стадии ишемического процесса, в которую используются препараты, а также других факторов [6]. В настоящее время обсуждается вопрос о неоднозначной роли оксида азота, образуемого при участии различных изоформ NOS в ишемическом повреждении головного мозга (ГМ) [9].

Использование неселективных ингибиторов NOS, в частности N-нитро и N-метильных аналогов L-аргинина в качестве возможных нейропротекторов при ишемическом повреждении дало противоречивые результаты. По данным одних авторов, однократное применение ингибитора NOS L-NAME вызывало защитный эффект на модели фокальной ишемии мозга у крыс, проявлявшийся в уменьшении зоны инфаркта [4]. По данным других - использование NG-nitro-L-arginine (50-100 мг/кг интраперитонеально) за 15 ч. до моделирования ишемии головного мозга у крыс оказывало нейропротекторный эффект, что дало основание автору предположить о ключевой роли NO в патогенезе ишемических инсультов [9].

Использование в эксперименте неселективного ингибитора NOS- L-NAME, обладающего необратимым ингибиторным действием в отношении обеих конституциональных изоформ NOS (нейрональной и эндотелиальной) снижало антигипоксическую резистентность экспериментальных крыс с субтотальной ишемией головного мозга, усиливая проагрегационные, провоспалительные и прооксидантные эффекты [2]. Учитывая, что введение селективного ингибитора нейрональной NOS 7-нитроиндазола такого эффекта не вызывало [6], отрицательный эффект L-NAME можно отнести к его ингибирующему эндотелиальную изоформу NOS действию. Противоречивость результатов предыдущих исследований обуславливает актуальность поиска факторов, способных оказывать влияние на реализацию эффектов NO.

Целью исследования явилась характеристика изменений пула аминокислот и их метаболитов в плазме крови крыс при субтотальной ишемии ГМ на фоне ведения композиции L-аргинина и L-NAME.

## Методика

Эксперименты выполнены на 18 белых беспородных крысах-самках (по 6 животных в каждой группе) массой 180-220 г. Крысам опытных групп моделировали субтотальную ишемию головного мозга (СИГМ) путём перевязки обеих сонных артерий в течение одного часа. Композицию L-аргинина и L-NAME вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг непосредственно перед перевязкой общих сонных артерий. Контрольную группу составили ложноперированные животные, получавшие эквивалентное количество изотонического раствора NaCl. Все оперативные манипуляции проводились в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (60 мг/кг). После декапитации животных отобранную в гепаринизированные пробирки кровь центрифугировали 15 мин. при 3000 g. К полученной плазме добавляли равный объем среды, содержащей 0,1M хлорную кислоту и 250 мкмоль/л δ-аминовалериановой кислоты в качестве внутреннего стандарта. После центрифугирования (15 мин. при 13000 g и +4°C) полученный супернатант немедленно отбирали.

Спектр определяемых соединений включал, помимо протеиногенных аминокислот, орнитин, цитруллин и ряд их производных (таурин, α-аминобутират и др.). Анализ проводился на хроматографе Agilent 1100 методом обращенно-фазной жидкостной хроматографии [1, 3, 5]. В работе использовались реактивы квалификации не ниже хч.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы R. В случае выполнения условий применимости применялся параметрический дисперсионный анализ с поправкой Тьюки на множественность сравнений (данные для этих переменных представлены в виде среднее ± стандартная ошибка среднего). В случае невыполнения этих условий применялся непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с поправкой Бенъямини-Хохберга на множественность сравнений (в таблицах для этих переменных приведены значения медианы и квартилей). Также использовался корреляционный и линейный дискриминантный анализ.

## Результаты исследования и их обсуждение

При субтотальной ишемии ГМ наблюдалось повышение уровней аспартата, аспарагина, глутамина, глицина, аланина, фенилаланина, гистидина, треонина, цитруллина, орнитина, аминокислот с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ), а также ряда производных аминокислот – таурина, α-аминоадипината, 3-метилгистидина, β-аланина (табл. 1). Таким образом, изменения касались в основном гликогенных аминокислот и носили однонаправленный (в сторону повышения концентраций) характер. Тем не менее, повышения соотношения гликогенных и кетогенных аминокислот не наблюдалось (табл. 2) вследствие более чем двукратного повышения уровня лейцина. Несмотря на рост уровней глицина и таурина (играющих, как известно, роль тормозных нейромедиаторов в ЦНС), соотношение сумм возбуждающих и тормозных соединений в плазме крови не изменялось. Анализ интегральных показателей аминокислотного фонда выявил повышение суммарного пула протеиногенных аминокислот, рост содержания как заменимых, так и незаменимых его компонентов, а также соотношения АРУЦ и ароматических аминокислот (ААК).

Введение композиции L-аргинина и L-NAME предотвращало ряд проявлений аминокислотного дисбаланса, индуцируемого субтотальной ишемией ГМ, в том числе повышение уровней аспартата, глутамина, гистидина, глицина, таурина, аланина, 3-метилгистидина и фенилаланина. В то же время уровни аспарагина, β-аланина, цитруллина и АРУЦ сохранялись выше нормы. Кроме этого, наблюдалось повышение концентраций серина, гомосерина, треонина, лизина и аргинина (табл. 1). Следствием этих изменений явилось повышение содержания кетогенных аминокислот и отношения заменимых / незаменимых аминокислот в плазме крови (табл. 2). Введение композиции не предотвращало рост суммарного пула протеиногенных АК (в том числе его гликогенных компонентов), а также соотношения АРУЦ и ААК.

Наиболее значимыми показателями в дискриминации групп являлись аргинин, 3-метилгистидин, α-аминоадипиновая кислота (F-искл >10) и, сравнительно менее значимыми, тирозин, метионин и триптофан (табл. 3). При этом наборе предикторов достигалась высокодостоверная дискриминация между группами (Лямбда Уилкса = 0,00326, F=27,51, p<10<sup>-9</sup>).

На рисунке представлено расположение групп на плоскости двух главных компонент. Видно, что наибольшие изменения происходят относительно 1-го корня дискриминантной функции, объясняющей более 78% общей дисперсии. Вдоль этой оси наблюдалась максимальная дискриминация групп «контроль» и «СИГМ + препараты» с одной стороны и группы СИГМ – с другой.

Таблица 1. Концентрация аминокислот и их производных в плазме крови крыс при субтотальной ишемии головного мозга на фоне введения композиции L-аргинина и L-NAME, мкмоль/л

Аминокислоты	Контроль	СИГМ	L-NAME + L-аргинина + СИГМ
Asp	20,8±2,56	45,8±7,15*	29,3±4,15
Glu	155±24,2	228±36,9	203±19,6
Asn	63,1±6,06	97,4±8,94*	91,9±7,85*
Ser	202±27,1	298±37,7	316±26,5*
aAAA	2,27±0,164	4,78±0,882*	5,4±0,463*
Gln	404±68,5	907±111*	573±33,8†
His	63,7±7,17	113±10,7*	96,2±9,79
HSer	11,5 (11,3/14,9)	11,9 (10,7/13,6)	19,6 (16,8/20,2)*†
3-MHis	10,1±1,27	26,1±3,1*	16,1±2,16†
Gly	243±33,7	450±80,1*	256±31
PEA	12±0,895	12,8±1,06	13,9±1,76
Thr	143 (120/166)	266 (211/297)*	640 (379/783)*†
1-MHis	6,1±1,05	6,28±1,24	3,72±0,144
Chr	60,7±7,87	125±14,5*	136±8,72*
Arg	86,9 (44,9/89,6)	24,2 (3,94/79,5)	298 (190/411)*†
Ans	8,09±1,81	15,5±4,47	8,34±0,823
βAla	5,61 (5,34/5,72)	7,84 (6,74/25,6)*	8,93 (7,99/9,17)*
Car	8,99±1,4	7,94±1,12	8,64±1,02
Ala	433±70,8	1070±190*	575±63,8†
Tau	280±25,8	468±58,1*	320±23†
GABA	7,57±1,06	6,05±0,283	14,8±4,49
Tyr	54,8±5,14	73,6±8,07	47,3±3,77†
αABA	12,4±2,13	13,3±1,79	13,1±1,04
Val	106±8,95	223±22,4*	276±42,3*
Met	31,1±4,3	47,9±4,39*	47,5±5,22
Trp	44,3 (40,2/51,2)	37,5 (33/42,2)	72 (67,6/81,1)†
Phe	50,8±4,08	95±10,9*	76,6±7,74
Ile	49,6±4,23	117±13,5*	137±22,8*
Leu	80,5±6,08	187±22,7*	213±38,6*
Orn	59,8 (47,8/85)	130 (108/148)*	132 (99,2/287)*
Lys	233±39,1	351±43,3	448±82,8*

Примечание (здесь и в табл. 2): \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контролем; † –  $p < 0,05$  при сравнении с СИГМ

Наибольший вклад в эту компоненту вносили концентрации 3-метилгистидина, аргинина, метионина и триптофана. Группа контроля и СИГМ + препараты дискриминировали только относительно 2-го корня, значение которого в наибольшей степени зависела от тирозина и α-аминоадипиновая кислота. Однако, различия вдоль этой оси имеют меньшую выраженность, т.к. второй корень дискриминантной функции объясняет менее 22% общей дисперсии.

Всё это может свидетельствовать о снижении выраженности дисбаланса пула аминокислот и родственных соединений, индуцированного СИГМ в плазме крови, при предварительном введении композиции L-аргинина и L-NAME.

Таблица 2. Интегральные показатели аминокислотного фонда плазмы крови крыс при субтотальной ишемии головного мозга на фоне введения композиции L-аргинина и L-NAME

Аминокислоты	Контроль	СИГМ	L-NAME + L-аргинина + СИГМ
ААК	152 (144/155)	215 (190/236)	203 (190/210)
АРУЦ	236±18,9	527±58*	625±104*
Заменяемые	1580±214	3170±464*	2090±161
Незаменяемые	803 (684/956)	1530 (1160/1600)*	1910 (1630/2320)*
Гликогенные	1940±243	3770±492*	3350±316*
Кетогенные	314±42,6	538±38,8	661±120*
Нейротрансмиттерные	706±78,3	1200±175*	823±72,5
Возбуждающие	176±25,9	274±42,4	232±23,7
Тормозные	530±56,8	924±135*	591±50†
АРУЦ/ААК	1,53±0,0882	2,57±0,153*	3,09±0,334*
Заменяемые/Незаменяемые	1,69 (1,65/1,93)	2,06 (1,81/2,12)	1,15 (1,04/1,31)*†
Гликогенные/Кетогенные	5,42 (4,98/5,93)	6,73 (5,23/7,61)	5,77 (4,96/6,27)
Возбуждающие/Тормозные	0,328±0,029	0,299±0,019	0,392±0,0141†
Суммарный пул протеиногенных АК	2380±257	4600±524*	4040±428*

Таблица 3. Результаты дискриминантного анализа. Анализ канонических дискриминантных функций

Аминокислоты	Лямбда Уилкса	Частная Лямбда Уилкса	F-искл.(2,10)	p	Толерантность
Arg	0,0121	0,271	13,47	0,00145	0,406
3-MHis	0,0313	0,104	43,03	0,0000122	0,216
αAAA	0,0115	0,284	12,58	0,00186	0,319
Tyr	0,00826	0,395	7,655	0,00963	0,252
Trp	0,00711	0,459	5,901	0,0203	0,415
Met	0,00858	0,380	8,157	0,00793	0,218

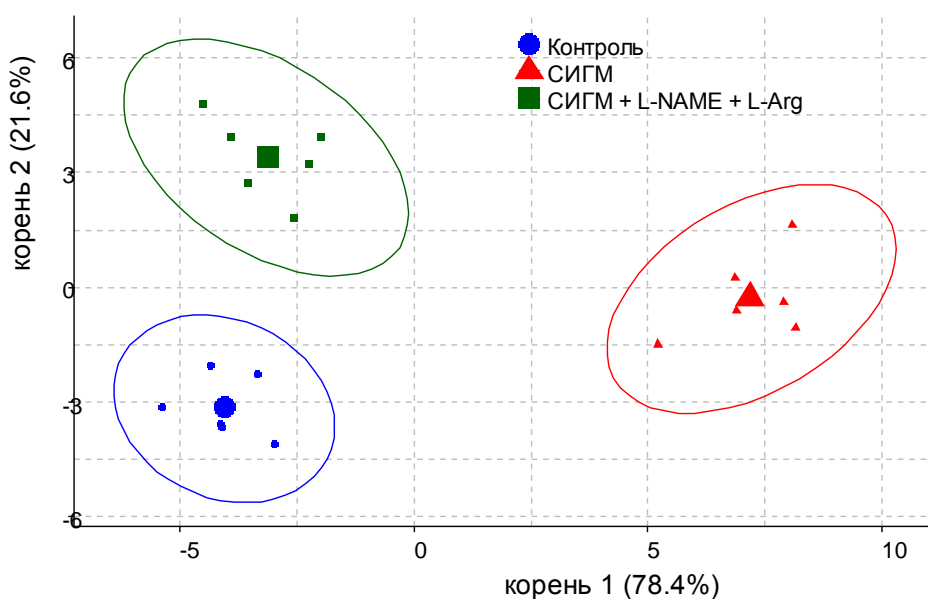


Рис. Расположение канонических значений дискриминантных функций на плоскости 2-х главных компонент

## Выводы

1. Субтотальная ишемия головного мозга крыс индуцирует выраженный аминокислотный дисбаланс плазмы крови, проявляющийся в повышении ряда гликогенных аминокислот, лейцина и таурина.
2. Предварительное введение композиции L-аргинина и L-NAME предотвращает рост ряда компонентов аминокислотного фонда плазмы крови (в том числе аспартата, глицина, таурина, аланина и фенилаланина) при субтотальной ишемии ГМ.
3. Предварительное введение композиции L-аргинина и L-NAME вызывает рост серина, треонина, лизина и аргинина и не предотвращает индуцированный СИГМ рост суммарного пула протеиногенных и гликогенных аминокислот, АРУЦ, а также соотношения АРУЦ и ААК.
4. Предварительное введение композиции L-аргинина и L-NAME снижает выраженность дисбаланса пула аминокислот и родственных соединений плазмы крови при СИГМ.

## Литература (references)

1. Барковский Е.В., Бокунь С.Б., Бородинский А.Н. и др. Современные проблемы биохимии. Методы исследований. – Минск: Высшая школа, 2013. – 491 с. [Barkovskiy E.V., Bokun S., Borodinskiy A.N., i dr. *Sovremennye problemy biochimii. Metody issledovaniya*. The contemporary problems of biochemistry. Methods of investigation. – Minsk: Highest school, 2013. – 491 p. (in Russian)]
2. Максимович Н.Е. Роль оксида азота в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений мозга. – Гродно, ГрГМУ. – 2004. – 180 с. [Maximovitz N.E. *Role oksida asota v patogeneze ischemitskich I reperfusionnykh povrezhdeniy mosga*. Role of nitric oxide in the ischemic and reperfusion demedged to the brain. – Grodno, GrGMU. – 2004. – 180 p. (in Russian)]
3. Смирнов В.Ю., Разводовский Ю.Е., Дорошенко Е.М., Островский С.Ю. Влияние композиции аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, триптофана и таурина на обмен аминокислот в экспериментальных моделях алкоголизма // Украинский биохимический журнал. – 2003. – Т.75, №4. – С. 101-107. [Smirnov V.Y., Razvodovsky Y.E., Doroshenko E.M., Ostrovsky S.Y. *Ukrainskiy biochimitzeskiy zurnal*. Ukrainian biochemical journal. – 2003. – V.75, N4. – P. 101-107. (in Russian)]
4. Kozniewska E., Roberts T.P., Tsuura M., N sup G-Nitro-L-Arginine delays the development of brain injury during focal ischemia in rats // *Stroke*. – 1995. – V.26(2). – P. 282-288.
5. Maksimovich N.Ye. Tolerance of hypoxic hypoxia in rats with cerebral ischemia treated by NO-synthase modulators // *Hypoxia medical*. – 2004. – V.1-2. – P. 20-23.
6. Moncada S., Palmer R., Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacological Review*. – 1991. – N43. – P. 109-142.
7. Razvodovsky Y.E., Troyan E.I., Doroshenko Ye.M. et al. Levels of Free Amino Acids and their Derivatives in the Brain Cortex of Rats During Unilateral Ischemia // *International Journal Neuroscience and Behavior*. – 2017. – V.1, N1. – P. 18-21
8. Salter M., Duffy C., Garthwaite J., Strijbos P.J. Substantial regional and hemispheric differences in brain nitric oxide synthase (NOS) inhibition following intracerebroventricular administration of N-nitro-L-arginine (L-NA) and its methyl ester (L-NAME) // *Neuropharmacology*. – 1995. – N34. – P. 639-649.
9. Trifiletti R. R. Neuroprotective effects of NG-nitro-L-arginine in focal stroke in the 7-day old rat // *European Journal of Pharmacology*. – 1992. – V.21. – P. 197-198.

## Информация об авторах

Разводовский Юрий Евгеньевич – заведующий отделом проблем регуляции метаболизма Института биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук, Беларусь. E-mail: razvodovsky@tut.by

Смирнов Виталий Юрьевич – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: vit\_sm@mail.ru

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

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

Семененя Игорь Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, директор Института биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук, Беларусь. E-mail: insemenenya@yandex.by

УДК 616.831.31-005.4.-092.913:618.33

14.03.03 Патологическая физиология

**ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ ТЕМЕННОЙ КОРЫ МОЗГА КРЫС В ДИНАМИКЕ СТУПЕНЧАТОЙ СУБТОТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ**

© Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М.

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

**Цель.** Цель работы – анализ изменений морфологических характеристик нейронов теменной коры крыс в различные периоды в динамике ступенчатой субтотальной экспериментальной церебральной ишемии.

**Методика.** Эксперименты выполнены на 42 самцах беспородных белых крыс. Ступенчатую субтотальную церебральную ишемию осуществляли следующим образом: сначала перевязывали одну общую сонную артерию, моделируя при этом частичную ишемию. Затем с интервалом 1 сут. (подгруппа 1), 3 сут. (подгруппа 2) или 7 сут. (подгруппа 3) перевязывали вторую общую сонную артерию.

**Результаты.** Проведено микроскопическое изучение размеров, формы, степени хроматофилии цитоплазмы и содержания рибонуклеопротеинов в пирамидных нейронах теменной коры головного мозга.

**Заключение.** Проведенные исследования показали зависимость тяжести повреждения головного мозга от интервала между прекращением кровотока по обеим сонным артериям. Адаптация лучше проходила при 7-суточном интервале между перевязками, в то время, как при перевязке с интервалом 1 сут. степень морфологических изменений была максимальной, что указывает на недостаточность ресурсов для реализации адаптационных механизмов.

*Ключевые слова:* ишемия, теменная кора, нейроны

**HISTOLOGICAL CHANGES OF PARIETAL CORTEX NEURONS IN THE DYNAMICS OF STEADY SUBTOTAL CEREBRAL ISCHEMIA**

Bon' E.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M.

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

**Objective.** The aim of the study is to analyze changes in the morphological characteristics of neurons of parietal cortex of rats at different periods in the dynamics of stepwise subtotal experimental cerebral ischemia.

**Methods.** The experiments were performed on 42 males of outbred white rats. Step subtotal cerebral ischemia was performed as follows: first, one common carotid artery was ligated, simulating partial ischemia. Then, with the intervals of 1 day (subgroup 1), 3 days (subgroup 2) or 7 days (subgroup 3), the second common carotid artery was ligated.

**Results.** A microscopic study of the size, shape, degree of chromatophilia of the cytoplasm and the content of ribonucleoproteins in pyramidal neurons of parietal cortex was carried out.

**Conclusion.** Studies have shown the dependence of the severity of brain damage on the interval between the cessation of blood flow in both carotid arteries. Adaptation was better with a 7-day interval between dressings, while in the ligation with an interval of 1 day, the degree of morphological changes was maximum, indicating a lack of resources for the implementation of adaptation mechanisms.

*Keywords:* ischemia, parietal cortex, neurons

## Введение

Церебральная ишемия представляет собой тяжелое нейродегенеративное состояние, которое, в зависимости от вовлеченной в патологический процесс области, приводит к нарушению реализации когнитивных и сенсомоторных функций головного мозга. Даже кратковременная ишемия ведет к глубоким повреждениям головного мозга. Ключевыми звеньями патогенеза церебральной ишемии являются: недостаток оксигенации нейронов, угнетение в мозге аэробного и активация анаэробного пути утилизации глюкозы, снижение энергообразования, нарушение транспорта потенциал-определяющих ионов, изменение кислотно-основного состояния, эксайтотоксичность, возникновение окислительного, в том числе, нитрозативного стресса, осуществляющегося при участии оксида азота, активация воспаления и апоптоза [4, 10, 11]. Эти процессы не могут быть моделированы *in vitro*, и большая часть исследований ишемических повреждений головного мозга проводится на животных.

В настоящее время для изучения механизмов развития повреждений головного мозга ишемического генеза используются различные подходы в моделировании ишемии головного мозга (ИГМ). Среди известных способов моделирования ИГМ выделяют полную (тотальную) ишемию, неполную (субтотальную) ишемию и некоторые другие [2].

Ранее проведенные исследования по изучению морфологических изменений нейронов теменной коры при односторонней субтотальной церебральной ИГМ выявили уменьшение размеров перикарионов нейронов и увеличение количества гиперхромных и гиперхромных сморщенных нейронов [4, 10]. Однако моделирование ИГМ путем одномоментной компрессии общих сонных артерий (ОСА) не позволяет изучить происходящие адаптационные процессы в динамике в связи с тяжестью повреждения ткани головного мозга и быстрой гибелью животных. С этой целью осуществлено моделирование субтотальной ИГМ путем «ступенчатой» компрессии ОСА, суть которой заключается в последовательной перевязке ОСА с различными интервалами.

Целью исследования явился анализ морфологических нарушений нейронов теменной коры головного мозга крыс при его ступенчатой субтотальной ишемии.

## Методика

Эксперименты выполнены на 42 самцах беспородных белых крыс массой  $240 \pm 20$  г с соблюдением требований Директивы Европейского Парламента и Совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей. Животных содержали в кондиционируемом помещении ( $22^\circ\text{C}$ ) при смешанном освещении на стандартном рационе вивария и свободном доступе к корму и воде не более 5-ти особей в клетке [5].

Использование крыс обусловлено сходством ангиоархитектоники и морфологии коры ГМ у крыс и человека [3]. В отличие от классической субтотальной ИГМ, моделируемой путём одномоментной перевязки обеих ОСА, ступенчатую субтотальную ИГМ осуществляли следующим образом: сначала перевязывали одну ОСА, моделируя при этом частичную ИГМ (опыт,  $n=36$ ). Затем с интервалом 1 сут. (подгруппа 1), 3 сут. (подгруппа 2) или 7 сут. (подгруппа 3) перевязывали вторую ОСА. В каждой из подгрупп было по 12 животных с забором материала через 1 ч. ( $n=6$ ) и 1 сут. ( $n=6$ ) после операции. Контрольную группу ( $n=6$ ) составили ложнопереоперированные крысы аналогичных пола и массы. После декапитации у крыс быстро извлекали ГМ, кусочки отдела ТК больших полушарий фиксировали в жидкости Карнуа. Серийные парафиновые срезы окрашивали 0,1% толуидиновым синим по методу Ниссля.

Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование и морфометрию проводили с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокмеры (LeicaDFC 320, Германия) и программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США). Локализацию ТК и гиппокампа в гистологических препаратах мозга крыс определяли с помощью стереотаксического атласа [15]. У каждого животного оценивали не менее 30 нейронов пятого слоя коры, что обеспечивало достаточный объем выборки для анализа. Площадь нейронов и форму их перикарионов оценивали по форм-фактору – степень округлости тел нейронов и фактору элонгации, степень вытянутости тел нейронов. Среди нейронов дифференцировали клетки по интенсивности окраски цитоплазмы (хроматофилии): нормохромные нейроны – умеренно окрашенные; гиперхромные нейроны – темные; гиперхромные сморщенные нейроны – очень

темные, с деформированными перикарионами; гипохромные нейроны – светло окрашенные; клетки-тени – почти прозрачные, а также гиперхромные сморщенные с перичеселлюлярным отеком. Подсчитывалось количество клеток каждого типа на 1 мм<sup>2</sup>.

Полученные данные анализировали методами непараметрической статистики (программа Statistica 10.0 для Windows, StatSoft, Inc., США). Результаты представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Оценку различий изучаемых показателей осуществляли по сравнению с контрольной группой, между подгруппами и в пределах подгруппы спустя 1 ч. и 1 сут. после перевязки ОСА. Достоверными считали различия при значениях  $p < 0,05$  (тест Краскелла-Уоллиса с поправкой Бонферони) [1].

## Результаты исследования и их обсуждение

Показатели морфометрии перикарионов нейронов. У крыс со ступенчатой субтотальной ИГМ отмечалось изменение показателей морфометрии, по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Таблица 1. Размеры и форма перикарионов нейронов теменной коры крыс со ступенчатой субтотальной ИГМ, Me (LQ; UQ)

Группы		Площадь, мкм <sup>2</sup>	Форм-фактор, ед.	Фактор элонгации, ед.	
Контроль	1 ч.	161(143;165)	0,9(0,8;0,9)	1,2(1,8;1,3)	
	1 сут.	101(85;120)	0,9(0,9;0,9)	1,2(1,15;1,3)	
ИГМ	1 пг	1 ч.	66(62;69)*	0,8(0,75;0,8)*	1,54(1,4;1,6)*
		1 сут.	57(54,5;62)*	0,7(0,6;0,7)*	1,6(1,5;1,7)*
	2 пг	1 ч.	69(65;71,5)*	0,7(0,7;0,75)*	1,4(1,4;1,4)*
		1 сут.	74(70;83,5)**	0,74(0,7;0,8)*	1,4(1,35;1,4)**
	3 пг	1 ч.	77(76;79)*	0,8(0,75;0,8)*	1,3(1,3;1,3)**
		1 сут.	88(77;89)	0,8(0,75;0,8)*	1,3(1,3;1,3)**#

Примечание: пг – подгруппа, ед. – единицы, \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой контроль, + –  $p < 0,05$  по сравнению с подгруппой 1, # –  $p < 0,05$  по сравнению с подгруппой 2

Площадь перикарионов нейронов. По сравнению со значениями показателей в контрольной группе, в теменной коре площадь нейронов в подгруппе 1 (интервал 1 сут.) уменьшилась на 55% ( $p < 0,05$ ) спустя один час после полной перевязки, на 60% – спустя одни сут. ( $p < 0,05$ ); в подгруппе 2 (интервал 3 сут.) – на 53% ( $p < 0,05$ ) и на 49% ( $p < 0,05$ ), а в подгруппе 3 (интервал 7 сут.) – на 48% ( $p < 0,05$ ) и на 39% ( $p < 0,05$ ), соответственно, рис. 1. При этом в подгруппе 1 площадь нейронов спустя один час уменьшилась, по сравнению с S в подгруппе 2, на 11% ( $p < 0,05$ ), а спустя 1 сут. – на 17% ( $p < 0,05$ ), по сравнению же с подгруппой 3 – на 25% ( $p < 0,05$ ) и на 26% ( $p < 0,05$ ), соответственно. При этом в подгруппе 2, по сравнению со значениями в подгруппе 3, S нейронов была меньше на 10% – спустя один час ( $p < 0,05$ ) и на 16% – спустя одни сут. ( $p < 0,05$ ).

Форм-фактор перикарионов нейронов. По сравнению со значениями в контрольной группе, форм-фактор нейронов в подгруппе 1 спустя один час после второй перевязки уменьшился на 11% ( $p < 0,05$ ), спустя одни сут. – на 22% ( $p < 0,05$ ), в подгруппе 2 – на 22% ( $p < 0,05$ ), а в подгруппе 3 – на 11% ( $p < 0,05$ ) спустя час и сут., соответственно.

Фактор элонгации перикарионов нейронов. По сравнению со значениями фактор элонгации нейронов контрольной группы, в подгруппе 1 спустя один час после перевязки увеличился на 20% ( $p < 0,05$ ), спустя одни сут. – на 25% ( $p < 0,05$ ), в подгруппе 2 – на 14% ( $p < 0,05$ ) и в подгруппе 3 – на 8% ( $p < 0,05$ ) в обоих временных промежутках.

Значимых изменений показателей морфометрии в пределах одной подгруппы спустя 1 ч. и 1 сут. после перевязки ОСА не выявлено. Наиболее выраженное изменение показателей морфометрии, по сравнению с контрольной группой, наблюдалось при перевязке ОСА с интервалом 1 сут. (подгруппа 1). Размеры и форм-фактор перикарионов нейронов существенно уменьшались ( $p < 0,05$ ), в то время как фактор элонгации – увеличивался.

Изменения хроматофилии цитоплазмы нейронов. В популяции нейронов коры на препаратах, окрашенных по методу Ниссля, проводили анализ типов клеток по степени хроматофилии цитоплазмы нейронов (интенсивности окраски). После перевязки обеих ОСА во всех подгруппах происходило снижение количества нормохромных нейронов и возрастала доля патологических форм (рис. 1, табл. 2).



По сравнению со значениями показателей в контрольной группе, количество нормохромных нейронов в подгруппе 1 (интервал между перевязками ОСА – 1 сут.) спустя один час после второй перевязки уменьшилось на 35% ( $p < 0,05$ ), спустя одни сут. – на 40% ( $p < 0,05$ ), в подгруппе 2 (интервал между перевязками ОСА – 3 сут.) – на 39% ( $p < 0,05$ ) и на 24% ( $p < 0,05$ ), в подгруппе 3 (интервал между перевязками ОСА – 7 сут.) – на 28% ( $p < 0,05$ ) и на 20% ( $p < 0,05$ ), соответственно.

При этом в подгруппе 1 количество нормохромных нейронов спустя один час было меньше, чем в подгруппе 2 на 6% ( $p < 0,05$ ), спустя сут. – на 21% ( $p < 0,05$ ), а по сравнению с подгруппой 3 – на 16% ( $p < 0,05$ ) и на 25% ( $p < 0,05$ ), соответственно. В подгруппе 2 их количество было меньше на 21% ( $p < 0,05$ ) спустя один час и на 6% – спустя одни сут. ( $p < 0,05$ ), по сравнению с подгруппой 3.

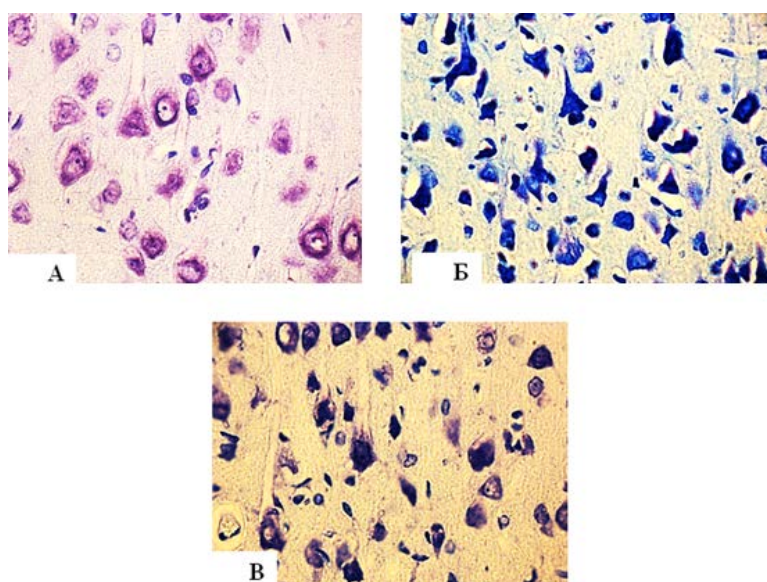


Рис. 1. Нейроны пятого слоя теменной коры. А – контроль, Б – промежуток 1, спустя 1 сут. после перевязки второй ОСА, В – промежуток 7, спустя 1 сут. после перевязки второй ОСА. Цифровая микрофотография. Окраска по Ниссли. Ув. объектива  $\times 40$ .

Таблица 2. Количество нейронов теменной коры крыс со ступенчатой субтотальной ИГМ с различной степенью хромотофилии цитоплазмы, Me (LQ; UQ) в 1 мм<sup>2</sup>

Группы		Нормохромные нейроны	Гиперхромные сморщенные нейроны	Клетки-тени	Нейроны с перичеселлюлярным отеком	
ИГМ	1	1 ч.	2007(2001,2007)	603(536;670)	353(303;404)	-
		1 сут.	2072,5(1938,2143)	804(670;938)	404(404;404)	251(134;269)
	2	1 ч.	2007(2007,2007)	670(670;670)	404(269;404)	-
		1 сут.	2007(2007,2007)	737(670;804)	269(269;404)	-
	3	1 ч	2562(2495,2629)#	536(404;536)#	269(134;404)	-
		1 сут.	2596(2495;2629)#	470(404;536)#	269(269;404)	-

Примечание: пг – подгруппа, ед. – единицы, \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой контроль, + –  $p < 0,05$  по сравнению с подгруппой 1, # –  $p < 0,05$  по сравнению с подгруппой 2

Количество гиперхромных сморщенных нейронов, по сравнению со значениями показателей в контрольной группе, в подгруппе 1 с интервалом 1 сут. между перевязками ОСА спустя один час после двухсторонней компрессии сосудов возросло на 78% ( $p < 0,05$ ), спустя одни сут. – на 83% ( $p < 0,05$ ), в подгруппе 2 – на 80% ( $p < 0,05$ ) и на 82% ( $p < 0,05$ ), в подгруппе 3 – на 75% ( $p < 0,05$ ) и на 72% ( $p < 0,05$ ), соответственно. При этом в подгруппе 1 количество сморщенных нейронов спустя один час, по сравнению с их количеством в подгруппе 2, возросло на 8% ( $p < 0,05$ ), а спустя 1 сут. – на 10% ( $p < 0,05$ ), а по сравнению с их количеством в подгруппе 3 – на 11% ( $p < 0,05$ ) и на 42% ( $p < 0,05$ ), соответственно. В подгруппе 2, по сравнению с подгруппой 3, их количество было больше на 20% – спустя один час ( $p < 0,05$ ) и на 36% – спустя одни сут. ( $p < 0,05$ ).

Количество клеток-теней в подгруппе 1 спустя один час после второй перевязки возросло на 62% ( $p < 0,05$ ), спустя одни сут. – на 67% ( $p < 0,05$ ). В подгруппе 2 – на 67% ( $p < 0,05$ ) и на 50% ( $p < 0,05$ ) –

соответственно. В подгруппе 3 клеток-теней было больше на 50% ( $p < 0,05$ ), по сравнению со значением в контрольной группе в обоих временных промежутках. В подгруппах 1 и 2 количество теней спустя час было одинаковым, а спустя одни сут. в подгруппе 1 их было на 24% ( $p < 0,05$ ) больше, чем в подгруппе 2. По сравнению с подгруппой 3, в подгруппе 1 количество теней было больше на 24% ( $p < 0,05$ ) спустя час и на 34% ( $p < 0,05$ ) спустя сут. Количество клеток-теней было больше в подгруппе 2 на 31% ( $p < 0,05$ ) спустя один час, чем в подгруппе 3, а спустя одни сут. значения не отличались ( $p > 0,05$ ) (рис. 1, 2). Максимальное количество гиперхромных сморщенных нейронов и клеток-теней наблюдалось в подгруппе 1 через сут. после второй перевязки. Кроме того, в подгруппе 1 через 1 сут. после второй перевязки ОСА появлялись клетки с периферическим отеком.

Установлено, что ступенчатая двухсторонняя перевязка ОСА с интервалом в 1 сут. приводит к необратимым повреждениям нейронов теменной коры крыс, что проявляется в уменьшении их размеров, деформации перикарионов, увеличении количества сморщенных нейронов и клеток-теней. Они были аналогичны изменениям, которые происходят при одномоментной перевязке обеих сонных артерий [4, 10]. При дефиците кислорода в головном мозге происходит структурная перестройка нейронов ткани головного мозга. Известно, что на ранних этапах ишемии активизируется биосинтез нуклеиновых кислот и белка в нервных клетках для собственных потребностей, в дальнейшем происходит деформация перикарионов, связанная с нарушением водного баланса клетки [4, 7- 11].

При перевязке обеих ОСА с интервалом 3 сут. нарушения были не столь выраженными, как в подгруппе 1 – нейроны были больше по размерам, клеток с перичеселлюлярным отеком не наблюдалось. Сут. спустя после второй перевязки усугубления состояния, как в подгруппе 1, не происходило, что свидетельствует о попытке адаптации нейронов к ишемии. При перевязке обеих ОСА с интервалом 7 сут. патологических изменений было меньше: размеры перикарионов нейронов и соотношение нейронов по степени хроматофилии цитоплазмы отличались не существенно от показателей в контрольной группе. Это является признаком того, что этот интервал является достаточным для адаптации головного мозга и ишемии.

Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым гипоксия способствует развитию адаптивных механизмов, способствующих улучшению микроциркуляции: увеличивается количество и диаметр капилляров, мозговой кровоток становится более интенсивным [11]. Улучшение мозгового кровообращения является одним из важных эффектов адаптации к гипоксии. В его основе лежит увеличение плотности сосудов [11, 14, 16].

Неоваскуляризация мозга после его ишемии объясняется продукцией NO и активацией фактора транскрипции – фактора, индуцируемого гипоксией (Hypoxia inducible factor, HIF-1) [16]. Этот фактор регулирует адаптивные ответы клетки на изменения оксигенации тканей, способствует улучшению доставки кислорода вследствие стимуляции эритропоэза, ангиогенеза, метаболических процессов (активации транспорта глюкозы, усиления гликолитической продукции АТФ, транспорта ионов) и клеточной пролиферации. Кроме HIF, выявлены другие транскрипционные факторы, чувствительные к гипоксии – метало-транскрипционный фактор (metaltranscription factor-1 – MTF-1), ядерный фактор kappa B (NF-kB – nuclear factor kappa kB), фосфорилированный CREB (c-AMP response element binding protein), c-Fos и c-Jun и т.д. [12, 13]. При адаптации мозга к гипоксии возрастает экспрессия NF-kB и CREB [7].

В нейронах увеличивается активность ключевого фермента дыхательной цепи НАДФН-цитохромс-оксидоредуктазы. Снижается его сродство к НАДФН, что увеличивает устойчивость митохондрий к кислороду. При снижении интенсивности окислительных процессов отмечена более эффективная работа дыхательной цепи – «парадоксальный эффект» адаптации к гипоксии [8, 11].

Исследования продемонстрировали зависимость тяжести повреждения головного мозга от интервала между прекращением кровотока по обеим ОСА. Адаптация лучше проходила при 7-суточном интервале между перевязками, в то время, как при перевязке с интервалом 1 сут. степень морфологических изменений была максимальна, что указывает на недостаточность ресурсов для реализации адаптационных механизмов.

## Заключение

Таким образом, при ступенчатой двухсторонней перевязке обеих общих сонных артерий с интервалом в 7 сут. негативные изменения были наименее выражены. Чем больше интервал между перевязками, тем более эффективно происходит адаптация нейронов к недостатку кислорода, что

позволит в дальнейшем более детально изучить динамику механизмов развития повреждений и приспособительных изменений в головном мозге.

## 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. *Kompyuternyy 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. Способы моделирования и морфофункциональные маркеры ишемии головного мозга // Биомедицина. – 2018. – N2. – 59-71. [Bon E.I., N.Ye. Maksimovich. *Biomedicina*. Biomedicine. – 2018. – N2. – 59-71. (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. *Novostimediko-biologicheskikh nauk*. News of Biomedical Sciences. – 2017. – N4. – P.80-88.(in Russian)]
4. Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Морфофункциональные нарушения в гиппокампе крыс при субтотальной ишемии // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – N1. – С. 24-29. [Bon E.I., N.Ye. Maksimovich, S.M. Zimatkin. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. Bulletin of Smolensk State Medical Academy. – 2018. – N1(17). – P. 24-29. (in Russian)]
5. Каркищенко Н.Н., Грачева С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. – М.: Профиль-2С. – 2010, 241 с. [Karkishchenko N.N., Gracheva S.V. *Rukovodstvo po laboratornym zhyvotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh*. Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical research. – Moscow: Profil-2S, 2010. – 241 p. (in Russian)]
6. Самойлов М.О. Влияние умеренной гипобарической гипоксии в режиме прекондиционирования на экспрессию транскрипционных факторов pCREB И NF-kB в гиппокампе мозга крыс до и после тяжелой гипоксии // Морфология. – 2009. – N6. – 38-42.[Samoilov M.O. *Morfologiya*. Morphology. – 2009. – N6. – 38-42. (in Russian)]
7. Семченко В.В., Степанов С.С., Алексеева Г.В. Постаноксическая энцефалопатия. – Омск, 1999. – 448 с. [Semchenko V.V., Stepanov S.S., Alekseeva G.V. *Postanoksicheskaya entsefalopatiya*. Postoxicencephalopathy. – Omsk, 1999. – 448 p. (in Russian)]
8. Шмидт-Ниельсен К. Физиология животных: приспособление и среда: в 2 кн. М.: Мир. 1982.– 340 с.[Schmidt-Nielsen K. *Fiziologiya zhyvotnykh: prispособleniye i sreda*. Animal Physiology: Adaptation and Environment: in 2 books. Moscow: Mir, 1982. – 340 p. (in Russian)]
9. Ярыгин Н.Е., Ярыгин Н.Н. Патологические и приспособительные изменения нейрона. – Москва «Медицина», 1973. – 190 с. [Yarygin N.E., Yarygin N.N. *Patologicheskiye i prispособitel'nyye izmeneniya neyrona*. Pathological and adaptive changes in the neuron. – Moscow "Medicine", 1973. – 190 p. (in Russian)]
10. Bon L.I., Maksimovich N.Ye., Zimatkin S.M. Effects of experemental cerebral ishemias on metabolic characteristics of parietal cortex neurons // Bioprocess Engineering. – 2018. – N2(1). – P. 1-5.
11. LaManna J.C. Brain adaptation to chronic hypobaric hypoxia in rats // Physiology. – 1992. – N72. – P. 2238-2243.
12. Meerson F.Z., Malyshev I.Yu., Zamotrinsky A.V. Differences in adaptive stabilization of structures in response to stress and hypoxia relate with the accumulation of hsp 70 isoforms // Molecular Cell Biochemistry. – 1992. – N111. – P. 87-95.
13. Murphy B.J. Activation of metallothionein gene expression by hypoxia involves metal response elements and metal transcription factor-1 // Cancer Research.– 1999. – N59. – P. 1315-1322.
14. Patt S. Cerebral angiogenesis triggered by severe chronic hypoxia displays regional differences // Blood Flow Metabolism. – 1997. – N17. – P. 801-806.
15. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in stereotaxic coordinates. – Academic Press, Australia, 1998. – 242 p.
16. Risau W. Mechanisms of angiogenesis // Nature. – 1997. – N386. – P. 671-674.

## 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

*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

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

УДК 616.89-008.441.13:618.33

14.03.03 Патологическая физиология

**ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АНТЕНАТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ ДЛЯ НЕЙРОНОВ КОРЫ МОЗГА**

© Бонь Е.И., Федина Е.М., Заерко Н.В., Зиматкин С.М., Кот В.Н., Рабченя А.В.

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

**Цель.** Сравнительное изучение влияния антенатальной алкоголизации на гистологические характеристики нейронов фронтальной коры головного мозга 90-суточных и двухлетних крыс.

**Методика.** Опыты выполнены на 24 самках беспородных белых крыс с начальной массой  $230 \pm 20$  г и их потомстве (24 крысы). Крысы опытной группы на протяжении беременности получали 15% раствор этанола в качестве единственного источника питья. Забор материала осуществлялся на 90-е сут. и спустя 2 года после рождения.

**Результаты.** Отдаленные последствия антенатальной алкоголизации включали значительное уменьшение размеров нейронов и деформацию их перикарионов. Наблюдалось снижение количества нормохромных нейронов, повышалось содержание патологических их форм.

**Заключение.** Пренатальное воздействие алкоголя ведет к стойким, необратимым морфофункциональным нарушениям нейронов коры мозга крыс в постнатальном онтогенезе. Причём эти нарушения выглядят не только как следствие прямого повреждающего действия алкоголя, но и как нарушение некой «программы развития» нейронов коры мозга в постнатальном онтогенезе, возможно, через генетические и эпигенетические механизмы.

*Ключевые слова:* крысы, антенатальная алкоголизация, кора головного мозга

## REMOTE CONSEQUENCES OF ANTENATAL ALCOHOLIZATION FOR THE BRAIN NEURONS

Bon' E.I., Fedina E.M., Zaerko N.V., Zimatkin S.M., Kot V.N., Rabchenya A.V.

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

**Objective.** A comparative study of the effect of antenatal alcoholization on the histological characteristics of neurons of the frontal cortex in 90-day-old and two-year-old rats.

**Methods.** The experiments were performed on 24 females of outbred white rats with an initial weight of  $230 \pm 20$  g and their offspring (24 rats). Rats of the experimental group throughout pregnancy received a 15% solution of ethanol as the only source of drinking. Rat slaughter was carried out on the 90th day and 2 years after birth.

**Results.** Long-term consequences of the antenatal alcoholization included a significant reduction in the size of neurons and the deformation of their pericaryons. A decrease in the number of normochromic neurons was observed, and the content of their pathological forms increased.

**Conclusion.** Prenatal effect of alcohol leads to persistent, irreversible morphofunctional disorders of rat brain cortical neurons in postnatal ontogenesis. Moreover, these violations look not only as a consequence of the direct damaging effect of alcohol, but also as a violation of a certain "development program" of neurons of the cerebral cortex in postnatal ontogenesis, possibly through genetic and epigenetic mechanisms.

*Key words:* rats, antenatal alcoholization, cerebral cortex

**Введение**

Потребление алкоголя во время беременности приводит к развитию ряда специфических нарушений в организме плода, объединяемых в понятие фетальный алкогольный синдром (ФАС),

входящий в «спектр нарушений плода, вызванных алкоголем» (fetal alcohol spectrum disorders, FASD). Согласно литературным данным, кора головного мозга особенно чувствительна к пренатальному воздействию этанола. Этанол индуцирует апоптоз и нейродегенеративные изменения нейронов [2, 6, 7, 11]. В наших работах была описаны динамика нарушений нейронов коры головного мозга крыс, чьи матери потребляли алкоголь в период беременности, в первые 3 месяца постнатального развития. Вместе с тем, отдаленные последствия антенатальной алкоголизации оставались не изученными.

Целью исследования явилось сравнительное изучение влияния антенатальной алкоголизации на гистологические характеристики нейронов фронтальной коры головного мозга 90-суточных и двухлетних крыс.

## Методика

Опыты выполнены на 24 самках беспородных белых крыс с начальной массой  $230 \pm 20$  г и их потомстве (24 крысы). Все опыты проведены с учетом «правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» [8]. На данное исследование получено разрешение комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета. Животные находились на стандартном рационе вивария. Крысы опытной группы на протяжении всей беременности (от дня обнаружения сперматозоидов во влагалищных мазках до родов) получали 15% раствор этанола в качестве единственного источника питья, а животные контрольной группы – эквивалентное количество воды. Среднее потребление алкоголя беременными самками составляло  $4 \pm 2$  г/кг/сут. Забой крыс осуществлялся на 90-е сут. и спустя 2 года после рождения. После декапитации быстро извлекали головной мозг, кусочки переднего отдела коры больших полушарий фиксировали в жидкости Карнуа. Серийные парафиновые срезы окрашивали 0,1% толуидиновым синим по методу Ниссля и на выявление рибонуклеопротеинов (РНП) по Эйнарсону.

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). Расположение фронтальной коры в гистологических препаратах мозга крыс определяли с помощью стереотаксического атласа [3, 10]. У каждого животного оценивали не менее 30, а в каждой экспериментальной группе - 150 нейронов пятого слоя коры, что обеспечивало достаточный объем выборки для последующего анализа.

Полученные средние цифровые данные по каждому животному анализировали методами непараметрической статистики с помощью программы Statistica 6.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). В описательной статистике для каждого показателя определяли значения медианы (Me), границы процентилей (от 25 до 75) и интерквартильного диапазона (IQR). Количественные результаты представлены в виде Me – медиана, LQ – верхняя граница нижнего квартиля; UQ – нижняя граница верхнего квартиля. Достоверными считали различия между контрольной и опытной группами при значениях  $p < 0,05$  (Mann-Whitney U-test) [1].

## Результаты исследования и их обсуждение

У двухлетнего потомства крыс потреблявших алкоголь во время беременности в 5-м слое фронтальной коры мозга было обнаружено снижение (на 29-31 %) числа нейронов на единицу площади среза (табл. 1).

Таблица 1. Плотность расположения нейронов во фронтальной коре крыс (Me (LQ; UQ, на площадь  $1 \text{ мм}^2$ )

Группа	90-е сут.	2 года
Контроль	4575(4306;4575)	3903*(3633;4172)
Алкоголь	3229*(3095;3229)	2961(2827;3363)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

У контрольных животных на препаратах, окрашенных по Ниссля, преобладали нормохромные клетки, в то время как у алкоголизированных крыс выявлено уменьшение числа нормохромных нейронов и повышение количества патологических форм нейронов во все сроки исследования.

Так, после антенатальной алкоголизации отмечено снижение числа нормохромных нейронов (на 90-е сут. – на 73% ( $p < 0,05$ ), спустя 2 года – на 76% ( $p < 0,05$ )), достоверное увеличение числа гиперхромных несморщенных нейронов (на 90-е сут. – на 63% ( $p < 0,05$ ), спустя 2 года – на 50% ( $p < 0,05$ )) и гиперхромных сморщенных нейронов, которые не встречались в коре мозга контрольных животных на 90-е сут., но появлялись у двухлетних крыс, у которых разница между показателями в опытной и контрольной группе составила 50% ( $p < 0,05$ ) (рис. 1, 2).

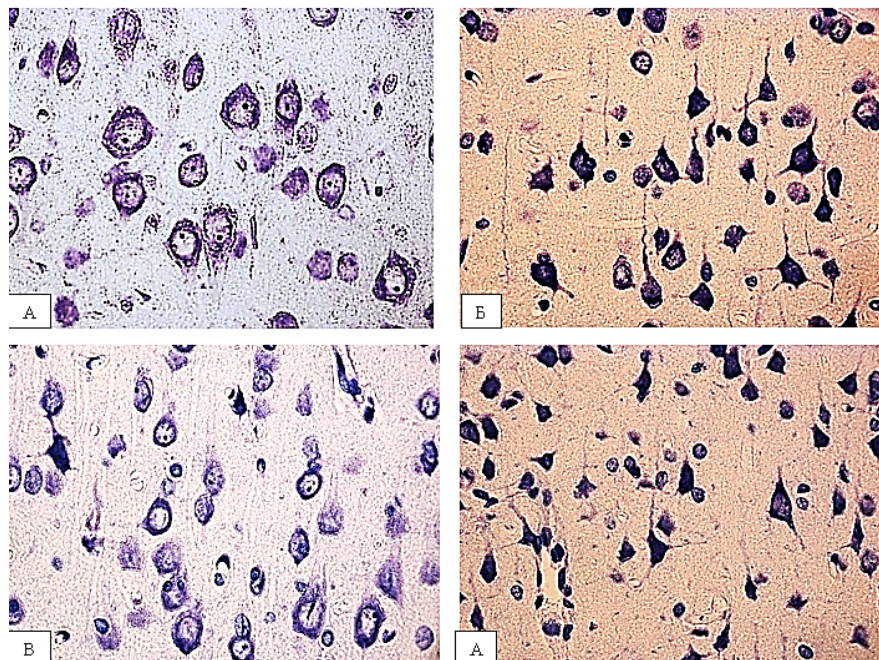


Рис 1. Нейроны пятого слоя фронтальной коры 90-суточных (А, Б) и 2-летних крыс (В, Г). А, В – контроль (преобладают нормохромные нейроны). Б, Г – антенатальная алкоголизация (преобладают гиперхромные и гиперхромные сморщенные нейроны). Цифровая микрофотография. Окраска по Нисслю. Ув. объектив  $\times 40$ .

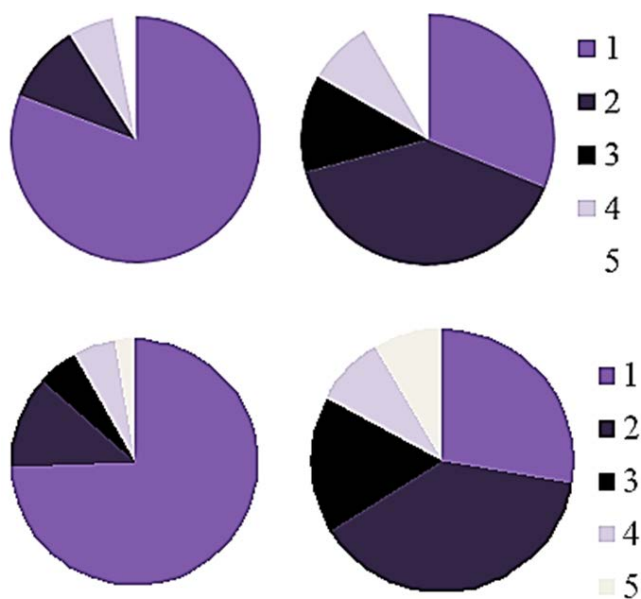


Рис. 2. Процентное соотношение форм нейронов с различной хроматофилией в коре 90-суточных (А, Б) и двухлетних крыс (В, Г), %. 1 – нормохромные нейроны; 2 – гиперхромные нейроны; 3 – гиперхромные сморщенные нейроны; 4 – гипохромные нейроны; 5 – клетки-тени

После антенатальной алкоголизации установлено достоверное снижение площади нейронов коры мозга: на 90-е сут. – на 41% ( $p < 0,05$ ), спустя 2 года – на 50% ( $p < 0,05$ ), по сравнению с показателями в контрольной группе. Форм-фактор и фактор элонгации существенно не изменялись (табл. 2).

Таблица 2. Размеры и форма нейронов фронтальной коры мозга крыс (Me (LQ; UQ, на площадь 1 мм<sup>2</sup>)

Группа	90-е сут.	2 года
площадь		
Контроль	85 (82; 87)	78 (71; 80)
Алкоголь	39 (34; 49)*	40 (36; 52)*
форм-фактор		
Контроль	0,87 (0,8; 0,9)	0,83 (0,76; 0,9)
Алкоголь	0,8 (0,8; 0,9)	0,8 (0,7; 0,9)
фактор элонгации		
Контроль	1,44 (1,4; 1,5)	1,4 (1,35; 1,5)
Алкоголь	1,5 (1,46; 1,6)	1,54 (1,5; 1,63)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Установлено, что содержание рибонуклеопротеинов (РНП) в цитоплазме нейронов изучаемых отделов коры алкоголизованных крыс статистически достоверно повышено (на 90-е сут. после рождения на 31% ( $p < 0,05$ ), спустя 2 года – на 20% ( $p < 0,05$ )), что коррелирует с увеличением числа гиперхромных нейронов в опытной группе ( $r = 0,96$  ( $p < 0,05$ )).

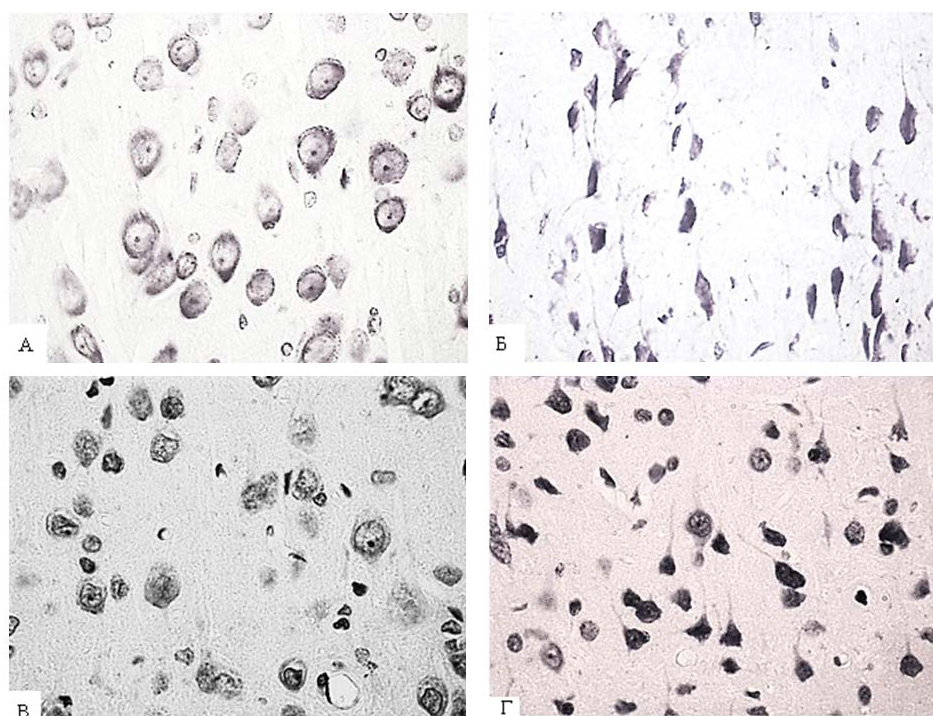


Рис. 3. Нейроны 5-го слоя фронтальной коры контрольных крыс (А, В) и повышение содержания в них РНП у пренатально алкоголизованных крыс (Б, Г) на 90-е сут. (А, Б) и спустя 2 года (В, Г) после рождения

Обнаруженное уменьшение числа нейронов в коре мозга двухлетних крыс может быть связано с гибелью нейронов при их антенатальной алкоголизации еще в период эмбриогенеза [7, 11]. При этом дефицит нейронов в коре мозга сохраняется на протяжении всего постнатального онтогенеза. Его незначительное нарастание в отдаленные сроки после рождения может быть связано с деструкцией патологических форм нейронов (гиперхромных сморщенных и клеточек-теней) в постнатальном онтогенезе.

Таблица 2. Содержание рибонуклеопротеинов в нейронах 5-го слоя фронтальной коры (Me (LQ; UQ), в единицах оптической плотности)

Группа	90 сут.	2 года
Контроль	0,12 (0,12;0,13)	0,14 (0,14;0,15)
Алкоголь	0,18*(0,17;0,19)	0,17*(0,16;0,18)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Повышенное содержание РНП в цитоплазме нейронов коры мозга двухлетних крыс может быть связано с увеличением числа гиперхромных нейронов. Это свидетельствует об интенсивном биосинтезе белка в сохранившихся нейронах, возможно для компенсации функции нейронов погибших в результате антенатальной алкоголизации. Гиперхроматофилия нейронов может характеризовать преобладание синтеза белка над его расходом, а сморщивание с дегидратацией цитоплазмы, возможно, происходит в связи с нарушением водно-солевого обмена нейронов, что можно рассматривать как срыв адаптации, ведущий к последующей их гибели [2, 4, 5]. В гиперхромных клетках, активно синтезирующих белок, происходит активация генетического аппарата, сопоставимая со стрессовой ситуацией на уровне генома. В этих условиях есть большая вероятность сбоя в механизмах регуляции активности генов. Следствием такого сбоя может быть «хаотическая» экспрессия, приводящая к трансформации клеток и запрограммированной клеточной гибели – апоптозу. Механизм образования «темных» нейронов может быть обратимым (при некоторых физиологических состояниях) или необратимым, приводящем к гибели клетки путем, отличным от некроза и апоптоза [5-7, 9, 11].

## Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что пренатальное воздействие алкоголя ведет к стойким, необратимым морфофункциональным нарушениям нейронов коры мозга крыс в постнатальном онтогенезе. Причём эти нарушения выглядят не только как следствие прямого повреждающего действия алкоголя, его метаболита ацетальдегида, либо индуцированного ими окислительного стресса на мембраны и органеллы нейронов в период эмбриогенеза, но и как нарушение некой «программы развития» нейронов коры мозга в постнатальном онтогенезе, возможно, через генетические и эпигенетические механизмы. Объяснением повышенной чувствительности развивающегося мозга к алкоголю могут служить особенности окисления алкоголя как в организме матери во время беременности, так и в мозге плода [7]. Выявленные морфофункциональные изменения в нейронах коры мозга могут лежать в основе известных неврологических и поведенческих нарушений у животных после антенатальной алкоголизации.

## 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., Зиматкин С.М. Fetal alcohol syndrome // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. - №4. – С. 5-11. [Bon E.I., Zimatkin S.M. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. Journal of Grodno State Medical University. – 2014. – N4. – P. 5-11. (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. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Влияние алкоголя на развивающийся мозг // Морфология – 2014 – № 2. – С. 79-88. [Zimatkin S.M., Bon E.I. *Morfologia*. Morphology. – 2014. – N2. – P. 79-88. (in Russian)]
5. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Темные нейроны мозга // Морфология. – 2017. – №6. – С.81-86. [Zimatkin S.M., Bon E.I. *Morfologia*. Morphology. – 2017. – N6. – P. 81-86. (in Russian)]
6. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Алкогольный синдром плода: монография. – Минск, «Новое знание», 2014. – 240 с. [Zimatkin S. M., Bon E.I. *Alkohol'nyy sindrom ploda*. Fetal alcohol syndrome: a monograph. - Minsk, "New Knowledge", 2014. - 240 p. (in Russian)]
7. Зиматкин С.М., Бонь Е.И. Нарушения в мозг при антенатальной алкоголизации : монография. – Гродно, ГрГМУ, 2017. – 192 с. [Zimatkin S. M., Bon E.I. *Narusheniya v mozg pri antenatal'noy alkoholizatsii*.



- Disorders in the brain during antenatal alcoholization: a monograph. - Grodno, State State Medical University, 2017 .-- 192 p. (in Russian)]
8. Каркищенко Н.Н., Грачева С.В. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. – М.: Профиль-2С. – 2010, 241 с. [Karkishchenko N.N., Gracheva S.V. *Rukovodstvo po laboratornym zhyvotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh*. Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical research. – Moscow: Profil-2S, 2010. – 241 p. (in Russian)]
  9. Попова Э.Н. Ультраструктура мозга, алкоголь и потомство: монография. – Москва. Изд. Научный мир, 2010. – 155 с. [Popova E.N. *Ul'trastruktura mozga, alkogol' i potomstvo*. Ultrastructure of the brain, alcohol and offspring. – Moscow. Ed. The scientific world, 2010. – 155 p. (in Russian)]
  10. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in stereotaxic coordinates. – Academic Press, Australia, 1998. – 242 p.
  11. Zimatkin S.M., Bon E.I. Dynamics of histological changes in the frontal cortex of the brain in rats subjected to antenatal exposure to alcohol / S.M. Zimatkin, E.I. Bon // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2017. – N47. – P. 370-374.

### 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

*Федина Екатерина Михайловна* – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: phedina.katerina@mail.ru

*Заерко Анастасия Викторовна* – аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: wersall\_91@mail.ru

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

*Кот Виктория Николаевна* – студент лечебного факультета УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: asphodela@list.ru

*Рабченя Александра Вячеславовна* – студент медико-диагностического факультета УО «Гродненский государственный университет», Беларусь. E-mail: asphodela@list.ru

УДК 612.822:577.175.824]-092.4

03.03.05 Биология развития, эмбриология

**ТЕЛЬЦА КАХАЛЯ В РАЗВИВАЮЩИХСЯ ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНАХ МОЗГА КРЫСЫ  
© Федина Е.М., Заерко А.В., Зиматкин С.М.***Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь, 230023, Гродно, ул. Горького, 80**Резюме*

**Цель.** Цель настоящего исследования – оценка особенностей становления телец Кахаля в гистаминергических нейронах мозга крысы с 5-х по 45-е сут. постнатального онтогенеза.

**Методика.** Научная работа выполнена на потомстве беспородных белых крыс (12 животных). Декапитация крысят осуществлялась на 5-е, 20-е и 45-е сут. после рождения. В работе использовали гистологический, электронно-микроскопический, морфометрический и статистический методы исследования. Полученные данные обрабатывали методами непараметрической статистики.

**Результаты.** С 5-х по 45-е сут. постнатального периода в ядрах гистаминергических нейронов гипоталамуса крыс выявляются преимущественно контактирующие с ядрышком или лежащие свободно тельца Кахаля. В процессе установления тесной ассоциации с ядрышком данные структуры крепятся к нему, образуя на его поверхности «колпачок». На 20-е сут. выявляется увеличение степени ассоциации ядрышек с тельцами Кахаля, проявляющееся формированием перинуклеолярных кольцевых скоплений из телец Кахаля в форме розеток.

**Заключение.** За описанный период постнатального онтогенеза гистаминергических нейронов тельца Кахаля не претерпевают существенных изменений по форме и размерам, которые могли бы быть связаны с возрастом животных. Частота встречаемости данных структур уменьшается почти в 2,6 раза.

*Ключевые слова:* тельца Кахаля, гистаминергические нейроны, постнатальный онтогенез

## CAJAL BODIES IN DEVELOPING HISTAMINERGIC NEURONS OF RAT BRAIN

Phedina K.M., Zaerko A.V., Zimatkin S.M.

*Grodno State Medical University, 80, Gorkogo St., 230023, Grodno, Belarus**Abstract*

**Objective.** The aim of the study is to assess the features of Cajal bodies formation in rat brain histaminergic neurons from the 5th to the 45th days of postnatal ontogenesis.

**Methods.** The scientific work was performed on the offspring of outbred white rats (12 animals). The decapitation of rats was carried out on the 5th, 20th and 45th days after birth. In the work we used histological, electron microscopic, morphometric and statistical research methods. The obtained data were processed by nonparametric statistics.

**Results.** From the 5th to the 45th days of the postnatal period, in the nuclei of rat hypothalamus histaminergic neurons Cajal bodies, mainly in contact with the nucleolus or lying freely, are detected. In the process of establishing close association with the nucleolus, these structures are attached to it, forming a “cap” on its surface. On the 20th day, an increase in the degree of nucleoli association with Cajal bodies is revealed, which is manifested by the formation of perinucleolar ring clusters from Cajal bodies in the form of rosettes.

**Conclusion.** During the described period of postnatal ontogenesis of histaminergic neurons, Cajal bodies do not undergo significant changes in shape and size, which could be related to the age of the animals. The frequency of occurrence of these structures decreases by almost 2.6 times.

*Keywords:* Cajal bodies, histaminergic neurons, postnatal ontogenesis

**Введение**

Тельца Кахаля (ТК), или спиральные тельца, представляют собой отчетливые повсеместно распространенные в растительных и животных клетках ядерные структуры [8]. Впервые

обнаружены С.Ф. Рамоном-и-Кахалем в 1903 г. в ядре нейрона. Они были описаны как округлые аргирофильные образования и названы «вспомогательными тельцами ядрышка» из-за своего зачастую близкого к нему расположения. В 1969 году с помощью электронной микроскопии А. Моннерон и В. Бернхард заново открыли эти ядерные включения как клубки электронно-плотных неупорядоченных спиральных нитей и на основе выявленной структурной конфигурации назвали их «спиральными тельцами» [7]. После публикации результатов данных исследований ТК вели параллельную жизнь в качестве «спирального тельца» и «вспомогательного тельца» в течение более десяти лет, пока М. Лафарга и его коллеги окончательно не доказали, что все они имеют одинаковую структуру [6]. Позднее, в 1999 г., эти образования были переименованы в «тельца Кахаля» в честь своего первооткрывателя [3].

В одной клетке может содержаться от 1 до 10 телец Кахаля. Их биогенез проявляет свойства самоорганизующейся структуры. Между ядрышком и ТК существует тесная физическая связь. Она особенно отчетливо прослеживается в большинстве типов нейронов крыс [10]. Известно, что тельце Кахаля включает малые ядерные и ядрышковые рибонуклеопротеины, участвующие в сплайсинге пре-мРНК и созревании пре-рРНК, а также содержит специфический маркер – белок р80-коилин и белок выживания мотонейронов (survival motor neuron protein), играющие важнейшую роль в поддержании структурной целостности данного образования. Кроме того, ТК разделяет с ядрышком белки фибрилларин, Nopp140, NAP57 и ДНК-топоизомераза I, что обуславливает функциональный диалог между ними. В настоящее время тельце Кахаля интерпретируется как многофункциональная структура, вовлеченная в биогенез, транспорт и рециркуляцию малых ядерных и ядрышковых РНК [6].

У взрослых млекопитающих и человека тела гистаминергических нейронов расположены в туберомамиллярной области гипоталамуса, где они образуют пять скоплений – ядер (E1-E5), которые пространственно взаимосвязаны между собой и постепенно переходят одно в другое. Аксоны гистаминергических нейронов распространяются во все отделы мозга, где могут координировать работу других нейротрансмиттерных систем. Эти нейроны играют важную роль в регуляции многих функций, систем и реакций организма: нейроэндокринной и сердечно-сосудистой, кровотока мозга, температуры тела, сна и бодрствования, пищевого и питьевого поведения, памяти и обучения [4]. Однако постнатальное развитие гистаминергических нейронов мозга крысы изучено недостаточно.

Цель исследования – оценка особенностей становления телец Кахаля в гистаминергических нейронах мозга крысы с 5-х по 45-е сут. постнатального онтогенеза.

## Методика

Исследование выполнено на потомстве беспородных белых крыс (12 крысят), в соответствии с принципами биоэтики и требованиями Директивы Европейского Парламента и Совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей [2]. На проведение данного исследования получено разрешение комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета (протокол №1 от 30.01.2018). Животные находились на стандартном рационе вивария. Декапитация крысят осуществлялась на 5-е, 20-е и 45-е сут. после рождения, после чего быстро извлекали головной мозг, вырезали кусочек заднего гипоталамуса и помещали его в 1% осмиевый фиксатор на буфере Миллонига (pH = 7,4) на 2 часа при температуре +4°C. Далее образцы промывали в смеси буфера Миллонига (20 мл) и сахарозы (900 мг), обезживали в спиртах возрастающей концентрации, смеси спирта и ацетона и ацетоне, проводили через смеси смол (Araldite M + Araldite M hardener 964 + дибутилфталат + Araldite M accelerator 960) (Sigma-Aldrich) и ацетона и заключали в эту заливочную смесь смол. Полутонкие срезы (толщиной около 350 нм) изготавливали на ультрамикротоме Leica EM UC7 (Leica, Germany), окрашивали метиленовым синим для уточнения локализации изучаемой структуры – гистаминергического ядра E2. Ультратонкие срезы (толщиной около 35 нм) собирали на опорные сеточки (Sigma), контрастировали ацетатом урана и цитратом свинца. Препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония), фотографировали с помощью цифровой камеры Olympus Mega View III (Germany). Ультраструктурную морфометрию проводили с помощью программы обработки изображения iTEM (Version 5.0; Build 1224; Serial Number A3766900-7E852FAB, Germany), обводя курсором на мониторе компьютера выбранные объекты и оценивая их количество и размеры.

Полученные данные обрабатывали методами непараметрической статистики с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). Количественные результаты представляли в виде «Me (LQ; UQ)», где Me – медиана, LQ – верхняя граница нижнего квартиля, UQ – нижняя граница верхнего квартиля. Сравнение групп по одному признаку проводили с помощью критерия Манна-

Уитни для независимых выборок (Mann-Whitney U-test). Различия между группами считали статистически значимыми, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5% ( $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования

Установлено, что в ядрах развивающихся гистаминергических нейронов гипоталамуса крысы площадь сечения телец Кахаля варьирует от 0,15 до 0,32 мкм<sup>2</sup>. Они имеют овальную или сферическую форму, не ограничены мембраной и состоят из гранул, плотных спиральных нитей и промежуточной матрицы более низкой осмиофильной плотности (рис. А). У 5-суточных крысят в ядрах у половины исследованных нами гистаминергических нейронов встречается от 1 до 3 ТК, преимущественно контактирующих с ядрышками (78%) (рис. Б), либо лежащих свободно на некотором удалении от них (22%), не обнаруживая топологических связей с ядерной оболочкой (рис. А). Их среднее число в ядре составляет 1,10 (табл.). В процессе формирования тесной ассоциации с ядрышком ТК крепится к нему, образуя на его поверхности, как правило, единичный «колпачок» («nucleolar cap»). Однако отмечено и попарное расположение телец Кахаля, связанных с одним и тем же ядрышком (5% случаев). При этом прикрепление данных образований осуществляется чаще в области расположения плотного фибриллярного компонента ядрышка (рис. Б).

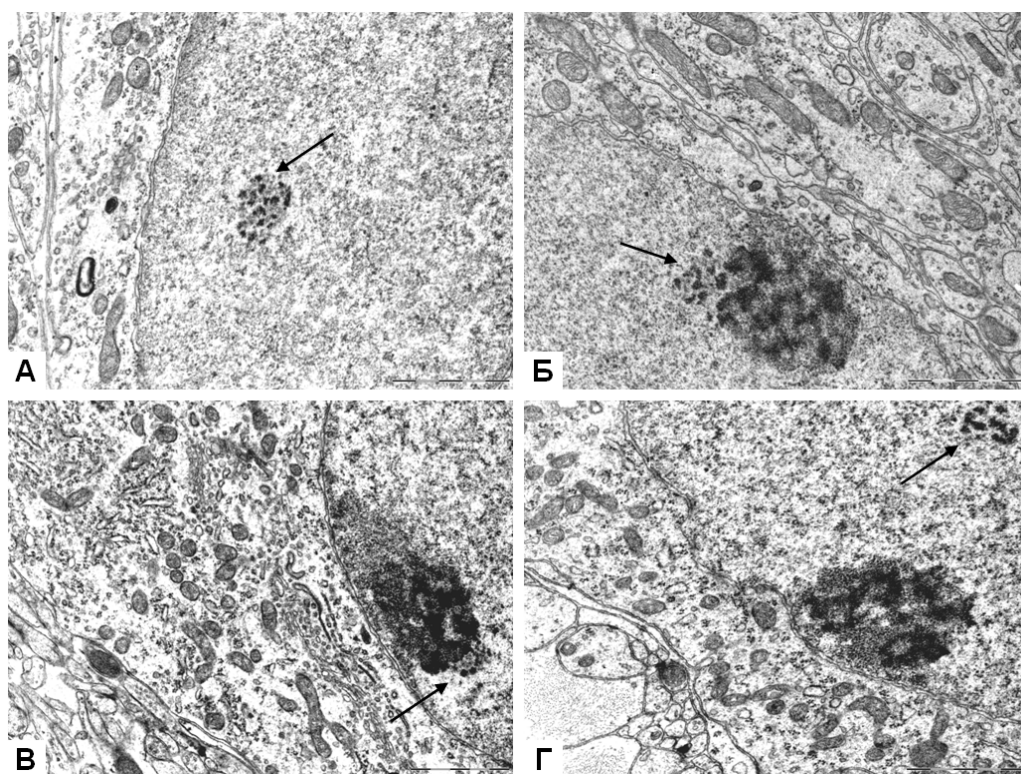


Рис. Тельца Кахаля в ядрах развивающихся гистаминергических нейронов гипоталамуса крысы. А – общий вид тельца Кахаля, свободно лежащего в нуклеоплазме, 5 сут. Б – тельце Кахаля, связанное с ядрышком, 5 сут. В – тельце Кахаля в виде колпачка на поверхности ядрышка, 20-е сут. Г – тельце Кахаля, лежащее в отдалении от ядрышка, 45-е сут. Тельца Кахаля показаны стрелками. Электронограммы. Масштабный отрезок – 1 мкм. Ув.: А, Б – 30000, В, Г – 25000

На 20-е сут. постнатального развития крыс количество гистаминергических нейронов, в ядрах которых замечены тельца Кахаля, уменьшается до 27% (табл.). При этом все выявляемые ТК связаны с ядрышками (рис. В). Среднее число телец Кахаля составляет 1,33 (табл.). Их количество, приходящееся на одно и то же ядрышко, увеличивается в среднем до 3, а характер крепления к нему не меняется, то есть по-прежнему оно осуществляется через плотный фибриллярный компонент последнего. В единичных случаях в нейронах встречается до 5 таких структур, формирующих при прикреплении к ядрышку перинуклеоларные кольцевые скопления – розетки.

Таблица. Тельца Кахаля в ядрах гистаминергических нейронов в период постнатального развития крыс

Показатели	Сроки исследования		
	5 сут.	20 сут.	45 сут.
Количество нейронов с тельцами Кахаля, %	50,000 (30,769; 58,824)	27,273 (21,739; 33,333)	16,667 (12,500; 33,333)
Количество телец Кахаля в ядре нейрона, шт.	1,100 (1,000; 1,333)	1,333 (1,200; 2,000)	1,000 (1,000; 1,500)
Площадь телец Кахаля, мкм <sup>2</sup>	0,210 (0,180; 0,250)	0,190 (0,120; 0,225)	0,200 (0,150; 0,210)

Примечание: количественные результаты представлены в таблице в виде «Me (LQ; UQ)», где Me – медиана, LQ – верхняя граница нижнего квартиля, UQ – нижняя граница верхнего квартиля

К 45-м сут. постнатального онтогенеза количество гистаминергических нейронов с тельцами Кахаля уменьшается до 17%. При этом вновь обнаруживаются, как ассоциированные с ядрышками (70%), так и свободно лежащие в нуклеоплазме (30%) ТК (рис. Г). Их среднее число составляет 1,00 (табл.). Количество телец Кахаля, связанных с одним и тем же ядрышком, колеблется от 1 до 3. При этом частота встречаемости данных структур, по сравнению с 5-ми сут., уменьшается почти в 2,6 раза (табл.), однако их размеры и внешний вид не претерпевают существенных изменений.

### Обсуждение результатов исследования

В период постнатального развития у крыс в ядрах гистаминергических нейронов гипоталамуса встречаются тельца Кахаля, преимущественно контактирующие с ядрышками, что, в целом, является обычным явлением для нейронов головного мозга крысы [8]. При этом прикрепление ТК происходит, как правило, в области расположения плотного фибриллярного компонента ядрышка, являющегося местом синтеза и ранней обработки пре-рРНК [6]. Известно, что тельца Кахаля разделяют с ядрышком белки фибрилларин, Nopp140, NAP57 и ДНК-топоизомеразу I [3, 6]. В ядрышке данные соединения располагаются в области плотного фибриллярного компонента [6], и тем самым, по-видимому, служат молекулярной основой для взаимодействия между этими ядерными тельцами. Это позволяет предположить, что частые ассоциации ТК с ядрышками, наблюдаемые в развивающихся гистаминергических нейронах, способствуют целенаправленному воздействию на ядрышко основных компонентов механизма процессинга пре-рРНК [7] в связи с высокими цитоплазматическими потребностями растущих клеток в биосинтезе белка.

Интересно, что за описанный период развития нейронов тельца Кахаля, в отличие от ядрышек, не претерпевают существенных изменений по форме и размерам, то есть не проявляют никаких структурных различий, которые могли бы быть связаны с возрастом животных. Самая высокая частота встречаемости таких структур наблюдается на 5-е сут. Это в целом согласуется с данными, полученными при исследовании других типов нейронов в период их развития [1, 5]. На 20-е сут. в ядрах гистаминергических нейронов число ТК, приходящихся на ядрышко, увеличивается в среднем до 3, в единичных случаях в клетках встречается до 5 таких образований, формирующих розетки вокруг ядрышек. Предполагается, что ядра с большим количеством данных образований поддерживают более высокую скорость сборки малых ядерных и ядрышковых рибонуклеопротеинов из-за повышенной вероятности молекулярных взаимодействий между компонентами телец Кахаля, окружающих ядрышко [6]. Известно, что растущие нейроны обладают высокой транскрипционной активностью. Поскольку ТК являются транскрипционно зависимыми ядерными структурами [6, 7] и в наибольшей степени распространены в быстро развивающихся клетках [5, 7], наличие скоплений этих телец в виде розеток вокруг ядрышка, наблюдаемое нами на 20-е сут. постнатального развития гистаминергических нейронов, является вполне закономерным. Их количество динамически приспособляется к поддержанию высокой потребности нейронов в сплайсинге и биогенезе рибосом, необходимых для стабилизации метаболической и биоэлектрической активности [6].

Похожие перинуклеолярные скопления телец Кахаля были отмечены ранее [9] при изучении развития пирамидных нейронов гиппокампа крыс после 13-14 сут. постнатального развития на этапе их терминальной дифференцировки. Авторы наблюдали аналогичные розетки также в нейронах других областей головного мозга, в связи с чем, они предположили, что данное явление может быть своеобразным маркером финальной стадии нейрональной дифференцировки.

Таким образом, в постнатальном онтогенезе гистаминергических нейронов связь между тельцами Кахаля и ядрышком может быть охарактеризована как поддерживающая, учитывая, что данные образования способствуют формированию в ядрышках зрелых компонентов, необходимых для биогенеза рибосом.

## Заключение

С 5-х по 45-е сут. постнатального периода в ядрах гистаминергических нейронов гипоталамуса крыс выявляются преимущественно контактирующие с ядрышком или лежащие свободно тельца Кахаля. В процессе установления тесной ассоциации с ядрышком данные структуры крепятся к нему, образуя на его поверхности «колпачок». На 20-е сут. выявляется увеличение степени ассоциации ядрышек с тельцами Кахаля, проявляющееся формированием перинуклеолярных кольцевых скоплений из телец Кахаля в форме розеток. За описанный период постнатального онтогенеза гистаминергических нейронов тельца Кахаля не претерпевают существенных изменений по форме и размерам, которые могли бы быть связаны с возрастом животных. Частота встречаемости данных структур уменьшается почти в 2,6 раза.

## Литература (references)

1. Clark P., Jones K.J., La Velle A. Ultrastructural and morphometric analysis of nucleolar and nuclear changes during the early growth period in hamster facial neurons // *Journal of Comparative Neurology*. – 1990. – V.302, N4. – P. 749-760.
2. 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.
3. Gall J.G. Cajal bodies: the first 100 years // *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. – 2000. – V.16. – P. 273–300.
4. Haas H., Sergeeva O., Selbach O. Histamine in the nervous system // *Physiological Reviews*. – 2008. – V.88, N3. – P. 1183-1241.
5. Hervas J.P., Villegas J., Crespo D., Lafarga M. Coiled bodies in supraoptic nuclei of the rat hypothalamus during the postnatal period // *American Journal of Anatomy*. – 1980. – V.159, N4. – P. 447-454.
6. Lafarga M., Tapia O., Romero A.M., Berciano M.T. Cajal bodies in neurons // *RNA Biology*. – 2017. – V.14, N6. – P. 712-725.
7. Pena E., Berciano M.T., Fernandez R. et al. Neuronal body size correlates with the number of nucleoli and Cajal bodies, and with the organization of the splicing machinery in rat trigeminal ganglion neurons // *Journal of Comparative Neurology*. – 2001. – V.430, N2. – P. 250-263.
8. Raska I., Ochs R.L., Andrade L.E. et al. Association between the nucleolus and the coiled body // *Journal of Structural Biology*. – 1990. – V.104, N1-3. – P. 120-127.
9. Santama N., Dotti C.G., Lamond A.I. Neuronal differentiation in the rat hippocampus involves a stage-specific reorganization of subnuclear structure both *in vivo* and *in vitro* // *European Journal of Neuroscience*. – 1996. – V.8, N5. – P. 892-905.
10. Trinkle-Mulcahy L., Sleeman J.E. The Cajal body and the nucleolus: “In a relationship” or “It’s complicated”? // *RNA Biology*. – 2017. – V.14, N6. – P. 739-751.

## Информация об авторах

*Федина Екатерина Михайловна* – кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: phedina.katerina@mail.ru

*Заерко Анастасия Викторовна* – аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь. E-mail: wersall\_91@mail.ru

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

**СПОСОБ ВЫЧИСЛЕНИЯ МОЩНОСТИ  $t$ -КРИТЕРИЯ В ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

© Лямец Л.Л., Евсеев А.В., Козлова Е.К., Колпакова М.А.

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

**Цель.** В статистическом анализе экспериментальных данных существует ряд методов проверки статистических гипотез, основанных на распределении Стьюдента. Эти методы имеют в своей основе алгоритм вычислений, имеющий общее популярное название –  $t$ -критерий. Наиболее часто  $t$ -критерий применяется для проверки статистической гипотезы, предполагающей отсутствие значимых различий между средними значениями двух выборок, распределенных по нормальному закону. Описанная в большинстве литературных источников процедура принятия решения в отношении проверяемой статистической гипотезы при использовании  $t$ -критерия основана на вычислении  $p$ -величины и ее последующем сравнении с зафиксированным уровнем значимости  $\alpha$ , который определяет вероятность ошибки первого рода и специфичность критерия  $1-\alpha$ . При этом математические вычисления, необходимые для количественной оценки ошибки второго рода и чувствительности, как правило, не приводятся. Цель теоретического исследования заключалась в разработке удобного для практического использования способа вычисления мощности и ошибки второго рода для  $t$ -критерия. Способ предназначается для применения в медико-биологических исследованиях, а также для выявления значимых различий в состояниях, вызванных фармакологическим воздействием.

**Методика.** Проведен обзорный анализ печатных и электронных публикаций по применению  $t$ -критерия для проверки статистической гипотезы об отсутствии значимых различий между средними значениями двух выборок, распределенных по нормальному закону. Описаны особенности выполнения вычислительных процедур, связанных с реализацией  $t$ -критерия, а также вычислением  $p$ -величины, ошибки второго рода и мощности  $t$ -критерия на основе интегрирования распределения Стьюдента и нецентрального распределения Стьюдента. Выявлены основные вычислительные действия, которые могут представлять определенные трудности для исследователей, не имеющих специальной математической подготовки. Рассмотрена возможность автоматизации сложных вычислительных процедур с использованием доступного программного обеспечения и информационных ресурсов сети Интернет. Вычисления мощности и ошибки второго рода приведены для двух вариантов  $t$ -критерия. В первом варианте дисперсии статистических совокупностей предполагаются неизвестными и одинаковыми. Во втором случае дисперсии предполагаются неизвестными и различающимися между собой.

**Результаты.** Разработан способ вычисления ошибки второго рода и мощности  $t$ -критерия с использованием современных информационных технологий, находящихся в открытом доступе. В основе способа лежит автоматизация операций интегрирования распределения Стьюдента а также операций интегрирования нецентрального распределения Стьюдента. Автоматизация вычислений существенно упрощает вычисление величин, необходимых для проверки гипотезы об отсутствии значимых различий между средними значениями двух выборок, распределенных по нормальному закону, а также вычисления ошибки второго рода и мощности  $t$ -критерия. Разработанный способ существенно снижает временные затраты на выполнение требуемых математических вычислений и уменьшает вероятность вычислительных ошибок за счет автоматизации производимых вычислений.

**Заключение.** В результате теоретического исследования разработан способ вычисления мощности и ошибки второго рода для  $t$ -критерия при его использовании для проверки статистической гипотезы об отсутствии значимых различий между средними значениями двух выборок, распределенных по нормальному закону. Предложенный способ позволяет автоматизировать сложные вычислительные операции, связанные с интегрированием функций плотности распределения вероятностей. Для автоматизации вычислений предложены встроенные статистические функции табличного процессора Excel и интернет-ресурса Keisan Online Calculator, находящегося в открытом доступе. Предложенный способ вычисления мощности и ошибки второго рода для  $t$ -критерия может представлять практический интерес для научных работников, осуществляющих исследования в области фармакологии и доказательной медицины и использующих в своей работе статистические методы анализа экспериментальных данных.

*Ключевые слова:* мощность статистического критерия, ошибки первого и второго рода,  $t$ -распределение Стьюдента, нецентральное  $t$ -распределение Стьюдента,  $t$ -критерий

METHOD FOR CALCULATING THE POWER OF THE  $t$ -TEST IN MEDICAL AND PHARMACOLOGICAL STUDIES

Lyamec L.L., Evseev A.V., Kozlova E.K., Kolpakova M.A.

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

**Objective.** In statistical analysis of experimental data, there is a number of methods to test statistical hypotheses based on Student's distribution. These methods are based on the algorithm of calculations, which has a common popular name  $t$ -test. The most common use of the  $t$ -test is to test the statistical hypothesis that assumes that there are no significant differences between the mean values of two samples distributed according to the normal law. The procedure of decision-making in relation to the tested statistical hypothesis described in most literature sources when using the  $t$ -test is based on the calculation of the  $p$ -value and its subsequent comparison with the fixed level of significance  $\alpha$ , which determines the probability of error of the first kind and the specificity of the criterion  $1-\alpha$ . In this case, the mathematical calculations necessary to quantify the error of the second kind and sensitivity are not given, as a rule. The purpose of the theoretical study was to develop a convenient for practical use method for calculating the power and error of the second kind for the  $t$ -test. The method is intended for use in biomedical research, as well as to identify significant differences in conditions caused by pharmacological effects.

**Method.** A review analysis of printed and electronic publications on the application of the  $t$ -test to test the statistical hypothesis that there are no significant differences between the mean values of the two samples distributed according to the normal law was carried out. The performance of computational procedures associated with the implementation of  $t$ -test and calculating  $p$ -values, error of the second kind and power of  $t$ -test are described, based on the integration of the Student's distribution and non-central Student's distribution. The basic computational actions which can present certain difficulties for researchers who do not have basic physical and mathematical education are revealed. The possibility of automation of complex computational procedures using available software and information resources of the Internet is considered. Practical examples of computing power and errors of the second kind for the  $t$ -test are given for the case when the variances of statistical aggregates are assumed to be unknown and the same, as well as for the case when the variances are assumed to be unknown and different from each other.

**Results.** A method for calculating the error of the second kind and the power of the  $t$ -test using modern information technologies in the public domain is developed. The method is based on automation of Student's distribution integration operations as well as Student's non-central distribution integration operations. Automation of calculations significantly simplifies the calculation of the values necessary to test the hypothesis of no significant differences between the mean values of two samples distributed according to the normal law, as well as the calculation of the error of the second kind and the power of the  $t$ -test. The developed method significantly reduces the time spent on performing the required mathematical calculations and reduces the probability of computational errors by automating the calculations.

**Conclusion.** As a result of the theoretical study, a method for calculating the power and error of the second kind for the  $t$ -test is developed to be used to test the statistical hypothesis that there are no significant differences between the mean values of two samples distributed according to the normal law. The proposed method makes it possible to automate complex computational operations associated with the integration of probability distribution density functions. For automation of calculations the built-in statistical functions of the table processor Excel and the Internet resource Keisan Online Calculator, which is in open access are offered. The proposed method of calculating the power and error of the second kind for the  $t$ -test may be of practical interest for scientists conducting research in the field of pharmacology and evidence-based medicine and using statistical methods of analysis of experimental data.

**Keywords:** power of statistical criterion, errors of the first and second kind, Student's  $t$ -distribution, Student's non-central  $t$ -distribution,  $t$ -test



## Введение

Выявление и изучение взаимосвязей между процессами и явлениями в живом организме представляет определенный практический и научный интерес для фармакологии и медицины. Для количественного описания процессов и явлений можно использовать физические параметры (признаки) – непрерывные физические величины, измеряемые в шкале интервалов или шкале отношений при помощи специальных приборов. Формализованное описание зависимостей между признаками при помощи математических конструктов является одной из форм представления научных знаний. Рассмотрим исследовательскую задачу, которая состоит в обосновании каузальной зависимости между признаками  $X$  и  $Y$ , при этом предполагается, что признак  $X$  является факторным, т.е. количественно характеризует воздействие, а результирующий признак  $Y$  количественно характеризует реакцию (отклик). При планировании наиболее простого фармакологического или медико-биологического эксперимента факторный признак  $X$  может иметь два уровня  $X_1$  и  $X_2$ , где каждый уровень представляет собой строго определенное, контролируемое воздействие. Для проведения эксперимента из исследуемой и формально заданной генеральной совокупности на основе специальных методов, обеспечивающих случайность отбора и репрезентативность, формируются выборочные совокупности  $V_1$  и  $V_2$ , содержащие  $N_1$  и  $N_2$  единиц наблюдения соответственно. На совокупность  $V_1$  оказывается факторное воздействие  $X_1$ , а на совокупность  $V_2$  – факторное воздействие  $X_2$ . Признак  $Y$  количественно выражает исследуемое состояние, вызванное факторным признаком. В исследуемых выборочных совокупностях  $V_1$  и  $V_2$  признак  $Y$  измеряется у каждой единицы наблюдения. В результате проведенных измерений формируются два выборочных множества числовых значений  $Y_1$  и  $Y_2$ . Множество  $Y_1$  содержит выборочные числовые значения результирующего признака, полученные в результате воздействия фактора с уровнем  $X_1$  на единицы наблюдения выборочной совокупности  $V_1$ . Соответственно множество  $Y_2$  содержит выборочные числовые значения результирующего признака, полученные в результате воздействия фактора с уровнем  $X_2$  на единицы наблюдения выборочной совокупности  $V_2$ . Следовательно, выборочные числовые множества  $Y_1$  и  $Y_2$  (далее – выборки) количественно выражают состояние единиц наблюдения, вызванные факторными воздействиями  $X_1$  и  $X_2$ . Если при помощи статистических методов анализа будет обосновано значимое различие между выборками  $Y_1$  и  $Y_2$ , то этот факт дает основание утверждать о влиянии факторного признака  $X$  на результирующий признак  $Y$ .

В медико-биологических исследованиях, а также в исследованиях, имеющих своей целью выявление значимых различий в состояниях, вызванных фармакологическим воздействием, широко применяются методы параметрического статистического анализа. Наиболее распространенным из них является метод сравнения средних значений анализируемых выборок. По своей сути среднее значение является количественной характеристикой типичности. Для физической измеряемого признака, т.е. измеряемого в шкале интервалов или шкале отношений, типичное – это наиболее вероятное значение, в окрестности которого сосредотачиваются остальные значения исследуемого признака. Среднее значение признака является адекватной оценкой типичности в том случае, если исследуемый признак в статистической совокупности распределен по нормальному закону. Поэтому аналитическим действиям со средними значениями исследуемых признаков должна предшествовать проверка статистической гипотезы о соответствии эмпирического распределения теоретическому нормальному распределению, в котором одним из параметров является среднее арифметическое значение [1].

Если можно обоснованно полагать, что анализируемые выборки  $Y_1$  и  $Y_2$  распределены по нормальному закону, то результат сравнения средних значений  $\bar{Y}_1$  и  $\bar{Y}_2$  этих выборок позволяет сделать заключение об однородности этих совокупностей. Если средние значения  $\bar{Y}_1$  и  $\bar{Y}_2$  значимо различаются, то исследуемые статистические совокупности неоднородны и значимо различаются, поскольку различаются типичностью проявления изучаемого результирующего признака.

Сравнение средних значений  $\bar{Y}_1$  и  $\bar{Y}_2$  двух нормально распределенных выборок  $Y_1$  и  $Y_2$  представляет собой формальную процедуру, которая называется  $t$ -критерием. Алгоритм этого критерия направлен на проверку нулевой статистической гипотезы  $H_0$  о том, что выборочные средние значения значимо не различаются, т.е. наблюдаемые различия не выходят за пределы статистической ошибки. В качестве альтернативной статистической гипотезы  $H_1$  можно рассматривать одностороннюю гипотезу о том, что среднее значение одной выборки значимо больше, чем среднее значение другой, т.е. наблюдаемые различия выходят за пределы статистической ошибки. Поскольку исследуемые выборки  $Y_1$  и  $Y_2$  являются случайными продуктами, а выборочные средние  $\bar{Y}_1$  и  $\bar{Y}_2$  – случайными величинами, то выводы, сделанные по

результатам сравнения средних значений, могут носить только вероятностный характер.

Популярное изложение  $t$ -критерия в доступных литературных источниках ограничивается нахождением  $p$ -величины, выражающей вероятность гипотезы  $H_0$ , или вычислением критического значения статистики Стьюдента. Эти величины необходимы для проверки гипотезы  $H_0$  при зафиксированной вероятности ошибки первого рода  $\alpha$  и специфичности  $1-\alpha$ . Вопросы о вычислении мощности критерия и вероятности ошибки второго рода обычно не рассматриваются. В отдельных публикациях эти вопросы излагаются на уровне общих теоретических положений без примеров конкретных вычислений.

Отсутствие в публикациях информации о мощности  $t$ -критерия и вероятности ошибки второго рода не дает полного представления о состоятельности статистических выводов и снижает качество результатов исследования в целом. Из вышесказанного следует, что разработка способа, позволяющего автоматизировать вычисления мощности  $t$ -критерия и вероятности ошибки второго рода, является актуальной задачей.

Цель исследования заключалась в разработке удобного для практического использования способа вычисления мощности и ошибки второго рода для  $t$ -критерия. Способ предназначен для применения в медико-биологических исследованиях, а также для выявления значимых различий в состояниях, вызванных фармакологическим воздействием.

## Методика

В большинстве научных публикаций по фармакологическим и медико-биологическим исследованиям применение  $t$ -критерия происходит без вычисления его мощности. В статистических выводах о результатах проверки статистической гипотезы  $H_0$ , сделанных при заданной вероятности ошибки первого рода  $\alpha$  и специфичности  $1-\alpha$ , не указывается вероятность ошибки второго рода. Разработанный способ вычисления мощности  $t$ -критерия следует рассматривать как неотъемлемую часть этого критерия. Поэтому следует представить алгоритм расчета для  $t$ -критерия совместно с разработанным способом вычисления мощности и вероятности ошибки второго рода.

Рассмотрим применение  $t$ -критерия и способа оценки его мощности для анализа результатов фармакологического исследования, целью которого является обоснование влияния факторного признака  $X$  на результативный признак  $Y$ . В проводимых экспериментах признак  $X$  имеет два строго определенных и контролируемых уровня  $X_1$  и  $X_2$ . Пусть в результате выборочных исследований сформированы два множества числовых значений  $Y_1$  и  $Y_2$ , содержащие  $N_1$  и  $N_2$  элементов соответственно. Также будем полагать, что выборки  $Y_1$  и  $Y_2$  являются малыми, т.е. их объем не превосходит 30 значений. Выборочные числовые множества  $Y_1$  и  $Y_2$  количественно выражают состояние единиц наблюдения, вызванные факторными воздействиями  $X_1$  и  $X_2$ .

Если для анализируемых выборок  $Y_1$  и  $Y_2$  при помощи критерия согласия хи-квадрат (Пирсона) обосновано, что они распределены по нормальному закону, то для количественной оценки типичности результативного признака можно использовать выборочные средние арифметические значения  $\bar{Y}_1$  и  $\bar{Y}_2$ , а для оценки вариации – выборочные средние квадратичные отклонения  $S_1$  и  $S_2$  или выборочные дисперсии  $S_1^2$  и  $S_2^2$  [1]. Результат сравнения выборочных средних значений  $\bar{Y}_1$  и  $\bar{Y}_2$ , позволит обоснованно утверждать о влиянии факторного признака  $X$  на результативный признак  $Y$ . Формальная процедура сравнения выборочных средних значений  $\bar{Y}_1$  и  $\bar{Y}_2$  начинается с формулировки нулевой и альтернативной гипотез. Пусть, например, выборочное среднее значение  $\bar{Y}_1$ , вычисленное по выборке  $Y_1$ , оказалось больше, чем выборочное среднее значение  $\bar{Y}_2$ , вычисленное по выборке  $Y_2$ . Важно обосновать, является ли это различие действительно значимым, или это различие объясняется ошибкой выборки и не выходит за рамки статистической ошибки. Для этого формулируется статистическая гипотеза  $H_0$  (нулевая гипотеза), состоящая в том, что выборочные средние значения  $\bar{Y}_1$  и  $\bar{Y}_2$  значимо не различаются между собой, а наблюдаемые различия между их числовыми значениями являются результатом статистической ошибки, которая всегда имеет место при проведении выборочных исследований. Альтернативная односторонняя гипотеза  $H_1$  состоит в том, что выборочные средние значения значимо различаются

и значение  $\bar{Y}_1$  значимо больше, чем значение  $\bar{Y}_2$ , т.е. наблюдаемые различия между выборочными числовыми значениями выходят за рамки статистической ошибки. Проверка гипотезы  $H_0$  может быть произведена при помощи  $t$ -критерия. По своей сути он представляет собой математический алгоритм, в результате выполнения которого принимается решение о состоятельности гипотезы  $H_0$ . Следует отметить, что статистический критерий не используется для доказательства нулевой гипотезы. Он направлен на её опровержение. При этом может возникнуть ошибка первого рода. Ошибка первого рода – это ошибочное решение  $H_1/H_0$ , в результате которого проверяемая гипотеза  $H_0$  отклоняется и принимается альтернативная гипотеза  $H_1$  (числитель), когда на самом деле верна гипотеза  $H_0$  (знаменатель). Вероятность ошибки первого рода  $\alpha = P\left(\frac{H_1}{H_0}\right)$  также называется уровнем значимости. Одновременно уровень значимости однозначно определяет специфичность  $1 - \alpha = P\left(\frac{H_0}{H_0}\right)$ , которая количественно выражает вероятность правильного решения  $H_0/H_0$ , состоящего в том, что принимается гипотеза  $H_0$  (числитель) и она действительно верна (знаменатель). Для проверки нулевой гипотезы фиксируется вероятность ошибки первого рода и специфичность. Значение ошибки первого рода выбирается близким к нулю, при этом специфичность принимает значение близкое к единице. Обычно для проверки статистических гипотез в медико-биологических и фармакологических исследованиях выбирается уровень значимости  $\alpha = 0,05$  и специфичность  $1 - \alpha = 0,95$ .

Кроме вероятности ошибки первого рода  $\alpha$  и связанной с ней специфичности  $1 - \alpha$  необходимо задать приемлемую для проводимого статистического исследования фиксированную вероятность ошибки второго рода  $\beta$  и соответствующую ей мощность  $1 - \beta$  статистического критерия. На практике приемлемой обычно считается мощность статистического критерия  $1 - \beta$ , равная 0,8. Это соответствует вероятности ошибки второго рода  $\beta = 0,2$ . Это условие для вероятности ошибки второго рода является следствием соотношения «один к четырем» между выбранным уровнем значимости  $\alpha$  и вероятностью ошибки второго рода  $\beta$ . Для выбранного уровня значимости  $\alpha = 0,05$  фиксированная вероятность ошибки второго рода равна  $\beta = 4 \cdot \alpha = 4 \cdot 0,05 = 0,2$ . Тогда фиксированная мощность статистического критерия составит  $1 - \beta = 1 - 0,2 = 0,8$ .

Существует 2 варианта реализации  $t$ -критерия. Первый вариант используется в том случае, когда выборочные дисперсии  $S_1^2$  и  $S_2^2$  значимо не различаются. При помощи критерия Фишера [2] можно проверить статистическую гипотезу  $H_0$  об отсутствии значимых различий между выборочными дисперсиями  $S_1^2$  и  $S_2^2$  при альтернативной гипотезе  $H_1$ , которая состоит в том, что одна из выборочных дисперсий значимо больше другой. Сущность критерия Фишера и порядок вычислений достаточно подробно представлены в работе [2]. Статистика критерия  $t_1$  и требуемые для ее нахождения величины вычисляются по следующим формулам:

$$t_1 = \frac{|\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2|}{S_x \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}}, \quad \text{где} \quad S_x = \sqrt{\frac{(N_1 - 1)S_1^2 + (N_2 - 1)S_2^2}{N_1 + N_2 - 2}}, \quad (1)$$

$$S_1^2 = \frac{\sum_{i=1}^{N_1} (y_{1i} - \bar{Y}_1)^2}{N_1 - 1}, \quad S_2^2 = \frac{\sum_{i=1}^{N_2} (y_{2i} - \bar{Y}_2)^2}{N_2 - 1}, \quad \bar{Y}_1 = \frac{\sum_{i=1}^{N_1} y_{1i}}{N_1}, \quad \bar{Y}_2 = \frac{\sum_{i=1}^{N_2} y_{2i}}{N_2}.$$

В приведенных формулах величины  $y_{1i}$  и  $y_{2i}$  представляют собой числовые значения выборочных множеств  $Y_1$  и  $Y_2$  соответственно. Статистика  $t_1$  в этом случае имеет распределение Стьюдента с числом степеней свободы  $k_1 = N_1 + N_2 - 2$ .

Второй вариант  $t$ -критерия используется в том случае, когда выборочные дисперсии  $S_1^2$  и  $S_2^2$  значимо различаются. Задача сравнения средних значений двух нормально распределённых выборок при значимо различающихся дисперсиях  $S_1^2$  и  $S_2^2$  известна как проблема Беренса–Фишера. Точного решения этой задачи до настоящего времени нет. На практике используются

различные приближенные вычисления. Особенность второго варианта  $t$ -критерия состоит в том, что статистика критерия  $t_2$  имеет распределение условно близкое к распределению Стьюдента с числом степеней свободы  $k_2$ . Для вычисления статистики критерия  $t_2$  и числа степеней свободы  $k_2$  используются следующие формулы:

$$t_2 = \frac{|\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2|}{\sqrt{\frac{S_1}{N_1} + \frac{S_2}{N_2}}}, \quad k_2 = \frac{\left(\frac{S_1^2}{N_1} + \frac{S_2^2}{N_2}\right)^2}{\frac{\left(\frac{S_1^2}{N_1}\right)^2}{N_1 - 1} + \frac{\left(\frac{S_2^2}{N_2}\right)^2}{N_2 - 1}} \quad (2).$$

В обоих вариантах  $t$ -критерия статистики критерия  $t_1$  и  $t_2$  количественно характеризуют различие между выборочными средними значениями  $\bar{Y}_1$  и  $\bar{Y}_2$ , при этом, чем больше эти статистики, тем менее вероятна нулевая гипотеза. Число степеней свободы является параметром распределения Стьюдента и заданное числовое значение этого параметра определяет функцию плотности вероятности  $f(t)$ , соответствующую этому распределению. В первом варианте вычислений статистика  $t_1$  имеет распределение Стьюдента с  $k_1$  степенями свободы. Во втором варианте  $t$ -критерия статистика  $t_2$  имеет приближенное распределение Стьюдента с числом степеней свободы  $k_2$ , поэтому последующие вычисления для этого варианта имеют в определенной степени приближенный характер. Дальнейшие действия, направленные на проверку нулевой гипотезы, вычисление ошибки второго рода, мощности критерия, аналогичны для обоих вариантов  $t$ -критерия. Поэтому расчетные значения статистик  $t$ -критерия  $t_1$  и  $t_2$  будем обозначать через  $t_p$ . В первом варианте вычислений  $t$ -критерия под значением  $t_p$  будем понимать значение  $t_1$ , т.е.  $t_p = t_1$ , а во втором варианте под значением  $t_p$  будем понимать  $t_2$ , т.е.  $t_p = t_2$ .

Величина  $p$ , характеризующая вероятность нулевой гипотезы, вычисляется из уравнения

$$p = \int_{t_p}^{\infty} f(t) dt, \quad \text{где } f(t) \text{ – плотность вероятности распределения Стьюдента с числом степеней}$$

свободы  $k_1$  или  $k_2$ . Число степеней свободы выбирается в зависимости от варианта вычислений  $t$ -критерия. Для автоматизации вычислений интеграла и нахождения значения  $p$  может быть использована, например, встроенная статистическая функция СТЬЮДРАСП табличного процессора Excel 2007 или аналогичные статистические функции этого табличного процессора последующих версий. Также для проверки нулевой гипотезы при односторонней альтернативной гипотезе из уравнения  $\alpha = \int_{t_{кр}}^{\infty} f(t) dt$  может быть вычислена величина  $t_{кр}$ . Для автоматизации

вычислений данного уравнения и нахождения значения  $t_{кр}$  может быть использована статистическая функция СТЬЮДРАСПОБР табличного процессора Excel 2007 или аналогичные статистические функции последующих версий этой программы. Вычисленные значения  $p$  и  $t_{кр}$  необходимы для проверки (опровержения) нулевой гипотезы. При принятии решения все вероятности, меньшие или равные  $\alpha$  считаются малыми, а разность между выборочными средними значениями  $\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2$  значимой, если  $t_p$  больше или равна  $t_{кр}$ . Обычно в большинстве научных публикаций принятие решения в отношении гипотезы  $H_0$  при зафиксированной ошибке первого рода  $\alpha$  принимается в соответствии со следующим правилом. Если  $t_p \geq t_{кр}$  и, соответственно,  $p \leq \alpha$ , то есть основание отклонить нулевую гипотезу  $H_0$  и принять альтернативную  $H_1$ . Если  $t_p < t_{кр}$  и, следовательно,  $p > \alpha$ , то нет оснований отклонить нулевую гипотезу  $H_0$ . Следует отметить, что условия  $t_p \geq t_{кр}$  и  $p \leq \alpha$  формально взаимосвязаны и выполняются одновременно, также как и условия  $t_p < t_{кр}$  и  $p > \alpha$ .

Решение в отношении гипотезы  $H_0$ , принимаемое на основании приведенных выше правил, не учитывает вероятность ошибки второго рода и мощность критерия. Выводы в отношении гипотезы  $H_0$  можно считать состоятельными, когда правило, на основании которого принимается решение, учитывает как ошибку первого рода  $\alpha$ , так и мощность (чувствительность) критерия  $1 - \beta$ .

Для вычисления мощности используется функция плотности вероятности нецентрального распределения Стьюдента. Это достаточно сложная математическая функция и ее интегрирование представляет существенные трудности для исследователей, не имеющих специальной математической подготовки. Для автоматизации вычислений, связанных с этой функцией, необходимо использовать специальные программы, например систему компьютерной математики Maple. Например, популярный и часто используемый для статистической обработки экспериментальных данных табличный процессор Excel, даже последних версий, не содержит встроенных функций, автоматизирующих интегрирование нецентрального распределения Стьюдента.

Расчетное значение ошибки второго рода  $\beta_p$  может быть вычислено по формуле  $\beta_p = 1 - \int_{t_{кр}}^{\infty} s(t) dt$ ,

где  $s(t)$  – функция плотности вероятности нецентрального распределения Стьюдента. Для первого варианта  $t$ -критерия нецентральное распределение Стьюдента  $s(t)$  задается числом степеней свободы  $k_1$  и параметром нецентральности  $\lambda = t_1$ , а для второго варианта – числом степеней свободы  $k_2$  и параметром нецентральности  $\lambda = t_2$ . Соответственно, мощность критерия вычисляется по формуле  $1 - \beta_p = \int_{t_{кр}}^{\infty} s(t) dt$ . Для автоматизации вычислений можно использовать

электронный ресурс Keisan online calculator, который находится в открытом доступе по адресу <https://keisan.casio.com>.

С учетом вычисленных значений ошибки второго рода  $\beta_p$  и мощности критерия  $1 - \beta_p$  могут быть сформулированы следующие выводы в отношении проверяемой нулевой гипотезы  $H_0$ . В случае, когда при выполнении условия  $p \leq \alpha$  статистическая гипотеза  $H_0$  отклоняется, то принимаемая на этом основании статистическая гипотеза  $H_1$  является состоятельной и отражает реальные различия между средними значениями  $\bar{Y}_1$  и  $\bar{Y}_2$ , если ошибка второго рода  $\beta_p$  не превосходит зафиксированного в начале исследования значения  $\beta$ , а вычисленная мощность критерия  $1 - \beta_p$  не меньше фиксированной мощности  $1 - \beta$ . При исследовании малых выборок ситуация, когда  $p \leq \alpha$ , но  $\beta_p > \beta$  и  $(1 - \beta_p) < (1 - \beta)$ , указывает на большую ошибку второго рода и на недостаточную мощность критерия, которая может быть увеличена за счет увеличения объема выборочных совокупностей. Очевидно, что статистические различия можно считать значимыми и особенно надежными, если условия  $p \leq \alpha$  и  $(1 - \beta_p) \geq (1 - \beta)$  выполняются для выборок, объем которых меньше 30 значений. Кроме этого, отклонение гипотезы  $H_0$  при  $p \leq \alpha$ , высокой мощности  $(1 - \beta_p) \geq (1 - \beta)$  и малой ошибке второго рода  $\beta_p < \beta$  имеет большое значение, поскольку позволяет обосновать достаточность объема малой выборки. Это важно при проведении фармакологических исследований, когда малый объем исследуемых выборок обычно объективно обоснован. Следовательно, при анализе малых выборок в случае отклонения нулевой гипотезы ( $p \leq \alpha$ ) этот вывод можно считать состоятельным, если вычисленная ошибка второго рода  $\beta_p$  меньше зафиксированного значения  $\beta$ , а вычисленная мощность  $t$ -критерия  $1 - \beta_p$  больше зафиксированной мощности  $1 - \beta$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного теоретического исследования был разработан способ оценки мощности, который совместно с алгоритмом  $t$ -критерия позволяет уточнить выводы в отношении

проверяемой статистической гипотезы об отсутствии значимых различий между средними значениями нормально распределенных выборок. Разработанный способ может быть использован для двух вариантов  $t$ -критерия, один из которых используется для сравнения средних значений при значимо не различающихся дисперсиях, а другой – при значимо различающихся дисперсиях. Для автоматизации вычисления мощности и ошибки второго рода предложено использование доступного интернет-ресурса Keisan online calculator, который находится в открытом доступе по адресу <https://keisan.casio.com>. Разработанный способ содержит следующие этапы вычислений.

1. Для анализируемых выборочных совокупностей  $Y_1$  и  $Y_2$ , имеющих объемы соответственно  $N_1$  и  $N_2$ , по следующим формулам вычисляются выборочные средние значения  $\bar{Y}_1$  и  $\bar{Y}_2$ , а также выборочные значения несмещенных дисперсий  $S_1^2$  и  $S_2^2$ :

$$\bar{Y}_1 = \frac{\sum_{i=1}^{N_1} y_{1i}}{N_1}, \quad \bar{Y}_2 = \frac{\sum_{i=1}^{N_2} y_{2i}}{N_2}, \quad S_1^2 = \frac{\sum_{i=1}^{N_1} (y_{1i} - \bar{Y}_1)^2}{N_1 - 1}, \quad S_2^2 = \frac{\sum_{i=1}^{N_2} (y_{2i} - \bar{Y}_2)^2}{N_2 - 1}. \quad (3)$$

2. При помощи критерия согласия  $\chi^2$  (хи-квадрат) производится проверка статистической гипотезы о соответствии эмпирических распределений анализируемых выборок теоретическому нормальному распределению. Для анализа малых выборок целесообразно использовать равночастотную группировку эмпирических данных [1]. В качестве параметров нормального распределения используются выборочные параметры  $\bar{Y}_1$ ,  $S_1^2$  и  $\bar{Y}_2$ ,  $S_2^2$ . В случае, если для выборок  $Y_1$  и  $Y_2$  обоснованно принимается гипотеза о нормальности их распределения, то для проверки гипотезы об отсутствии значимых различий между средними значениями  $\bar{Y}_1$  и  $\bar{Y}_2$  этих выборок можно использовать  $t$ -критерий Стьюдента.

3. При помощи критерия Фишера [2] проверяется статистическая гипотеза об отсутствии значимых различий между выборочными дисперсиями  $S_1^2$  и  $S_2^2$ . Если выборочные дисперсии значимо не различаются, то для сравнения выборочных средних значений  $\bar{Y}_1$  и  $\bar{Y}_2$  применяется первый вариант вычислений  $t$ -критерия, а в случае значимых различий между ними – второй.

4. Для проверки статистической гипотезы об отсутствии значимых различий между средними значениями  $\bar{Y}_1$  и  $\bar{Y}_2$  фиксируется уровень значимости (ошибка первого рода)  $\alpha$  и специфичность критерия  $1 - \alpha$ , а также допустимая ошибка второго рода  $\beta$  и мощность критерия  $1 - \beta$ .

5. Выполняются вычисления по первому или второму варианту  $t$ -критерия. В результате определяются значения статистик  $t_1$  или  $t_2$ , а также соответствующие им степени свободы  $k_1$  или  $k_2$ .

6. В результате решения следующих уравнений производится вычисление вероятности  $p$  нулевой гипотезы  $H_0$  и критического значения статистики  $t_{кр}$ :

$$p = \int_{t_p}^{\infty} f(t) dt, \quad \alpha = \int_{t_{кр}}^{\infty} f(t) dt,$$

где  $f(t)$  – плотность распределения вероятности (распределение Стьюдента) с числом степеней свободы  $k_1$  или  $k_2$  в зависимости от выбранного варианта вычислений  $t$ -критерия. Также в первом варианте вычислений  $t$ -критерия  $t_p = t_1$ , а во втором варианте  $t_p = t_2$ . Для автоматизации вычислений могут быть использованы, например, встроенные статистические функции табличного процессора Excel.

7. Расчетное значение ошибки второго рода  $\beta_p$  и мощность критерия  $1 - \beta_p$  вычисляются по формулам:

$$\beta_p = 1 - \int_{t_{кр}}^{\infty} s(t) dt, \quad 1 - \beta_p = \int_{t_{кр}}^{\infty} s(t) dt,$$

где  $s(t)$  – функция плотности вероятности для нецентрального распределения Стьюдента. Для первого варианта  $t$ -критерия нецентрального распределения Стьюдента  $s(t)$  задается числом степеней свободы  $k_1$  и параметром нецентральности  $\lambda = t_1$ , а для второго варианта – числом

степеней свободы  $k_2$  и параметром нецентральности  $\lambda = t_2$ . Для автоматизации вычисления можно использовать электронный ресурс Keisan online calculator, который находится в открытом доступе по адресу <https://keisan.casio.com>.

8. Решение об отклонении гипотезы  $H_0$  принимается при выполнении следующих условий:  $t_p \geq t_{кр}$ ,  $p \leq \alpha$  и  $\beta_p < \beta$  и  $(1 - \beta_p) \geq (1 - \beta)$ . Вероятность нулевой гипотезы  $p$  не должна быть больше зафиксированной ошибки первого рода  $\alpha$ , а мощность критерия  $1 - \beta_p$  не должна быть меньше зафиксированной мощности  $1 - \beta$ . Если указанные условия выполняются, то вывод об отклонении гипотезы  $H_0$  и принятие альтернативной гипотезы  $H_1$  можно считать состоятельным даже при малых объемах выборочных совокупностей. Если условия  $t_p \geq t_{кр}$ ,  $p \leq \alpha$  выполняются, но мощность критерия недостаточна  $(1 - \beta_p) < (1 - \beta)$ , то это указывает на необходимость проведения дополнительных исследований с целью увеличения объема выборок и повышения мощности критерия. Постепенное увеличение объема выборок и проверка мощности  $t$ -критерия позволит оптимизировать проведение экспериментов и обеспечить экономию времени и средств.

*Пример практического применения  $t$ -критерия с оценкой его мощности.* Рассмотрим вычисление мощности  $t$ -критерия на практическом примере. В приведенной ниже последовательности действий непосредственные вычисления, связанные с нахождением выборочных средних, дисперсий, проверкой выборок на нормальность, проверкой равенства дисперсий, не приводятся, но показаны результаты этих вычислений. Это сделано с целью обратить основное внимание непосредственно на  $t$ -критерий, оценку его мощности и формулировку выводов, но вместе с тем отразить и общий порядок вычислений.

Пусть в результате проведенных экспериментов получены две выборочные совокупности  $Y_1$  и  $Y_2$ . Каждая из выборок содержит по десять значений, т.е.  $N_1 = N_2 = 10$ . Множества числовых значений выборок  $Y_1$  и  $Y_2$  количественно выражают состояние единиц наблюдения, вызванные факторными воздействиями  $X_1$  и  $X_2$ .

1. Выборочные средние значения и дисперсии для анализируемых выборок, вычисленные по формулам (3), соответственно равны:  $\bar{Y}_1 = 151,9$ ;  $S_1^2 = 12,25$ ;  $\bar{Y}_2 = 155,6$ ;  $S_2^2 = 5,29$ .
2. В силу малого объема анализируемых выборок непосредственно проверить статистическую гипотезу о нормальном распределении выборок не представляется возможным. Допустим, что имеются теоретические основания и опубликованные экспериментальные результаты, позволяющие полагать, что в данных экспериментах значения результативного признака в анализируемых выборках распределены по нормальному закону.
3. В результате проверки статистической гипотезы об отсутствии значимых различий между выборочными дисперсиями  $S_1^2$  и  $S_2^2$  при помощи критерия Фишера на уровне значимости  $\alpha = 0,05$  установлено, что выборочные дисперсии значимо не различаются.

$$F_p = \frac{S_1^2}{S_2^2} = \frac{12,25}{5,29} = 2,32; \quad p = 0,11 > 0,05.$$

Следовательно, можно использовать первый вариант  $t$ -критерия.

4. Для проверки гипотезы об отсутствии значимых различий между выборочными средними значениями зафиксируем ошибку первого рода  $\alpha = 0,05$  и ошибку второго рода  $\beta = 4 \cdot \alpha = 4 \cdot 0,05 = 0,2$ . Соответственно специфичность  $t$ -критерия равна  $1 - \alpha = 0,95$ , а мощность фиксируется на уровне  $1 - \beta = 1 - 0,2 = 0,8$ .
5. Вычислим статистику  $t$ -критерия  $t_p = t_1$  по формулам (1).

$$S_x = \sqrt{\frac{(N_1 - 1)S_1^2 + (N_2 - 1)S_2^2}{N_1 + N_2 - 2}} = \sqrt{\frac{9 \cdot 12,25 + 9 \cdot 5,29}{18}} = 2,96; \quad t_p = \frac{|\bar{Y}_1 - \bar{Y}_2|}{S_x \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}} = \frac{|151,9 - 155,6|}{2,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{10} + \frac{1}{10}}} = 2,8.$$

6. Вычислим вероятность  $p$  нулевой гипотезы  $H_0$  и критическое значение статистики  $t_{кр}$ . Для автоматизации вычислений воспользуемся табличным процессором Microsoft Excel. Статистика  $t$ -критерия  $t_p$  имеет теоретическое распределение Стьюдента  $f(t)$ . Число степеней свободы, полностью определяющее эту функцию, равно  $k_1 = N_1 + N_2 - 2 = 10 + 10 - 2 = 18$ . Для автоматизации вычислений интеграла  $p = \int_{t_p}^{\infty} f(t) dt$  воспользуемся статистической функцией СТЬЮДРАСП табличного процессора Excel 2007. Результат вычислений:  $p = \text{СТЬЮДРАСП}(2,8; 18; 1) = 0,006$ . Для решения уравнения  $\alpha = \int_{t_{кр}}^{\infty} f(t) dt$  при условии, что  $\alpha = 0,05$ , воспользуемся функцией СТЬЮДРАСПОБР. Данная функция вычисляет критическое значение  $t_{кр}$  для двух областей  $t < -t_{кр}$  и  $t > t_{кр}$  распределения Стьюдента. Поэтому при задании функции в поле «вероятность» необходимо указывать значение  $2 \cdot \alpha = 0,1$ . Результат вычислений:  $t_{кр} = \text{СТЬЮДРАСПОБР}(0,1; 18) = 1,73$ .

7. Вычислим расчетные значения мощности  $t$ -критерия  $1 - \beta_p = \int_{t_{кр}}^{\infty} s(t) dt$  и ошибки второго рода  $\beta_p$ .

В данном интеграле функция  $s(t)$  – нецентральное распределение Стьюдента с числом степеней свободы  $k_1 = 18$  и параметром нецентральности  $\lambda = t_p = 2,8$ . Для автоматизации вычисления воспользуемся электронным калькулятором Keisan online calculator, который находится в открытом доступе по адресу <https://keisan.casio.com>. (рис.)

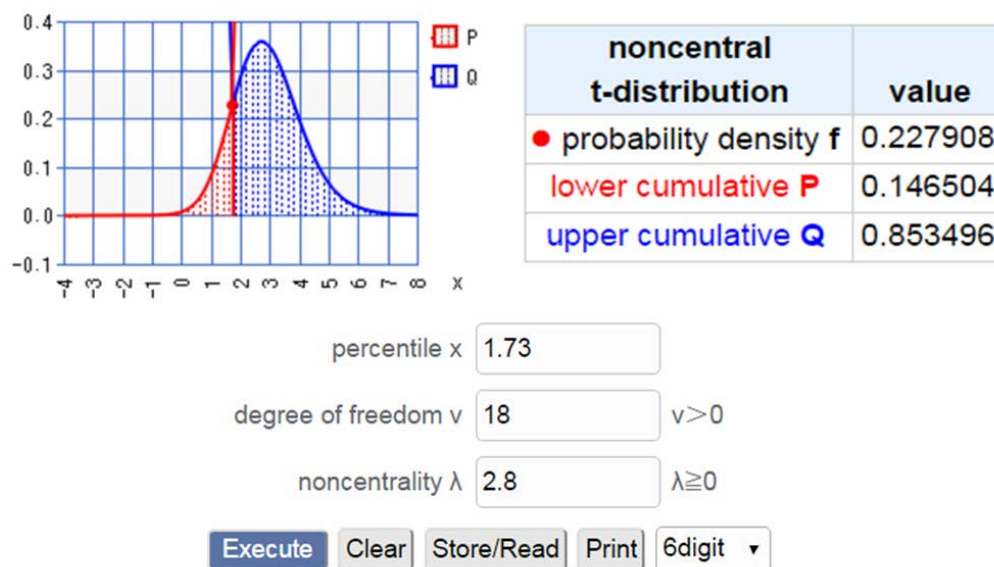


Рис. Рабочий лист калькулятора Keisan online calculator

На рабочем листе калькулятора в поле «percentile» вводится критическое значение статистики  $t_{кр} = 1,73$ . В поле «degree of freedom» указывается число степеней свободы  $k_1 = 18$ . В поле «noncentrality» заносится значение параметра нецентральности  $\lambda = t_p = 2,8$ . После нажатия кнопки «Execute» калькулятор вычисляет расчетную вероятность ошибки второго рода  $\beta_p = 0,15$  (lower cumulative P) и расчетную мощность  $t$ -критерия  $1 - \beta_p = 0,85$  (upper cumulative Q).

8. Поскольку в результате вычислений установлено, что  $(t_p = 2,8) > (t_{кр} = 1,73)$  и  $(p = 0,006) < (\alpha = 0,05)$



, то это значит, что есть основания отклонить гипотезу  $H_0$  и принять гипотезу  $H_1$ . Среднее значение  $\bar{Y}_2 = 155,6$  выборки  $Y_2$  значимо больше среднего значения  $\bar{Y}_1 = 151,9$  выборки  $Y_1$ . При этом расчетная вероятность ошибки второго рода  $\beta_p = 0,15$  меньше зафиксированного в начале исследования значения  $\beta = 0,2$ . Расчетная мощность  $t$ -критерия  $1 - \beta_p = 0,85$  больше зафиксированной мощности  $1 - \beta = 0,8$ . Следовательно, вывод о значимом различии выборочных средних значений можно считать состоятельным, несмотря на малый объем исследуемых выборочных совокупностей.

## Заключение

Разработанный способ вычисления мощности является логическим завершением  $t$ -критерия и позволяет рассматривать его как законченную процедуру принятия статистического решения в отношении проверяемой гипотезы. Предложенный порядок вычисления и вариант их автоматизации позволяет достаточно просто и без больших временных затрат провести статистический анализ и обосновать состоятельность статистических выводов, поскольку в результате проведенных вычислений становятся известными все статистические ошибки (первого и второго рода). Решение в отношении проверяемой гипотезы принимается на основании сравнения вычисленных вероятностей и статистических ошибок с заданными в начале исследования значениями. Предложенный способ вычислений может представлять интерес для исследователей, не имеющих специальной математической подготовки, но использующих в своей работе методы математической статистики.

## Литература (references)

1. Лямец Л.Л., Евсеев А.В. Методика проверки гипотезы о нормальном распределении малой выборки в фармакологических исследованиях // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – №1, Т.18. – С. 55-66. [Ljamec L.L., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical Academy. – 2019. – N1, V.18. – P. 55-66. (in Russian)]
2. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии: Руководство. В 2-х томах / Под редакцией Ю.М. Комарова. Т.1. Теоретическая статистика. – М.: Медицина, 2000. – 412 с. [Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. *Statistika v medicine i biologii: Rukovodstvo. T.1. Teoreticheskaja statistika*. Statistics in medicine and biology: a Guide. V.1 Theoretical statistics. – Moscow: Medicine, 2000. – 412 p. (in Russian)]
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с. [Glanc S. *Mediko-biologicheskaja statistika*. Medico-biological statistics. – Moscow: Praktika, 1998. – 459 p. (in Russian)]
4. 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: LLC "Speech", 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

Козлова Евгения Карповна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: fmmi@smolgmu.ru

Колпакова Марина Анатольевна – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: fmmi@smolgmu.ru

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

УДК 616.831.-005.1-06:616.89-008.454-085.214.2

14.01.11 Нервные болезни

**ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

© Головина О.С., Елисеева Е.В., Калинин П.П., Переломова О. В.

*Тихоокеанский государственный медицинский университет, Россия, 690002, Владивосток, пр-т Острякова, 2**Резюме*

**Цель.** Оценить динамику когнитивных изменений у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, находящихся только на базовой терапии и получавших дополнительное лечение препаратом, содержащим антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в течение 12 нед.

**Методика.** Обследовано 112 пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта, средний возраст составил  $59,7 \pm 7,69$  лет. Оценка когнитивного статуса на каждом этапе лечения происходила с помощью шкалы MMSE (Mini-mental State Examination).

**Результаты.** Наиболее выраженная и существенная динамика когнитивных функций отмечена в первой группе. При назначении суточной дозировки 0,036 г (1-я группа) статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) получены на каждом этапе лечения (после 4, 8 и 12 нед. лечения). При лечении препаратом, содержащим антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в дозировке 0,018 г в сут. (2-я группа), отчетливая и статистически значимая ( $p < 0,001$ ) динамика наблюдалась к 4 неделе лечения и в период между 8 и 12 нед. приема. Улучшение когнитивных функций в контрольной группе наблюдалось с 8 нед. терапии ( $p = 0,007$ ).

**Заключение.** Включение препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, в протокол лечения у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта эффективно не только с целью коррекции тревожных расстройств, но и с целью восстановления когнитивных функций.

*Ключевые слова:* ишемический инсульт, ранний восстановительный период, когнитивные нарушения, антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, фармакологическая коррекция

**DYNAMICS OF COGNITIVE DISTURBANCES IN PATIENTS IN THE EARLY RESTORATIVE PERIOD OF ISCHEMIC STROKE**

Golovina O.S., Eliseeva E.V., Kalinskii P.P., Perelomova O.V.

*Pacific State Medical University, 2, Ostryakova Av., 690002, Vladivostok, Russia**Abstract*

**Objective.** To assess the dynamics of cognitive changes in patients in the early recovery period of ischemic stroke for 12 weeks, who were only on basic therapy and who received additional treatment with a drug containing antibodies to the brain-specific S-100 protein and endothelial NO-synthase.

**Methods.** Surveyed 112 patients in the early recovery period of ischemic stroke, the average age was  $59.7 \pm 7.69$  years. Evaluation of cognitive status at each stage of treatment was carried out using the MMSE (Mini-mental State Examination) scale.

**Results.** The most pronounced and significant dynamics of cognitive functions was noted in the first group. When prescribing a daily dosage of 0.036 g (group 1), statistically significant differences ( $p < 0.001$ ) were obtained at each stage of treatment (after 4, 8, and 12 weeks of treatment). In the treatment with a preparation containing antibodies to the brain-specific protein S-100 and endothelial NO-synthase at a dosage of 0.018 g per day (group 2), a clear and statistically significant ( $p < 0.001$ ) dynamics was

observed by week 4 of treatment and between 8 and 12 weeks of admission. Improvement of cognitive functions in the control group was observed only from the 8th week of therapy ( $p=0.007$ ).

*Keywords.* Ischemic stroke, early recovery period, cognitive impairment, antibodies to the brain-specific S-100 protein and endothelial NO-synthase, pharmacological correction

## Введение

В результате ишемической катастрофы, как в остром, так и в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта у 40-70% пациентов развиваются нарушения памяти [8], внимания, формируются трудности при анализе информации, построении программы действий, тяжело запоминается новая информация; все эти изменения объединены понятием «когнитивные нарушения». Патогенетически этот процесс объясняется повреждением тканей головного мозга за счет нарушенного мозгового кровообращения, накоплением продуктов распада отмерших нейронов в глиальной ткани, формированием окислительного стресса, вследствие чего затрудняется или полностью блокируется синаптическая передача между нейронами, осложняя процесс передачи информации. Поэтому анализ эффективности различных методов лечения и влияние на когнитивные функции у постинсультных больных представляет клинический интерес.

В зависимости от степени тяжести, когнитивные нарушения в результате перенесенного инсульта подразделяются на субъективные, легкие, умеренные и тяжелые (деменция) [6]. Тактика ведения данных пациентов направлена на раннюю диагностику первичных нарушений памяти и назначение эффективной терапии с целью коррекции имеющихся когнитивных изменений и профилактики (отсрочки наступления) деменции.

Цель исследования – оценить динамику когнитивных изменений у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта (в течение 12 нед.), находящихся только на базовой терапии и получавших дополнительное лечение с препаратом, содержащим антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе.

## Методика

В исследовании приняли участие 112 пациентов в возрасте 40-75 лет, (средний возраст  $59,7 \pm 7,69$  лет) в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. На базе неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница №1» проведен набор в исследование, в дальнейшем проводилось диспансерное наблюдение. Пациенты I группы – 36 человек получали препарат с антителами к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в дозировке 0,036 г/сут (по 2т-3р) на протяжении 12 нед. Представители II группы, – 36 пациентов, – дополнительно к базовой терапии получали препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в суточной дозировке 0,018 г/сут (по 1т-3р) в течение 12 нед. III группа (сравнения) включала 40 больных, которым проводилось только базисное лечение (антиагреганты, статины, антикоагулянты и антигипертензивные препараты). Группы были равнозначны по возрасту, полу, степени исходного проявления когнитивного дефицита.

В исследовании не участвовали пациенты с онкологическими заболеваниями, иммунодефицитными состояниями, с хроническими заболеваниями в стадии обострения, недееспособные люди, лица с психическими заболеваниями, с сахарным диабетом в стадии декомпенсации. Обследование включало наблюдение за пациентами продолжительностью 12 недель. Рандомизация пациентов осуществлялась на первом визите (18-21-й день после ишемического инсульта), после чего пациентам назначали препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, 2-й визит – осмотр на 4-й неделе терапии, 3-й визит – осмотр пациентов на 8-й нед. проводимой терапии, 4-й визит – осмотр на 12-й нед. Во время всех визитов проводилась динамическая оценка когнитивных функций с использованием шкалы MMSE [4].

Статистическая обработка материалов производилась с помощью программного обеспечения STATISTICA 13 (StatSoft, Inc., США) и Excel (Microsoft Office 2016). Сравнение средних значений количественных признаков в зависимых и независимых группах выполняли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента, так как полученные массивы данных подчинялись нормальному закону распределения и выполнялось условие равенства (гомоскедастичности) дисперсий. Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в группах оценивали с помощью критериев Шапиро-Франка, Андерсона-Дарлинга, Крамера-фон-Мизеса и

критерия согласия Пирсона  $\chi^2$  [3, 5]. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Дескриптивные статистики в тексте представлены как  $M \pm m$  (где  $M$  – среднее,  $m$  – стандартная ошибка средней величины). Для итогового сравнения средних значений в группах были построены диаграммы размаха.

## Результаты исследования и их обсуждение

Полностью ориентированы во времени были 77 (68,75%) пациентов, полностью ориентированы в месте – 73 (65,18%) человека, 36 (32,14%) больных не могли указать лишь палату, один пациент называл страну и город. Нормальное восприятие (повторение слов) отмечено у 107 (95,53%) пациентов, 5 (4,46%) исследуемых не справились с заданием. Трудности с концентрацией внимания испытывали 51 (45,53%) человек. Легкие нарушения памяти выявлены у трети пациентов – 48 человек (42,86%), 68 человек (60,71%) смогли повторить ранее названные 3 слова. Все пациенты называли 2 представленных предмета (ручка, часы) и повторяли услышанную фразу. Прочсть и выполнить написанное («вытяните правую руку вперед и дотроньтесь до мочки левого уха») смогли 52 (46,43%) человека, 60 (53,57%) человек могли лишь прочсть текст, но не понимали, что делать далее. 82 (73,21%) пациента смогли самостоятельно написать предложение. 94 (83,93%) пациентов смогли нарисовать заданный рисунок.

Средний балл по шкале MMSE среди обследованных составил  $26,15 \pm 1,27$ , что соответствует умеренному когнитивному расстройству (УКР). УКР – переходное состояние, при котором снижение когнитивных функций выходит за рамки возрастного снижения когнитивных способностей, свойственного естественному старению, но не достигает степени социальной дезадаптации и деменции [6, 7].

Больные с общим баллом по MMSE ниже 24 баллов в исследование не включались.

При анализе возрастных групп отмечалось ухудшение когнитивных функций в старших возрастных группах. Так, в возрастной группе до 60 лет средний балл по шкале MMSE составил  $27,53 \pm 0,55$  балла, в возрастной группе от 60 до 75 лет средний балл составил  $25,3 \pm 0,78$  балла до лечения (рис. 1).

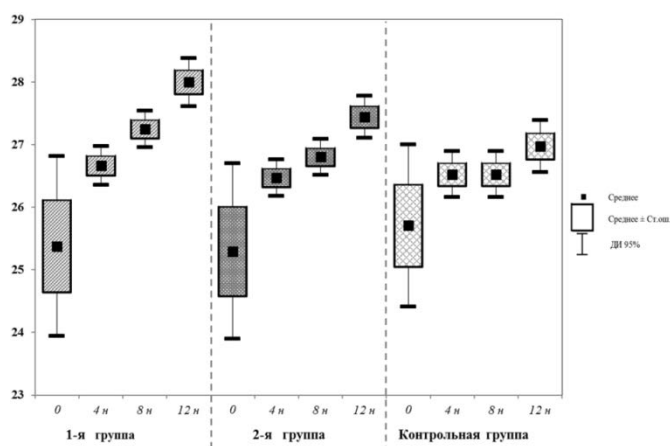


Рис. 1. Диаграмма размаха когнитивных нарушений у пациентов в возрастной группе от 40 до 75 лет по шкале Mini-mental State Examination (MMSE)

Спустя 12 нед. терапии при оценке памяти, в первой и второй группах все пациенты полностью были ориентированы во времени. В контрольной группе 5 человек не называли день недели и 3 человек затруднялись сказать время года. Из первой группы все пациенты были полностью ориентированы в месте, из второй группы 2 больных не могли указать адрес, где находятся, в группе контроля 2 пациента не называли адреса медицинского учреждения и этаж. Нормальное восприятие (повторение слов) было отмечено у всех пациентов. Трудности с концентрацией внимания (назвать слово наоборот) с первой группы не выполняло 4 человека, из группы II – 6 пациентов, в группе контроля эти сложности возникли у 9 испытуемых. С серийным счетом не справилось 2 человека из группы I, из группы II таких пациентов было 5, и в группе контроля серийный счет в полном объеме не выполнило 9 человек. Нарушения памяти (вспомнить 3 ранее названных слова) не смогли 4 человека из первой группы, 7 человек из группы 2 и более чем у трети пациентов с группы контроля. Все пациенты называли 2 представленных предмета (ручка, часы) и повторяли услышанную фразу. С трехэтапной командой на заданное действие не

справилось 2 человека из II группы и 5 пациентов с группы контроля. Прочсть и выполнить написанное смогли все пациенты из I и II групп, и у 2 пациентов из группы контроля это вызвало сложность. Все пациенты смогли самостоятельно написать предложение. У 3 пациентов с группы II и у 6 с группы контроля не получилось срисовать рисунок. Таким образом, положительная динамика прослеживалась в первой группе пациентов, получающих препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и NO-синтазе, в дозировке 0,036 г.

В каждой группе были выделены подгруппы пациентов, разделенные по возрасту – до 60 лет и после 60 лет соответственно. При анализе возрастных групп отмечалось ухудшение когнитивных функций в старших возрастных группах. В возрастной группе до 60 лет средний балл по шкале MMSE составил  $27,53 \pm 0,55$  балла, а в возрастной группе от 60 до 75 лет средний балл составил  $25,3 \pm 0,78$  балла до лечения. Результаты динамики по шкале MMSE после 12 недель лечения в подгруппах представлены на рис. 2.

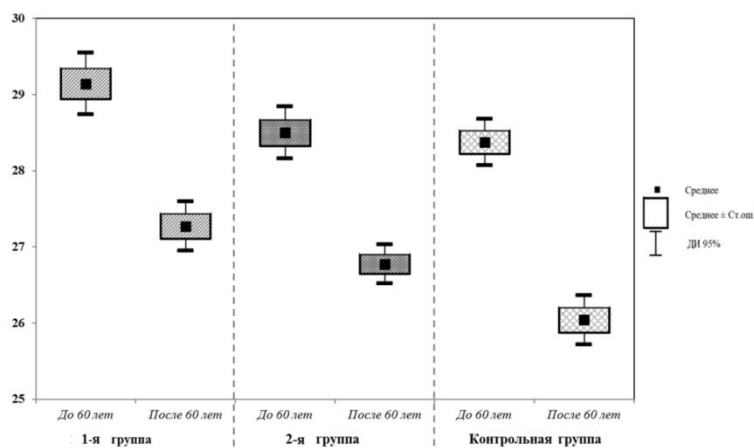


Рис. 2. Диаграмма размаха когнитивных нарушений в подгруппах «до 60 лет» и «после 60 лет» по шкале Mini-mental State Examination (MMSE)

При анализе возрастных групп отмечалось ухудшение когнитивных функций в старших возрастных группах. При оценке показателей «до 60 лет» и «после 60 лет» в исследуемых трех группах получены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Более высокие итоговые показатели выявлены в первой группе.

Утрата когнитивных функций ведет не только к снижению социальной адаптации, лишает пациента возможности оставаться независимым и активным, но и ложится бременем по уходу за пациентом на его родственников [2]. Поэтому поиск методов фармакологической коррекции когнитивных нарушений имеет большое практическое значение [1, 7].

При анализе полученных результатов очевиден положительный рост в когнитивной сфере у пациентов, получавших дополнительно к основному лечению препарат с антителами к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе. В I группе явная положительная динамика наблюдалась к 8 нед. терапии, во II – к 12 нед. лечения.

Установлены различия в восстановлении когнитивных функции (таких как память, концентрация внимания, запоминание), у пациентов в различных возрастных группах. В подгруппе «до 60 лет» отмечено улучшение памяти и внимания во всех трех группах, что вероятно связано с лучшей нейропластичностью, у пациентов этой группы активно восстанавливался неврологический дефицит (парезы, нарушения речи, координация). Меньшая положительная динамика когнитивных функций по шкале MMSE прослежена у пациентов в подгруппе «после 60 лет». У этих пациентов чаще выявлялась атрофия коры головного мозга по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии, а также отмечены в анамнезе повторные нарушения мозгового кровообращения.

Во всех группах наблюдения к 12 нед. лечения отмечены статистически значимые результаты ( $p < 0,001$ ) по показателю MMSE, но наиболее выраженная и существенная динамика прослеживается в первой группе. При назначении суточной дозировки 0,036 г (1-я группа) статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ) получены на каждом этапе лечения (после 4, 8 и 12 нед. лечения). При лечении препаратом, содержащим антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе в дозировке 0,018 г в сут. (2-я группа), отчетливая и статистически значимая ( $p < 0,001$ ) динамика наблюдалась к 4 нед. лечения и в период между 8 и 12 нед. приема. Улучшение когнитивных функций в контрольной группе наблюдалось только с 8 нед. терапии ( $p = 0,007$ ).

## Заключение

Таким образом, включение препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, в протокол лечения у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта эффективно не только с целью коррекции тревожных расстройств, но и с целью восстановления когнитивных функций.

## Литература (references)

1. Головина О.С., Калинин П.П., Елисеева Е.В., Калинин Д.П. Влияние препарата, содержащего антитела к мозгоспецифическому белку S-100 и эндотелиальной NO-синтазе, на степень тревожно-депрессивных расстройств и астении у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // Пермский медицинский журнал. – 2017. – №5. – С. 28-34 [Golovina O.S., Kalinskii P.P., Eliseeva E.V., Kalinskii D.P. *Vliyanie preparata, soderzhashchego antitela k mozgospetsificheskomu belku S-100 i endotelial'noi NO-sintaze, na stepen' trevozhno-depressivnykh rasstroystv i astenii u patsientov v rannem vosstanovitel'nom periode ishemicheskogo insul'ta*. The effect of a drug containing antibodies to the brain – specific protein S-100 and endothelial NO synthase on the degree of anxiety –depressive disorders and asthenia in patients in the early recovery period of ischemic stroke. *Permskii meditsinskii zhurnal*. – 2017. – N5. – P. 28-34. (in Russian)]
2. Белова А.Н., Прокопенко С.В. Нейрореабилитация. – 2010. – С. 650-675. [Belova A.N., Prokopenko S.V. *Neiroreabilitatsiya*. Neurorehabilitation. – 2010. – P. 650-675. (in Russian)]
3. Гржибовский А. М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика // Экология человека. – 2008. – № 1. – С.52–58. [Grzhibovskii A. M. *Tipy dannykh, proverka raspredeleniya i opisatel'naya statistika*. Data Types, Distribution Checks, and Descriptive Statistics// *Ekologiya cheloveka*. – 2008. – N1. – P. 52-58. (in Russian)]
4. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. – Москва, 2005. – С.43-46 [Zakharov V.V., Yakhno N.N. *Kognitivnye rasstroystva v pozhilom i starcheskom vozraste*. Cognitive impairment in the elderly and senile. *Metodicheskoe posobie dlya vrachei*. – Moskva, 2005. – P. 43-46. (in Russian)]
5. Холматова К. К. Экспериментальные исследования в медицине и здравоохранении: планирование, обработка данных, интерпретация результатов // Экология человека. – 2016. – №11. – С. 50-58 [Kholmatova K. K. *Eksperimental'nye issledovaniya v meditsine i zdravookhranении: planirovanie, obrabotka dannykh, interpretatsiya rezul'tatov*. Experimental research in medicine and healthcare: planning, data processing, interpretation of results // *Ekologiya cheloveka*. – 2016. – N11. – P. 50-58. (in Russian)]
6. Левин О.С. Когнитивные нарушения в практике невролога. – Москва, 2006. – С. 48. [Levin O.S. *Kognitivnye narusheniya v praktike nevrologa*. Cognitive impairment in the practice of a neurologist. – Moscow, 2006. – P. 48. (in Russian)]
7. Левин О.С., Усольцева Н.И., Юнищенко Н.А. Постинсультные когнитивные нарушения: механизмы развития и подходы к лечению. Трудный пациент. – 2007. – N5(8). – С. 29-36. [Levin O.S., Usol'tseva N.I., Yunishchenko N.A. *Postinsul'tnye kognitivnye narusheniya: mekhanizmy razvitiya i podkhody k lecheniyu*. Post-stroke cognitive impairment: development mechanisms and treatment approaches. *Trudnyi patsient*. – 2007. – N5(8). – P. 29-36. (in Russian)]
8. Martin Dunitz. London. Vascular cognitive impairment. – 2002. – P. 9-26.

## Информация об авторах

Головина Олеся Сергеевна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Olesya0801@yandex.ru

Елисеева Екатерина Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет». E-mail: Yeliseeff@rbcmail.ru

Переломова Оксана Валерьевна – старший преподаватель кафедры физики и математики ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: operelomova@mail.ru

Калинский Павел Павлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и неврологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет». E-mail: kalinsky59@mail.ru

УДК 612.352.12

03.03.01 Физиология

**К ВОПРОСУ О НОВЫХ ИСТОЧНИКАХ ПОСТУПЛЕНИЯ ЭНДОГЕННОЙ ГЛЮКОЗЫ В КРОВЬ ПРИ ГОЛОДАНИИ****© Переверзев В.А.<sup>1</sup>, Сикорский А.В.<sup>1</sup>, Блажко А.С.<sup>1</sup>, Евсеев А.В.<sup>2</sup>, Никитина О.С.<sup>1</sup>, Разводовский Ю.Е.<sup>3</sup>, Вэлком М.О.<sup>4</sup>, Переверзева Е.В.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>*Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83*<sup>2</sup>*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*<sup>3</sup>*Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Республика Беларусь, 230009, Гродно, ул. Бульвар ленинского комсомола, 50*<sup>4</sup>*Нил Университет Нигерии, Нигерия, ФТС, Абуджа, 240102, объездная дорога аэропорта Джаби, область исследований и учреждений, Кадастровая зона С-ОО, участок 681**Резюме*

**Цель.** Установление новых источников поступления эндогенной глюкозы в кровь для поддержания должного уровня гликемии при разных функциональных состояниях (покоя и умственной работы) человека в условиях голодания, когда её экзогенное поступление минимально либо отсутствует.

**Методика.** Исследование выполнено с участием 13 молодых женщин 19-29 лет. У каждой испытуемой делалось по 14 определений содержания глюкозы: в цельной капиллярной крови, взятой из 4 пальца нерабочей руки (7 раз); в цельной венозной крови, взятой через катетер из срединной локтевой вены, той же нерабочей верхней конечности (также 7 раз сразу после забора капиллярной крови). Первые (исходные) определения содержания глюкозы в цельной капиллярной крови и в цельной венозной крови производили у испытуемых в состоянии функционального покоя натощак (через 10-12 ч. после приёма пищи, ночного голодания). Следующие 12 определений содержания глюкозы в крови производили у молодых женщин во время их умственной деятельности по 2 раза (сначала в цельной капиллярной, а затем в цельной венозной крови) через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 ч. от начала работы. Содержание глюкозы в цельной (капиллярной и венозной) крови определялось глюкозооксидазным методом с амперометрической детекцией при помощи системы контроля уровня глюкозы «Rightest GM100» (фирмы «Bionime», Швейцария) в 1-3 мкл крови с точностью до 0,1 мМ/л. Определяли абсолютные показатели содержания глюкозы в цельной капиллярной крови и цельной венозной крови, а также дополнительно рассчитывали капиллярно-венозную разницу в уровне гликемии. Положительные значения капиллярно-венозной разницы гликемии рассматривалось как свидетельство использования (потребления) глюкозы клетками тканей нерабочей руки. Отрицательные значения капиллярно-венозной разницы гликемии рассматривалось как свидетельство поступления глюкозы из клеток тканей нерабочей руки в кровь.

**Результаты.** Выявлено достоверное снижение содержания глюкозы в цельной капиллярной (на 6,8-13,9%) и цельной венозной (на 7,9-18,3%) крови молодых женщин при умственной работе натощак через 2-6 ч. после её начала по сравнению с исходным уровнем гликемии у этих же испытуемых в состоянии функционального покоя. Индивидуальный анализ капиллярно-венозной разницы содержания глюкозы в сосудах нерабочей руки натощак в состоянии как функционального покоя, так и функциональной активности (умственной работы) показал наличие среди испытуемых двух групп. Первую группу составили молодые женщины (8 человек), у которых капиллярно-венозная разница гликемии в состоянии функционального покоя и умственной работы натощак была отрицательной в 100% и  $83,3 \pm 5,4\%$  ( $p < 0,001$ ) случаев соответственно. Вторую группу из пяти молодых женщин составили испытуемые, у которых содержание глюкозы в цельной капиллярной крови было выше её содержания в цельной венозной крови как исходно в состоянии функционального покоя натощак, так и при умственной работе во время голодания. Достоверно более высокое содержание глюкозы в цельной венозной крови по сравнению с цельной капиллярной кровью у молодых женщин 1-й группы свидетельствует, что источником её поступления в кровь являются клетки тканей верхних конечностей – эндотелиоциты сосудов нерабочей руки (как основной и/или промежуточный источник) и, возможно, другие клетки (например, эпителиоциты кожи или иные). Рассчитанный вклад этого нового эндогенного источника глюкозы (эндотелиоцитов сосудов руки и, возможно, других клеток) в поддержание (повышение) должного уровня гликемии натощак составил у испытуемых 1-й группы в состоянии функционального покоя 34,2% ( $p < 0,005$ ) и умственной работы в условиях голодания от 16,8% до 33,7% ( $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Полученные факты, исключаяющие участие клеток печени, почек и кишечника в повышении уровня гликемии в цельной венозной крови, оттекающей от нерабочей руки по сравнению с капиллярной, и анализ научной литературы позволяют обоснованно предполагать, что таким новым, неопианным ранее источником поступления эндогенной глюкозы в кровь натошак могут быть эндотелиоциты сосудов нерабочей руки в виде основного или промежуточного (если глюкоза поступает в них из эпителиоцитов кожи) источника или другие клетки (например, форменные элементы крови).

*Ключевые слова:* глюкоза, гликемия, цельная кровь (капиллярная, венозная), источник, эндотелиоциты

#### ON THE ISSUE OF NEW SOURCES OF ENDOGENOUS GLUCOSE IN BLOOD DURING FASTING

Pereverzev V.A.<sup>1</sup>, Sikorsky A.V.<sup>1</sup>, Blazhko A.S.<sup>1</sup>, Evseev A.V.<sup>2</sup>, Nikitina O.S.<sup>1</sup>,  
Razvodovsky Yu.E.<sup>3</sup>, Velkom M.O.<sup>4</sup>, Pereverzeva E.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belarusian state medical University, 83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Smolensk state medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

<sup>3</sup>Institute of biochemistry of biologically active compounds of NAS of Belarus, 50, Bulvar Leninskijgo Komsomola St., 230009, Grodno, Republic of Belarus

<sup>4</sup>Nile University of Nigeria, site 681, Cadastral zone C-OO, research and institutions area, 240102, Jabi airport bypass, Abuja, Nigeria, FCS

#### Abstract

**Objective.** To establish new sources of endogenous glucose in the blood to maintain the proper level of glycemia in different functional states (rest and mental work) of a person under conditions of starvation, when its exogenous intake is minimal or absent.

**Methods.** The study was carried out with the participation of 13 young women aged 19-29 years. Each test subject had 14 determinations of glucose content: in whole capillary blood taken from 4 fingers of a non-working hand (7 times); in whole venous blood taken through a catheter from the median ulnar vein of the same inoperative upper limb (also 7 times immediately after capillary blood sampling). The first (initial) determinations of glucose in whole capillary blood and in whole venous blood were made in subjects in a state of functional rest on an empty stomach (10-12 hours after eating, night fasting). The following 12 determinations of blood glucose were performed in young women 2 times during their mental activity (first in whole capillary and then in whole venous blood) at 1, 2, 3, 4, 5, and 6 hours from the start of work. The glucose content in whole (capillary and venous) blood was determined by the glucose oxidase method with amperometric detection using the Rightest GM100 glucose level control system (Bionime, Switzerland) in 1-3  $\mu$ l of blood with an accuracy of 0.1 mM / L. Absolute glucose values in whole capillary blood and whole venous blood were determined, and capillary-venous difference in glycemia level was additionally calculated. The positive values of capillary-venous difference in glycemia was considered as evidence of the use (consumption) of glucose by cells of tissues of the non-working arm. Negative values of capillary-venous difference in glycemia were considered as evidence of glucose from the cells of tissues of the non-working arm into the blood.

**Results.** A significant decrease in glucose was found in whole capillary (by 6.8-13.9%) and whole venous (by 7.9-18.3%) blood of young women with mental work on an empty stomach 2-6 hours after its start, compared with the initial level of glycemia in the same subjects in a state of functional rest. An individual analysis of the capillary-venous difference in glucose content in the vessels of an idle hand on an empty stomach in a state of both functional rest and functional activity (mental work) showed the presence of two groups among the subjects. The first group consisted of young women (8 people), in whom capillary-venous difference in glycemia in the state of functional rest and mental work on an empty stomach was negative in 100% and 83.3 $\pm$ 5.4% ( $p < 0.001$ ) cases, respectively. The second group of five young women consisted of subjects in whom the glucose content in whole capillary blood was higher than its content in whole venous blood, both initially in a state of functional rest on an empty stomach and during mental work during fasting. A significantly higher glucose content in whole venous blood compared with whole capillary blood in young women of the 1st group indicates that the source of its entry into the blood is tissue cells of the upper extremities – endothelial cells of the vessels of the non-working arm (as the main and / or intermediate source) and possibly other cells (e.g. skin epithelial cells or others). The calculated contribution of this new endogenous source of glucose (endothelial cells of the blood vessels of the hand



and, possibly, other cells) to the maintenance (increase) of the proper fasting in the subjects of the 1st group glycemia was 34.2% ( $p < 0.005$ ) and mental work in a state of functional rest under fasting conditions, from 16.8% to 33.7% ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** The facts obtained, excluding the participation of cells of the liver, kidney and intestine to increase the level of glycemia in venous blood flowing from of the non-working arm compared to the capillary, and analysis of scientific literature make it possible to reasonably assume that a new, previously undescribed source of endogenous glucose in blood on an empty stomach may be the endothelial cells of blood vessels outside a main or intermediate (when glucose is supplied to them from the epithelial cells of the skin) source or other cells (e.g. the formed elements of blood).

*Keywords:* glucose, glycemia, whole blood (capillary, venous), source, endotheliocytes

## Введение

Уровень гликемии является одним из важнейших показателей обмена углеводов в организме и его энергетического гомеостаза. Глюкоза необходима, прежде всего, для питания и работы клеток центральной нервной системы (нейронов и глиоцитов), почек (нефроцитов мозгового вещества) и крови (эритроцитов и других). Они потребляют соответственно не менее 50%, 10% и 10% её суточного экзогенного поступления в организм человека и не менее 100, 30 и 30 грамм в условиях голодания. Клетки других органов и тканей потребляют оставшиеся 30% от суточного поступления глюкозы. В качестве источников поступления глюкозы в кровь рассматриваются: пищеварительная система в течение первых 6-ти часов после приёма пищи за счёт извлечения данного моносахарида из химуса; печень через 6 и более часов голодания; печень и почки в равной степени при голодании более 18 ч. [1, 8, 11, 12]. Гепатоциты являются депо глюкозы, запасаемой в виде гликогена, и мобилизуемой из неё при голодании за счет гликогенолиза. В печени также активно протекает процесс глюконеогенеза, в результате чего глюкоза, образуемая из гликогенных аминокислот или других органических веществ, может поступать в кровь. Почки являются вторым по важности органом поступления эндогенной глюкозы в кровь за счёт её возврата (реабсорбции) из первичной мочи и её синтеза при глюконеогенезе. Вклад эпителиоцитов кишечника в поддержание должного уровня гликемии при голодании минимален или отсутствует.

Целью исследования явилось установление новых источников поступления эндогенной глюкозы в кровь для поддержания должного уровня гликемии при разных функциональных состояниях (покоя и умственной работы) человека в условиях голодания, когда её экзогенное поступление минимально либо отсутствует.

## Методика

Исследование выполнено с участием 13 молодых женщин 19-29 лет. У каждой испытуемой делалось по 14 определений содержания глюкозы: в цельной капиллярной крови, взятой из 4 пальца нерабочей руки (7 раз); в цельной венозной крови, взятой через катетер из срединной локтевой вены, той же нерабочей верхней конечности (также 7 раз сразу после забора капиллярной крови). Первые (исходные) определения содержания глюкозы в цельной капиллярной крови и в цельной венозной крови производили у испытуемых в состоянии функционального покоя натощак (через 10-12 ч. после приёма пищи, ночного голодания). Следующие 12 определений содержания глюкозы в крови производили у молодых женщин во время их умственной деятельности по 2 раза (сначала в цельной капиллярной, а затем в цельной венозной крови) через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 ч. от начала работы.

Содержание глюкозы в цельной (капиллярной и венозной) крови определялось глюкозооксидазным методом с амперометрической детекцией при помощи системы контроля уровня глюкозы «Rightest GM100» (фирмы «Bionime», Швейцария) в 1-3 мкл крови с точностью до 0,1 мМ/л. Глюкометр «Rightest GM100» рекомендован к использованию Американской диабетической ассоциацией [10] и Министерством здравоохранения Республики Беларусь (номер гос. регистрации МЗ РБ ИМ-7.94636 от 28.08.2008 г). Определяли абсолютные показатели содержания глюкозы в цельной капиллярной крови и цельной венозной крови, а также дополнительно рассчитывали капиллярно-венозную разницу в уровне гликемии. Положительные значения капиллярно-венозной разницы гликемии рассматривалось как свидетельство

использования (потребления) глюкозы клетками тканей нерабочей руки. Отрицательные значения капиллярно-венозной разницы гликемии рассматривалось как свидетельство поступления глюкозы из клеток тканей нерабочей руки в кровь.

Статистическая обработка полученных результатов произведена с помощью Excell 2007 и стандартного статистического пакета SPSS (Statistical Package for the Social Science) 16 версии для Windows. Достоверными были признаны результаты при уровне значимости  $p < 0,05$  [2, 6].

## Результаты исследования

В цельной капиллярной и цельной венозной крови содержание глюкозы у всех испытуемых натошак в состоянии функционального покоя находилось в пределах физиологической нормы. При умственной деятельности уровень гликемии достоверно понижался у испытуемых через 2-6 ч. после начала работы как в цельной венозной крови на 7,9-18,3%, так и в цельной капиллярной крови на 6,8-13,9% (табл. 1) по отношению к исходному содержанию глюкозы у этих же молодых женщин в состоянии функционального покоя. Полученные результаты подтверждает представления о важной роли глюкозы как энергетическом и пластическом субстрате для работы клеток ЦНС, потребность в котором существенно нарастает (на 40 – 100%) во время умственной деятельности [1, 8, 12].

Таблица 1. Содержание глюкозы в цельной капиллярной и цельной венозной крови у испытуемых в состоянии функционального покоя и динамика гликемии у них во время умственной работы натошак по отношению к её исходному уровню

Состояние испытуемых	Содержание глюкозы в крови в состоянии функционального покоя (исходно) и динамика гликемии при умственной работе (M±m, ммоль/л)			
	в цельной капиллярной крови		в цельной венозной крови	
Функционального покоя	4,98±0,13		5,29±0,25	
Умственная работа:				
1 ч.	(4,69)	-0,29±0,14	(4,98)	-0,31±0,15
2 ч.	(4,54)	-0,44±0,16 *	(4,69)	-0,60±0,19 *
3 ч.	(4,64)	-0,34±0,10 *	(4,87)	-0,42±0,13 *
4 ч.	(4,57)	-0,41±0,19 *	(4,86)	-0,43±0,14 *
5 ч.	(4,46)	-0,52±0,12 *	(4,69)	-0,60±0,14 *
6 ч.	(4,29)	-0,69±0,20 *	(4,32)	-0,97±0,25 *

Примечание: \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по отношению к исходному содержанию глюкозы в цельной крови из соответствующего места забора (капилляров или срединной локтевой вены)

В условиях функционального покоя натошак среднее содержание глюкозы у испытуемых (по всей группе из 13) составило в цельной капиллярной крови 4,98 ммоль/л и цельной венозной крови 5,29 ммоль/л (табл. 1). Соответственно, капиллярно-венозная разница составила -0,31 ммоль/л. Выявленный факт указывал на возможность поступления глюкозы в кровь (плазму крови) из эндотелиоцитов сосудов нерабочей руки. Причем эти отрицательные значения капиллярно-венозной разности гликемии сохранялись на всем протяжении функциональной активности респондентов, особенно выраженные в первые пять часов (от -0,15 до -0,26 ммоль/л) от её начала (табл. 1).

Индивидуальный анализ капиллярно-венозной разницы в содержании глюкозы натошак в состоянии функционального покоя показал наличие среди испытуемых двух групп. Первую группу составили восемь молодых женщин, у которых капиллярно-венозная разница гликемии натошак была отрицательной (61,5±13,5% случаев,  $p < 0,001$ ). У них содержание глюкозы в цельной венозной крови было на 0,3-1,4 ммоль/л выше (на 0,65±0,13 ммоль/л в среднем по этим 8 случаям,  $p < 0,001$ ), чем в цельной капиллярной крови. У оставшихся пяти молодых женщин 2-й группы содержание глюкозы в цельной капиллярной крови составило 5,04 ммоль/л и было на 0,88±0,10 ммоль/л ( $p < 0,005$ ) выше её содержания в цельной венозной крови (4,16 ммоль/л). Выявленные факты позволили предполагать, что у этих двух групп испытуемых реализовывались разные механизмы поддержания должного уровня гликемии. У молодых женщин 1-й группы клетки тканей верхних конечностей выступали в качестве источников поступления глюкозы в кровь в условиях 10-12 ч. голодания, а у испытуемых 2-й группы наоборот – эти клетки являлись

потребителями глюкозы. Если допустить, что верхние конечности получают 9% минутного объема кровотока [7] или 450 мл цельной крови ( $5000 \text{ мл/мин} \times 0,09 = 450 \text{ мл/мин}$ ), то выход глюкозы в кровь у молодых женщин 1-й группы составил в среднем  $52,7 \pm 10,5 \text{ мг/мин}$  (табл. 2). Известно [2, 8, 9], что в условиях физиологического покоя натощак (через 10-16 ч. после приёма пищи) скорость синтеза эндогенной глюкозы и её использования тканями примерно одинакова и составляет в среднем около  $2,2 \pm 0,4 \text{ мг/кг}$  в мин. ( $154 \pm 28 \text{ мг/мин}$  для человека массой 70 кг). Учитывая приведенные нами выше факты о поступлении эндогенной глюкозы в кровь из клеток верхних конечностей ( $52,7 \text{ мг/мин}$ ) и данные научных источников [3, 4, 8, 12], можно утверждать, что их вклад в поддержание уровня гликемии натощак в состоянии функционального покоя составил в среднем  $34,2(\pm 6,8)\%$  у молодых женщин 1-й группы.

Таблица 2. Капиллярно-венозная разница содержания глюкозы (КВРСГ) между цельной капиллярной и цельной венозной кровью у испытуемых 1-й группы при разных функциональных состояниях и рассчитанный вклад в поддержание должного уровня гликемии (РВ в ПДУГ)

Состояние испытуемых	КВРСГ, ммоль/л ( $M \pm m$ )	РВ (мг/мин) в ПДУГ (% от потребления)	
Функционального покоя	$-0,65 \pm 0,13$ *	$52,7 \text{ мг/мин}$ *	$34,2\%$ *
Умственная работа 1 ч.	$-0,52 \pm 0,19$ *	$42,1 \text{ мг/мин}$ *	$27,4\%$ *
Умственная работа 2 ч.	$-0,32 \pm 0,26$	$25,9 \text{ мг/мин}$	$16,8\%$
Умственная работа 3 ч.	$-0,64 \pm 0,19$ *	$51,8 \text{ мг/мин}$ *	$33,7\%$ *
Умственная работа 4 ч.	$-0,54 \pm 0,28$	$43,7 \text{ мг/мин}$	$28,4\%$
Умственная работа 5 ч.	$-0,58 \pm 0,10$ *	$47,0 \text{ мг/мин}$ *	$30,5\%$ *
Умственная работа 6 ч.	$-0,60 \pm 0,23$ *	$48,6 \text{ мг/мин}$ *	$31,6\%$ *

Примечания: \* – различия достоверны ( $p < 0,05$ ) по отношению к содержанию глюкозы в цельной капиллярной. Формула для расчёта РВ:  $\text{РВ} = \text{РВСГ} (\text{ммоль/л}) \times \text{молекулярная масса глюкозы} (180 \text{ мг/ммоль}) \times \text{O}$  (объём крови протекающий через верхние конечности, л/мин); РВ в покое  $0,65 \text{ ммоль/л} \times 180 \text{ мг/ммоль} \times 0,45 \text{ л/мин} = 52,7 \text{ мг/мин}$ . РВ в ПДУГ (% от потребления) в состоянии функционального покоя от  $154 \text{ мг/мин}$  потребления глюкозы, при умственной работе от  $231 \text{ мг/мин}$

Дальнейший анализ индивидуальных показателей динамики капиллярно-венозной разницы гликемии во время умственной работы натощак показал следующее. В 1-й группе из 8 испытуемых, не смотря на снижение уровня гликемии у них, капиллярно-венозная разница в абсолютном числе случаев сохранялась прежней и была отрицательной в 40 случаях из 48 сопоставлений ( $83,3 \pm 5,4\%$ ,  $p < 0,001$ ) полученных показателей во время умственной работы натощак. Таким образом, одним из источников поступления глюкозы в кровь у этих 8 испытуемых во время голодания и функциональной (умственной) активности натощак являются клетки тканей верхних конечностей, вероятнее всего: эндотелиоциты сосудов (как основной и/или промежуточный источник); возможно, эпителиоциты кожи или другие клетки. У остальных 5 молодых женщин эта капиллярно-венозная разница содержания глюкозы в цельной крови была положительной исходно в состоянии функционального покоя, она сохранялась таковой и в большинстве случаев во время умственной работы (за исключением 3 случаев из 30 сопоставлений). Следовательно, суммарные результаты 78 сопоставлений капиллярно-венозная разница содержания глюкозы в цельной крови в условиях функциональной активности натощак (интенсивного использования глюкозы ЦНС) показывают, что в 43 случаях (или  $55,1 \pm 5,6\%$ ,  $p < 0,001$ ) источником глюкозы для поступления в кровь испытуемых были клетки тканей верхних конечностей (эндотелиоциты сосудов и, возможно, другие), что предполагает участие в этом процессе гораздо большего числа клеток, а не только гепатоцитов или эпителиоцитов почечных канальцев или кишечника. Учитывая, что измерение уровня гликемии проводится все-таки в плазме крови (хотя бралась для этого цельная кровь) нельзя исключить в этом случае и участия форменных элементов крови, если допустить не только использование ими глюкозы для собственных потребностей, но и её депонирование для поддержания должного уровня гликемии в плазме.

Расчет динамики показателя капиллярно-венозной разницы гликемии во время умственной работы натощак из испытуемых из 1-й группы показал, что выделение глюкозы в кровь сохраняется у них на всём протяжении активного функционального состояния. Об этом свидетельствуют отрицательные значения показателей капиллярно-венозной разницы на всем протяжении исследования (табл. 2), достигая достоверных различий через 1, 3, 5 и 6 ч. умственной работы испытуемыми 1-й группы. Расчет вклада клеток тканей нерабочей руки в поддержание гликемии во время функциональной (умственной) активности с учётом повышения потребности в глюкозе (на 40-100% мозгом и, соответственно, на 20 – 50% всем организмом) у этой группы испытуемых составлял от  $16,8\%$  до  $33,7\%$  ( $p < 0,01$ ) на разных временных этапах деятельного состояния.

## Обсуждение результатов исследования

Учитывая представленные доказательства достаточного весомого (до 34,2%) вклада клеток тканей верхних конечностей (и/или, возможно, форменных элементов) в поддержании должного уровня гликемии натощак в качестве источника глюкозы, сопоставимого с вкладом печени и почек, закономерно встаёт вопрос об участии в этом конкретных видов клеток.

Хорошо установленные факты [2, 9-11] о путях и механизмах обмена глюкозы в организме и крови позволяют утверждать об однозначном участии в них эпителиоцитов разных органов и эндотелиоцитов сосудов, которые являются как источниками поступления глюкозы в кровь, так и удаления её из крови. Это утверждение обусловлено следующими известными фактами. Во-первых, для однослойных эпителиев (например, призматического эпителия слизистой оболочки тонкого кишечника, призматического и кубического эпителиев почечных канальцев, эндотелиоцитов), а также гепатоцитов характерна высокая проницаемость их мембран (как апикальной, так и базальной) для глюкозы. Это достигается за счёт высокого содержания в мембранах эпителиоцитов соответствующих белков-транспортеров семейства SGLT<sub>1-6</sub> (от англ. Sodium-GLucose-coTransporter) и GLUT<sub>1-14</sub> (от англ. GLUcose-Transporter) [3-5, 8, 9, 11, 12]. Так, за сутки через слизистую кишечника (а значит через энтероциты и их сначала апикальную, а затем и базальную мембраны; базальную мембрану; и через эндотелиоциты и их аблюминальную и люминальную мембраны) в кровь поступает 250-400 г углеводов, в основном в виде глюкозы. В почках из первичной мочи в кровь (а значит через призматические эпителиоциты проксимальных канальцев, их апикальную и базальную мембраны, базальную мембрану и эндотелиоциты (их аблюминальную и люминальную мембраны) 2-й сети капилляров) возвращается в кровь 150-200 г глюкозы. Через эндотелиоциты капилляров уже в обратном направлении через их люминальную и аблюминальную мембраны к клеткам организма поступают эти же 250-400 г углеводов. Во-вторых, движение глюкозы в эндотелиоцитах может происходить в противоположных направлениях по отношению к крови: поступать в кровь (например, через эндотелиоциты в сосудах кишечника и почек) или удаляться из крови (через эндотелиоциты в сосудах головного мозга, скелетных мышц или других органов). В-третьих, поступление глюкозы и её выход из эндотелиоцитов в кровь или в межклеточное пространство происходит в основном унипортом с участием белков семейства GLUT<sub>1-3</sub> (ГЛЮТ<sub>1-3</sub>) [5, 9]. Эти белки-транспортёры являются для глюкозы двусторонне проходимыми каналами и направление её движения определяется, прежде всего, концентрацией этого моносахарида в плазме крови, в клетках (эндотелиоцитах) и вне их. В-четвертых, эндотелиоциты способны запасать глюкозу в виде гликогена, а их общая масса от 1 до 1,8 кг сопоставима с массой печени [9].

Таким образом, указанные факты позволяют рассматривать эндотелиоциты сосудов (капилляров, венул) конечностей (у испытуемых 1-й группы) как новый независимый источник (основной и/или промежуточный) поступления глюкозы в кровь натощак в состоянии функционального покоя и функциональной активности (умственной деятельности). Эти же факты позволяют говорить и об новой функции этих клеток (эндотелиоцитов малоактивных или неработающих органов и/или участков тела) – депо эндогенной глюкозы для восполнения её содержания в крови во время голодания наравне с гепатоцитами (печенью), нефроцитами (почками) и энтероцитами (кишечником). Возможно, что эту функцию депо эндогенной глюкозы для её поступления в кровь (плазму крови) и поддержания должного уровня гликемии во время голодания могут выполнять и другие клетки как тканей верхних конечностей (например, эпителиоциты кожи) или других малоактивных участков, так и самой крови.

## Выводы

1. Выявлено достоверное снижение содержания глюкозы в цельной капиллярной (на 6,8-13,9%) и цельной венозной (на 7,9-18,3%) крови молодых женщин при умственной работе натощак через 2-6 ч. после её начала по сравнению с исходным уровнем гликемии у этих же испытуемых в состоянии функционального покоя.
2. Установлены факты: более высокого (на  $0,65 \pm 0,13$  мМ/л,  $p < 0,001$ ) содержания глюкозы в цельной венозной крови (5,59 мМ/л), оттекающей от нерабочей руки у 61,5% испытуемых (8-и молодых женщин из 13 человек) по сравнению с её уровнем в цельной капиллярной крови (4,94 мМ/л) этой же руки в исходном состоянии натощак (через 10-12 ч. после приёма пищи); большой статистически значимой частоты ( $85,4 \pm 5,1\%$ ,  $p < 0,001$ ) аналогичных случаев более

высокой гликемии венозной крови (41 из 48), измеряемой в динамике умственной работы испытуемых в условиях голодания.

3. Полученные факты, исключающие участие клеток печени, почек и кишечника в повышении уровня гликемии в цельной венозной крови, оттекающей от нерабочей руки по сравнению с капиллярной, и анализ научной литературы позволяют обоснованно предполагать, что таким новым, неописанным ранее источником поступления эндогенной глюкозы в кровь натошак могут быть эндотелиоциты сосудов нерабочей руки (и/или, возможно, другие клетки, например, эпителиоциты кожи или даже форменные элементы самой крови).
4. Рассчитанный вклад этого неописанного ранее источника эндогенной глюкозы (эндотелиоцитов сосудов нерабочей руки и/или других клеток /например, кожи или форменных элементов/) в повышении и удержании должного уровня гликемии натошак составил в состоянии функционального покоя 34,2% ( $p < 0,001$ ) и умственной работы в условиях голодания от 16,8% до 33,7% ( $p < 0,01$ ).

### Литература (references)

1. Биологическая химия / под ред. А.Д. Тагановича. – М., Минск, 2008. – 688 с. [*Biologicheskaya himiya* Biological Chemistry. – Moscow, Minsk, 2008. – 688 p. (in Russian)]
2. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – СПб: Фолиант, 2006. – 432 с. [Zajcev V.M., Lifyandskij V.G., Marinkin V.I. *Prikladnaya medicinskaya statistika*. Applied Medical Statistics. – St. Petersburg: Foliant, 2006. – 432 p. (in Russian)]
3. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. Руководство. Эндокринология по Вильямсу. – Москва: Медицина, 2010. – 448 с. [Kronenberg G.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. *Saharnyj diabet i narushenija uglevodnogo obmena. Rukovodstvo. Jendokrinologija po Vil'jamsu*. Diabetes Mellitus and Carbohydrate Metabolism Disorders. – Moscow: Meditsina, 2010. – 448 p. (in Russian)]
4. Мак Д., Майкл Т. Секреты эндокринологии: пер. с англ. – 4-е изд., испр. и доп. – М.: БИНОМ, 2010. – 548 с. [Mak D., Majkl T. *Sekrety jendokrinologii. 4-e izd. Secrets of endocrinology. 4-th ed.* – Moscow: BINOM, 2010. – 548 p. (in Russian)]
5. Перенос глюкозы через мембрану унипортным транспортом // [https://meduniver.com/Medical/genetika/perenos\\_glukozi\\_cherez\\_membranu.html](https://meduniver.com/Medical/genetika/perenos_glukozi_cherez_membranu.html) [*Perenos glyukozy` cherez sembranu uniportny`m transportom*. Glucose transfer through the membrane by uniport transport. Available at: [https://meduniver.com/Medical/genetika/perenos\\_glukozi\\_cherez\\_membranu.html](https://meduniver.com/Medical/genetika/perenos_glukozi_cherez_membranu.html). (in Russian)]
6. Петри А., Сэбин К., Леонов В.П. Наглядная медицинская статистика. Пер. с англ. / Под ред. В.П. Леонова. – М., 2010. – 169 с. [Petri A., Sebin K., Leonov V.P. *Nagljadnaja medicinskaja statistika*. Visual Medical Statistics. – Moscow; 2010. – 169 s. (in Russian)]
7. Петров С. В. Общая хирургия.– Санкт-Петербург, 1999. – 672 с. [Petrov S. V. *Obshhaya xirurgiya*. General Surgery. – St. Petersburg; 1999. – 672 s. (in Russian)]
8. Физиология эндокринной системы / под ред. Дж. Гриффина и С. Охеды, пер. с англ. – М., 2008. – С. 454-489. [*Fiziologija jendokrinnoj sistemy*. Physiology of the endocrine system. – Moscow, 2008. – P. 454-489. (in Russian)]
9. Эндотелий. Медицинская Энциклопедия // <httpwww.medical-enc.ru26endothelium.shtml> [*E`ndotelij. Medicinskaya E`nciklopediya*. Endothelium. Medical Encyclopedia. <https://medical-enc.ru26endothelium.shtml>. (in Russian)]
10. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes / American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity // *Diabetes Care*. – 2004. – V.27, N2. – P. 596-601
11. Glucose homeostasis / Editor Leszek Szablewski. – InTech, 2014. – 174 p.
12. Pereverzev V.A., Sikorsky A.B., Welcome M.O. et al. Classification of fasting normoglycemia based on regulatory, psychophysiological and clinic-biochemical approaches // *Bulletin of the Smolensk Medical Academy*. – 2018. – V.17, N3. – P. 74-84.

**Информация об авторах**

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

*Сикорский Анатолий Викторович* – кандидат медицинских наук, доцент, ректор УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: rector@bsmu.by

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

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

*Никитина Ольга Сергеевна* – старший преподаватель кафедры нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: nikitulya@mail.ru

*Вэлком Мэнизибэя Осайн* – кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой физиологии человека НИЛ университета, Абужа/Нигерия. E-mail: menimed1@yahoo.com

*Разводовский Юрий Евгеньевич* – заведующий отделом проблем регуляции метаболизма государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», Республика Беларусь. E-mail: razvodovsky@tut.by

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

УДК 616.342-002+616.34-002.44

14.01.08 Педиатрия

**ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ КУРСКОЙ ОБЛАСТИ****© Музалева Ю.А.<sup>1</sup>, Матвиенко Е.В.<sup>1</sup>, Телегина И.А.<sup>1</sup>, Разинькова Н.С.<sup>1</sup>, Жизневская И.И.<sup>1</sup>, Горбань Г.Э.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Курский государственный медицинский университет, Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3<sup>2</sup>ОБУЗ «Областная детская клиническая больница», Россия, 305041, Курск, ул. Кольцова, 11А*Резюме*

**Цель.** Изучить особенности клинической картины хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей и подростков Курской области.

**Методика.** В ходе проведения исследования было изучено 110 историй болезни детей с хроническим гастродуоденитом (ХГД) и язвенной болезнью (ЯБ), госпитализированных во II педиатрическое отделение ОБУЗ «ОДКБ» г. Курска. Всем пациентам было проведено комплексное обследование. Наличие *Helicobacter pylori* выявлялось иммуноферментным методом. Критерием включения детей в исследование было наличие подтвержденного морфологически диагноза ХГД или ЯБ, критериями исключения – тяжелые органические заболевания желудочно-кишечного тракта.

**Результаты.** Основной жалобой среди пациентов являлась абдоминальная боль с локализацией в эпигастрии. При ЯБ боль носила характер голодных и ночных, а при ХГД – болей, не связанных с приемом пищи. При ХГД в два раза чаще, чем при ЯБЖ и двенадцатиперстной кишки (ДПК) отмечается наличие болей по ходу кишечника при пальпации. Болезненность в околопупочной области при ЯБЖ и ДПК отмечена в половине случаев, а при ХГД – у пятой части пациентов ( $p < 0,05$ ). При ЯБЖ и ДПК в 3 раза чаще отмечается болезненность в правом подреберье ( $p < 0,05$ ). Среди коморбидных заболеваний реактивный панкреатит при ХГД встречается чаще, чем при ЯБЖ и ДПК, перегиб желчного пузыря – почти с одинаковой частотой. При ФГДС выявлено, что наиболее частая локализация язвенного дефекта – ДПК, а стадия – свежей язвы.

**Заключение.** Сделан вывод, что субъективные проявления при ХГД и ЯБЖ и ДПК у детей различного возраста имеют сходную структуру, а при объективном исследовании выявлены различия между двумя нозологиями.

*Ключевые слова:* язвенная болезнь, хронический гастродуоденит, дети, подростки

**CHARACTERISTIC OF CLINICAL PRESENTATION OF GASTROINTESTINAL TRACT DISEASES IN CHILDREN OF KURSK REGION****Muzaleva Yu.A.<sup>1</sup>, Matvienko E.V.<sup>1</sup>, Telegina I.A.<sup>1</sup>, Razin`kova N.S.<sup>1</sup>, Zhiznevskaja I.I.<sup>1</sup>, Gorban` G.Je.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Kursk State Medical University, 3, K. Marks St., 305041, Kursk, Russia<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital, 11A, Kol`cova St., 305041, Kursk, Russia*Abstract*

**Objective.** To study the features of clinical presentation of chronic gastrointestinal tract diseases in children and teenagers of Kursk region.

**Methods.** During the study 110 case histories of children with chronic gastritis and peptic ulcer disease hospitalized in the II pediatric department of Kursk Regional clinical children`s hospital were analysed. All patients were complexly examined.

The presence of *Helicobacter pylori* was detected by enzyme immunoassay. A morphologically confirmed diagnosis of chronic gastritis and peptic ulcer disease of the stomach or duodenum was a criterion of inclusion in the study, an exclusion criterion were severe organic diseases of the gastrointestinal tract.

**Results.** The most common complaint among all patients was upper abdominal pain. In case of PUD the pain was due to hunger and appeared at night, and in case of chronic gastritis the pain didn`t depend on eating. Light abdominal palpation caused pain in all regions of the abdomen with

gastroduodenitis twice often compared with cases of PUD. Nearly half of children with PUD and only a fifth part of patients with gastroduodenitis had a pain in the umbilical region ( $p < 0,05$ ). Pain in the right hypochondriac region was presented three times more often in case of PUD ( $p < 0,05$ ). Speaking about comorbid diseases, reactive pancreatitis co-occurred with chronic gastroduodenitis more often than PUD, but inflection of the gallbladder coexisted with almost the same frequency. EGD showed that the most frequent localization of peptic ulcer is duodenum and the most frequent stage – recent ulcer.

**Conclusion.** Therefore, subjective manifestations of chronic gastroduodenitis and peptic ulcer disease among children of various ages have a similar pattern, but in objective examination there are some differences between them.

*Keywords:* peptic ulcer disease, chronic gastroduodenitis, children, teenagers

## Введение

На сегодняшний день распространенность патологии желудочно-кишечного тракта у детей остается довольно высокой [6]. Распространенность заболеваний органов пищеварения, а в частности хронических заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта среди детей, возраста более чем в два раза за последние годы [8].

Несмотря на то, что детская гастроэнтерология, как самостоятельная отрасль педиатрии, появилась в конце XX в. и, достаточно быстро накопила соответствующий арсенал знаний, все же остается острой проблема правильной и быстрой постановки диагноза пациентам с патологией желудочно-кишечного тракта. Еще один немаловажный факт заключается в том, что большое количество симптомов поражения пищеварительной системы у ребенка очень вариабельны и, конечно, значительно отличаются от клинической картины взрослого. Именно поэтому стоит заниматься решением данных проблем на современном этапе развития медицинской науки, что позволит в дальнейшем поднять на новый уровень оказание медицинской помощи детям с гастроэнтерологическими заболеваниями.

## Методика

В ходе проведения исследования было изучено 110 историй болезни детей с хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью, госпитализированных во II педиатрическое отделение ОБУЗ «Областной детской клинической больницы» г. Курска. С целью верификации диагноза всем пациентам было проведено углубленное обследование, которое включало анализ анамнестических, клинических данных, а также результатов лабораторно-инструментальных методов исследования. Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости, а также эндоскопическое исследование слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Наличие *Helicobacter pylori* выявлялось иммуноферментным методом. Критерием включения детей в исследование было наличие подтвержденного морфологически диагноза ХГД и ЯБ желудка или двенадцатиперстной кишки. Критериями исключения были тяжелые органические заболевания желудочно-кишечного тракта.

Метод организации выборки имел характер стратификационного отбора. Была сформирована простая случайная выборка. Связь между параметрами определялась с помощью коэффициента линейной корреляции. Метод Спирмена использовался для анализа таблиц сопряженности. При сравнении относительных величин использовался однофакторным дисперсионным анализом с помощью *t*-критерия Стьюдента.

## Результаты исследования

Было выявлено, что среди 110 пациентов с хроническим гастродуоденитом было 59 человек, что составило 53,6%, а с язвенной болезнью – 51 человек (46,4%).

Среди пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта доля мальчиков составила 62,7% (69 человек), а девочек – 37,3% (41 человек). Среди пациентов с ХГД доля мальчиков составила 49,2% (29 человек), а девочек – 50,9% (30 человек). Доля мальчиков с язвенной болезнью составила 78,4% (40 человек), а девочек – 21,6% (11 человек).



Проанализировав половозрастную структуру заболеваемости ХГД и ЯБЖиДПК в детском возрасте, были получены следующие данные, представленные на рис. 1. В возрасте от 4 до 6 лет чаще болеют мальчики, причем именно хроническим гастродуоденитом. Доля мальчиков в данной возрастной группе составила 87,5%, а девочек – 12,5%. В возрасте от 7 до 11 лет чаще болеют девочки (63,3% от общего числа больных данной группы). Было установлено 17 случаев ХГД и 2 случая язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, среди мальчиков этой же возрастной группы хроническим гастродуоденитом больны 7 человек, а язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки – 4 человека. То есть, на долю хронического гастродуоденита приходится 80% больных, а на язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – 20%.

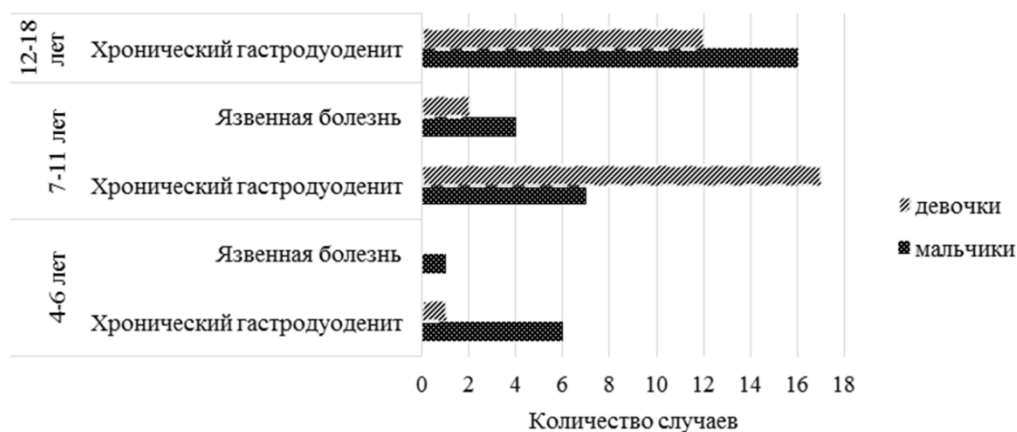


Рис. 1. Возрастная и половая структура заболеваемости хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки у детей

Стоит отметить, что мальчики данной возрастной группы в 2 раза чаще болеют язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (4 случая больных мальчиков против 2-х девочек с данным диагнозом). В возрастной группе от 12 до 18 лет мальчики составляют 70,8% (51 пациент), а девочки соответственно – 29,2% (21 пациент). Причем язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у мальчиков этой группы встречается в 2,19 раз чаще хронического гастродуоденита. У девочек же хронический гастродуоденит встречается в 1,33 раза чаще язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Исходя из данных табл. 1, боль является самой частой жалобой у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и встречается у 100%±0% больных ( $p>0,05$ ).

Голодные боли отмечают у себя 37,3%±13,5% пациентов ( $p>0,05$ ), а вот боли после еды только 5,9%±6,6% пациентов ( $p>0,05$ ). Ночные боли фигурируют в жалобах у 19,6%±11,1% пациентов ( $p>0,05$ ). Тошнота и изжога встречаются у 58,8%±13,8% и 49%±14% пациентов ( $p>0,05$ ). Рвота наблюдается у 31,4%±13% пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки ( $p>0,05$ ).

Согласно данным, представленным в таблице 2, наиболее частой жалобой у детей с хроническим гастродуоденитом является боль в эпигастрии, которая отмечается у 96,6%±4,7% пациентов ( $p>0,05$ ). Тошнота отмечается у 55,9%±13% ( $p>0,05$ ). У 30,5%±12% отмечается наличие запора ( $p>0,05$ ). Реже других встречается боль в правом подреберье 3,4%±4,7% ( $p>0,05$ ). Отсутствие аппетита и рвота являются довольно частыми жалобами и имеют место у 28,8%±11,8% и 23,7%±11,1% пациентов соответственно ( $p>0,05$ ).

Анализируя особенности объективного исследования пациентов с хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (см. таблица 3), можно сделать вывод, что наиболее часто при поверхностной пальпации живота отмечаются боли в эпигастрии у 99%±1,9% ( $p<0,05$ ).

Таблица 1. Субъективные проявления язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей различных возрастных групп

Жалобы	Дети с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки					
	4-11 лет (n=7)		12-15 лет (n=44)		Всего (n=51)	
	Абсолютное количество	P±2tp	Абсолютное количество	P±2tp	Абсолютное количество	P±2tp
Боли в эпигастрии	7	100%±0	44	100%±0	51	100%±0
Боли после еды	0	0	3	6,8%±7,6%	3	5,9%±6,6%
Голодные боли	1	14,3%±28,6%	18	40,9%±14,8%	19	37,3%±13,5%
Ночные боли	1	14,3%±28,6%	9	20,5%±12,2%	10	19,6%±11,1%
Боли колющего характера	3	42,9%±40,4%	12	27,3%±13,4%	15	29,4%±12,8%
Боли ноющего характера	3	42,9%±40,4%	13	29,5%±13,8%	16	31,4%±13%
Тошнота	5	71,4%±36,9%	25	56,8%±14,9%	30	58,8%±13,8%
Рвота	3	42,9%±40,4%	13	29,5%±13,8%	16	31,4%±13%
Изжога	4	57,1%±40,4%	21	47,7%±15,1%	25	49%±14%
Снижение аппетита	2	28,6%±36,9%	10	22,7%±12,6%	12	23,5%±14,9%
Отрыжка	3	42,9%±40,4%	6	13,6%±10,3%	9	17,6%±10,7%

Таблица 2. Жалобы при хроническом гастродуодените у детей различного возраста

Жалобы	Дети с хроническим гастродуоденитом					
	4-11 лет (n=31)		12-15 лет (n=28)		Всего (n=59)	
	Абсолютное количество	P±2tp	Абсолютное количество	P±2tp	Абсолютное количество	P±2tp
Боли в эпигастрии	29	93,5%±8,5%	28	100%±0	57	96,6%±4,7%
Запоры	11	35,5%±17,2%	7	25%±16,7%	18	30,5%±12%
Тошнота	17	54,8%±17,9%	16	57,1%±19%	33	55,9%±13%
Рвота	10	32,3%±16,8%	4	14,3%±13,5%	14	23,7%±11,1%
Неустойчивый стул	3	9,7%±10,6%	4	14,3%±13,5%	7	11,9%±8,4%
Отсутствие аппетита	10	32,3%±6,8%	7	25%±16,7%	17	28,8%±11,8%
Боли в околопупочной области	5	16,1%±13,2%	2	7,1%±9,9%	7	11,9%±8,4%
Отрыжка воздухом	2	6,5%±8,9%	2	7,1%±9,9%	4	6,8%±6,6%
Боли в правом подреберье	1	3,2%±6,3%	1	3,6%±7,2%	2	3,4%±4,7%
Боли в эпигастрии, связанные с пищей	3	9,7%±10,6%	1	3,6%±7,2%	4	6,8%±6,6%
Боли в эпигастрии, не связанные с пищей	5	16,1%±13,2%	1	3,6%±7,2%	6	10,1%±7,8%

У 30%±8,7% пациентов боль при пальпации локализуется в околопупочной области ( $p<0,05$ ). Немного реже пациенты отмечают боль при объективном исследовании в левом подреберье 21%±7,8% ( $p<0,05$ ) и правом подреберье 14,5%±6,7% ( $p<0,05$ ).

У пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки болезненность в эпигастрии при поверхностной пальпации живота определяется в 98%±3,9% случаев ( $p>0,05$ ). Болезненность в околопупочной области отмечается у 41,2%±13,8% пациентов ( $p>0,05$ ). При объективном исследовании боль во всех отделах определяется у 2%±3,9% ( $p>0,05$ ).

При хроническом гастродуодените также лидирующей локализацией болей при пальпации является боль в эпигастрии, которая регистрируется у 100% пациентов с хроническим гастродуоденитом ( $p>0,05$ ). Боль при поверхностной пальпации живота в околопупочной области отмечается лишь у 20,3%±10,5% ( $p>0,05$ ). В 10,2%±7,9% пациенты отмечают боль по ходу кишечника, а при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки данная локализация определяется лишь у 5,9%±6,6% ( $p>0,05$ ). Гипогастрий является наиболее редкой локализацией

более при хроническом гастродуодените, такую область более отмечают у себя лишь  $3,4\% \pm 4,7\%$  пациентов, а при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки –  $5,9\% \pm 6,6\%$  ( $p > 0,05$ ).

При хроническом гастродуодените в 2 раза чаще отмечалось наличие болей по ходу кишечника ( $p > 0,05$ ). Болезненность в околопупочной области отмечали у себя почти половина пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и лишь пятая часть пациентов с хроническим гастродуоденитом ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3. Данные объективного исследования детей с хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

Локализация болезненности при поверхностной пальпации живота	Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (n=51)		Хронический гастродуоденит (n=59)		Всего (n=110)	
	Абсолютное количество	P±2tp	Абсолютное количество	P±2tp	Абсолютное количество	P±2tp
Эпигастрий	50	$98\% \pm 3,9\%$	59	$100\% \pm 0$	109	$99\% \pm 1,9\%$
Околопупочная область	21	$41,2\% \pm 13,8\%$	12	$20,3\% \pm 10,5\%$	33	$30\% \pm 8,7\%$
Левое подреберье	14	$27,5\% \pm 12,5\%$	9	$15,3\% \pm 9,4\%$	23	$21\% \pm 7,8\%$
Правое подреберье	12	$23,5\% \pm 11,9\%$	4	$6,8\% \pm 6,6\%$	16	$14,5\% \pm 6,7\%$
По ходу кишечника	3	$5,9\% \pm 6,6\%$	6	$10,2\% \pm 7,9\%$	9	$8,2\% \pm 5,2\%$
В гипогастрии	3	$5,9\% \pm 6,6\%$	2	$3,4\% \pm 4,7\%$	5	$4,5\% \pm 4\%$
Во всех отделах	1	$2\% \pm 3,9\%$	0	0	1	$0,9\% \pm 1,8\%$

Был проведен анализ частоты встречаемости коморбидных состояний у детей с ХГД и ЯБЖ и ДПК. По результатам данных, представленных в табл. 4, наиболее частым сопутствующим заболеванием у пациентов с хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки является реактивный панкреатит  $37,3\% \pm 9,2\%$  ( $p < 0,05$ ). Перегиб желчного пузыря встречается у  $19,1\% \pm 7,5\%$  пациентов ( $p < 0,05$ ). Дисхолия отмечается у  $11,8\% \pm 6,2\%$  пациентов с хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки ( $p < 0,05$ ).

У пациентов с хроническим гастродуоденитом чаще других отмечалось наличие реактивного панкреатита  $42,4\% \pm 12,9\%$  ( $p > 0,05$ ), реже встречается перегиб желчного пузыря  $18,6\% \pm 10,1\%$  ( $p > 0,05$ ). Если оценивать пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, то здесь наиболее частым сопутствующим заболеванием является хронический гастродуоденит  $55,9\% \pm 13,9\%$  ( $p > 0,05$ ), затем следует реактивный панкреатит  $31,4\% \pm 13\%$  ( $p > 0,05$ ), перегиб желчного пузыря отмечается у  $19,6\% \pm 11,1\%$  ( $p > 0,05$ ). Дисхолия при хроническом гастродуодените отмечается в  $13,6\% \pm 8,9\%$  случаев, а при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки – в  $9,8\% \pm 8,3\%$  ( $p > 0,05$ ).

Как сопутствующее заболевание, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки встречается у  $5,1\% \pm 5,7\%$  пациентов с хроническим гастродуоденитом ( $p > 0,05$ ). Реактивный панкреатит при хроническом гастродуодените в 1,6 раз чаще встречается, чем при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки ( $p > 0,05$ ). Дискинезия толстого кишечника не встречается при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей ( $p < 0,05$ ). Перегиб желчного пузыря, как сопутствующая патология, встречается при данных заболеваниях почти с одинаковой частотой ( $p > 0,05$ ).

Среди пациентов с язвенной болезнью желудка поражен в  $3,9\% \pm 5,4\%$  случаев, а двенадцатиперстная кишка – в  $96,1\% \pm 5,4\%$  ( $p > 0,05$ ). Таким образом, можно отметить, что двенадцатиперстная кишка поражается в 24,5 раз чаще ( $p > 0,05$ ).

По данным морфологической картины при фиброгастродуоденоскопии у детей с ЯБЖиДПК была установлена стадия патологического процесса и степень стеноза привратника. У пациентов в возрасте от 4 до 11 лет в 5 раз чаще определялась свежая язва, чем стадия постязвенного рубцевания, а именно  $83,3\% \pm 28,2\%$  и  $16,7\% \pm 28,2\%$  случаев соответственно ( $p > 0,05$ ). У детей старшей возрастной группы чаще других отмечается свежая язва  $85\% \pm 11,3\%$  случаев, также имеется  $2,5\% \pm 4,9\%$  пациентов в стадии «розового рубца» ( $p > 0,05$ ). Среди всех пациентов свежая язва встречалась в 6,5 раз чаще постязвенного рубцевания ( $p > 0,05$ ). Стадия «розового рубца» является наиболее редкой и отмечена только у 1 пациента. Как видно по данным таблицы, большая часть пациентов находится в стадии свежей язвы, что может быть связано с активной госпитализацией на фоне обострения язвенной болезни.

Таблица 4. Сопутствующие заболевания у детей с хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

Сопутствующие заболевания	Хронический гастродуоденит (n=59)		Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (n=51)		Всего (n=110)	
	Абсолютное количество	P±2tp	Абсолютное количество	P±2tp	Абсолютное количество	P±2tp
Реактивный панкреатит	25	42,4%±12,9%	16	31,4%±13%	41	37,3%±9,2%
Дисхолия	8	13,6%±8,9%	5	9,8%±8,3%	13	11,8%±6,2%
Перегиб желчного пузыря	11	18,6%±10,1%	10	19,6%±11,1%	21	19,1%±7,5%
Дискинезия толстого кишечника	5	8,5%±7,3%	0	0	5	4,5%±4%
Хронический гастродуоденит	0	0	33	55,9%±13,9%	33	30%±8,7%
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	3	5,1%±5,7%	0	0	3	2,7%±3,1%

### Обсуждение результатов исследования

Несмотря на общность клинической картины и доминирование болевого и диспепсического синдромов, вариабельность субъективных и объективных проявлений заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей несомненна, и обсуждается во многих исследованиях. В структуре проявлений диспепсического синдрома у пациентов с ХГД доминируют тошнота и изжога. Более чем у половины детей (60%) выявляется чувство тяжести и «переполнения» в эпигастральной области [5]. У пятой части обследованных встречается отрыжка. Практически у всех детей с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки встречается изжога (в 91% случаев), при ХГД и хроническом гастрите изжога и отрыжка кислым встречается не более чем в 40% случаев [5].

По результатам наблюдений Е.М. Спивака (2016) болевой абдоминальный синдром выявляется в 92%, а по данным М.Н. Репецкой (2017) и вовсе в 100% случаев. Характерная локализация боли – эпигастральная область (78%), но в ряде случаев боль распространялась и на другие области. Абдоминалгии у детей с ХГД по данным М.Н. Репецкой (2017) чаще представлены ноющими болями (70,9%), реже – схваткообразными (58,2%), наиболее редки режущие боли (3,6%) [8].

Для пациентов с язвенной болезнью и хроническим гастродуоденитом характерны специфические боли – ночные, «голодные» боли, уменьшаются после приема пищи. Такие боли были отмечены в 63% и 66% случаев среди пациентов с ЯБ и ХГД соответственно [9]. Данные симптомы отмечаются с одинаковой частотой как у мальчиков, так и у девочек [7].

Нередко в клинических проявлениях пациентов с хронической гастродуоденальной патологией встречаются симптомы вегетативной дисфункции, выявляемые с распространенностью от 43% [9]. В ходе исследования клинической картины ХГД у детей М.Н. Репецкой (2017) было выявлено, что наиболее частым проявлением астеновегетативного синдрома являются слабость (56,4%), утомляемость (54,5%) и головная боль (45,5%) [8].

Обложенность языка налетом (белым или серым) встречается практически у всех детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (от 87% [4] до 93% [9] случаев). При объективном обследовании пациентов чаще всего наблюдаются болезненность при пальпации живота. Чаще болезненность выявлялась в эпигастрии (94,5%), а также в околопупочной области (81,8%). По 5,5% приходится на гипогастрий, левое и правое подреберья [8].

Коморбидные состояния не редки при заболеваниях гастродуоденальной зоны желудочно-кишечного тракта у детей. Как правило, в процесс вовлекаются все отделы ЖКТ. Сочетанное поражение верхних отделов пищеварительного тракта, кишечника, гепатобилиарной системы у детей с хроническими заболеваниями ЖКТ является одной из особенностей течения данных заболеваний [2]. Чаще всего при обследовании детей с гастродуоденальной патологией выявляются следующие клинические проявления поражения толстого кишечника: хронический запор, изменение характера стула, болезненность при пальпации толстого кишечника [1]. В большинстве случаев развивается сопутствующее поражение печени, билиарной системы,

поджелудочной железы и кишечника. Это обусловлено общими структурно-функциональными особенностями, а также схожими факторами риска.

Самым частым сопутствующим заболеванием при ХГД является билиарная дисфункция (встречается у 80% детей). Поджелудочная железа подвергается реактивным изменениям в 72,7% случаев [8]. Патология кардиального сфинктера выявляется в 66% случаев и проявляется недостаточной функциональной активностью. Поражения билиарного тракта и поджелудочной железы при ХГД выявляются как минимум у 80% детей и являются одними из самых распространенных сопутствующих патологий [3]. Нарушения сфинктерного аппарата (дисфункция сфинктера Одди – в 60%, нарушение работы кардии – в 66%) в целом наблюдаются у 84% детей с ХГД. Функциональная несостоятельность поджелудочной железы и желчевыводящих путей выявляется очень часто (от 80 до 100% детей) [5].

## Заключение

В структуре субъективных проявлений среди детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта доминирует болевой синдром. Боль чаще всего локализуется в эпигастрии и может принимать при язвенной болезни такие черты, как голодные боли, боли после еды, ночные боли. Согласно данным объективного исследования детей с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, при хроническом гастродуодените в 2 раза чаще отмечалось наличие болей по ходу кишечника при поверхностной пальпации живота. Болезненность в околопупочной области отмечали у себя почти половина пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и лишь пятая часть пациентов с хроническим гастродуоденитом. При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в 3 раза чаще пациенты отмечают болезненность в правом подреберье и в 1,6 раз чаще – в левом подреберье, чем пациенты с хроническим гастродуоденитом.

При изучении коморбидной патологии при язвенной болезни желудка двенадцатиперстной кишки и хроническом гастродуодените выявлено, что реактивный панкреатит при ХГД в 1,6 раз чаще встречается, чем при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Дискинезия толстого кишечника не встречается при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. Перегиб желчного пузыря сопровождает данные заболевания почти с одинаковой частотой.

В детском возрасте при язвенной болезни преобладает поражение двенадцатиперстной кишки. Двенадцатиперстная кишка поражается в 24,5 раз чаще. Инструментально обследование пациентов показало, что у пациентов в возрасте от 4 до 11 лет в 5 раз чаще определялась свежая язва, чем стадия постязвенного рубцевания. У детей старшей возрастной группы чаще других отмечается свежая язва. Среди всех пациентов свежая язва встречалась в 6,5 раз чаще постязвенного рубцевания.

## Литература (references)

1. Белоусов Ю.В. Коморбидность в детской гастроэнтерологии // Здоровье Украины. – 2012. – №3. – С. 40-42. [Belousov Yu.V. *Zdorov'e Ukrainy*. Health of Ukraine. – 2012. – N3. – P. 40-42. (in Russian)]
2. Белоусов Ю.В. Коморбидность при заболеваниях пищеварительной системы у детей // Здоровье ребенка. – 2012. – №1. – С. 134-136. [Belousov Yu.V. *Zdorov'e rebenka*. Child's health. – 2012. – N1. – P. 134-136. (in Russian)]
3. Воробьева А.В. Особенности течения хронического гастродуоденита у детей (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2016. – №1. – С. 229-234. [Vorob'eva A.V. *Vestnik novykh medicinskih tehnologij. Jelectronnoe izdanie*. Journal of new medical technologies, eEdition. – 2016. – N1. – P. 229-234. (in Russian)]
4. Горячева О.А., Цветкова Л.Н., Алиева Э.И. Язвенная болезнь у детей, роль пре- и пробиотиков в эрадикационной терапии // Практика педиатра. – 2015. – №3. – С. 57-60. [Goryacheva O.A., Tsvetkova L.N., Alieva E.I. *Praktika pediatria*. Pediatrician practice. – 2015. – N3. – P. 57-60. (in Russian)]
5. Гурова М.М., Циркунова В.В. Сопутствующие заболевания органов пищеварения у детей подросткового возраста с хроническим гастродуоденитом // Вестник новгородского государственного университета. –

2014. – №78. – С. 37-43. [Gurova M.M., Tsirkunova V.V. *Vestnik novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. Vestnik of Novgorod state university. – 2014. – N78. – P. 37-43. (in Russian)]
6. Запруднов А.М. Детская гастроэнтерология: формирование, развитие, перспективы изучения // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – №1. – С. 7-14. [Zaprudnov A.M. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. – 2016. – N1. – P. 7-14. (in Russian)]
  7. Маланичева Т.Г., Зиятдинова С.Н., Денисова С.Н. Распространенность и факторы риска заболеваний гастродуоденальной области и билиарной системы у детей раннего и дошкольного возраста // Клиническая фармакология. – 2013. – №8. – С. 77-80. [Malanicheva T.G., Ziatdinova S.N., Denisova S.N. *Clinicheskaja farmakologija*. Clinical pharmacology. – 2013. – N8. – P.77-80. (in Russian)]
  8. Репецкая М.Н., Бурдина О.М. Современные особенности течения хронического гастродуоденита у детей // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т.34, №3. – С. 19-24. [Repetskaja M.N., Burdina O.M. *Permskij medicinskij zhurnal*. Perm medical journal. . – 2017. – V.34, N3. – P. 19-24. (in Russian)]
  9. Сапожников В.Г., Воробьева А.В. Клинические проявления хронических болезней органов пищеварения у детей // Вестник новых медицинских технологий. – 2015. – Т.22, №11. – С. 23-27. [Sapoz`nikov V.G., Vorob`eva A.V. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. Bulletin of new medical technologies. – 2015. – V.22, N11. – P. 23-27. (in Russian)]
  10. Спивак Е.М., Левит Р.М., Аккуратова И.С., Надежин А.С. Хронический гастродуоденит у детей: клинические варианты, особенности диагностики и лечения. – Ярославль: Общество с ограниченной ответственностью «Филигрань», 2016. – 172 с. [Spivak E.M., Levit R.M., Akkuratova I.S., Nadezhin A.S. *Khronicheskij gastroduodenit u detej: klinicheskie varianty, osobennosti diagnostiki i lecheniya*. Chronic gastroduodenitis: clinical options, features of diagnosis and treatment. – Yaroslavl': «Filigran'», 2016. – 172 p. (in Russian)]

### Информация об авторах

Музалева Юлия Александровна – ординатор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: muzaleva.1996@mail.ru

Матвиенко Елена Витальевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tabletka-2013@mail.ru

Телегина Ирина Артуровна – ординатор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: teleginaia@mail.ru

Разинькова Наталья Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: kurskmed@mail.ru

Жизневская Ирина Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kurskmed@mail.ru

Горбань Галина Эдуардовна – кандидат медицинских наук, врач высшей категории, врач-педиатр, заведующая II отделением ОБУЗ «ОДКБ». E-mail: kurskmed@mail.ru

УДК 616-053.3:618.3-06:616-008.6:612.89

14.01.08 Педиатрия

**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У МЛАДЕНЦЕВ, РОЖДЕННЫХ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ 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 вегетативной нервной системы у младенцев, рожденных с разными типами легкой степени тяжести замедления внутриутробного роста (ЗВУР).

**Методика.** Проведено 734 комплексных обследований младенцев. С рождения под наблюдением 166 детей, из них рождены в исходе осложненных беременностей, в том числе с замедлением роста плода легкой степени тяжести, 72 (1-я гр.) и без таковой – 69 (2-я гр.), матерями, имевшими отягощенный соматический и гинекологический анамнез. Симметричный ЗВУР у 15 (20,83%) (16 подгр.), асимметричный у 57 (79,17%) (1а подгр.) детей 1-й гр. Практически здоровые дети рождены практически здоровыми матерями в исходе физиологических беременностей и родов – 25 (3-я гр.). Дети доношенные, зрелые, осматривались в 1 (156), 3 (143), 6 (134), 12 (135 детей) мес. Комплексный анализ данных анамнеза, физикального осмотра, кардиоинтервалографии. Непараметрические методы статистического анализа.

**Результаты.** Доказано, что уровень симпатической активности (AM<sub>0</sub>, Me) на 2-3 сут. у детей 1а (39 усл. ед.) и 1б (39 усл. ед.) подгр. ниже, чем у 2-й гр.; в 1 мес. ниже у детей 1а подгр. (43,5 усл. ед.), чем у 1б подгр., у детей 1б подгр. (49,5 усл. ед.), чем у 2-й гр., у детей 1-й гр. (45 усл. ед.) чем у 2-й гр., у детей 1-й гр. чем у 3-й гр.; в 3 мес. ниже у детей 1а подгр. (41 усл. ед.) чем у 1б подгр. и выше у детей 1а и 1б (47 усл. ед.) подгр. чем у 2-й гр.; в 6 мес. выше у детей 1а подгр. (37,5 усл. ед.) чем у 1б подгр., у детей 1а подгр. чем у 2-й гр. и ниже у детей 1б подгр. (36 усл. ед.), чем у 2-й гр.; в 12 мес. ниже у детей 1а подгр. (34 усл. ед.) чем у 1б подгр. и выше у детей 1б подгр. (40 усл. ед.) и 1-й гр., чем у 2-й гр.

**Заключение.** Легкая степень тяжести ЗВУР, как симметричный, так и асимметричный тип, у младенцев приводит к изменениям со стороны вегетативной нервной системы.

*Ключевые слова:* вегетативная нервная система, младенцы, замедление внутриутробного роста

**ASSESSMENT OF VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM IN INFANTS BORN WITH VARIOUS TYPES OF MILD INTRAUTERINE GROWTH AND DEVELOPMENT RETARDATION**

Ivanov D.O., Derevtsov V.V.

*Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaja St., 194100, St.-Petersburg, Russia**Abstract*

**Objective.** To assess the vegetative nervous system of infants born with various types of mild intrauterine growth and development retardation (IGDR).

**Methods.** 734 comprehensive examinations of babies were conducted. Since the birth under observation were 166 children, out of them 72 (gr. 1) babies were born as a result of a complicated pregnancy including those with slight fetus growth retardation, and 69 (gr. 2)- without it, from mothers with burdened somatic and obstetric and gynecologic anamnesis. Symmetrical IGDR was diagnosed in 15 (20.83%) (sub-gr. 1b), dissymmetric - in 57 (79.17%) (sub-gr. 1a) children from gr. 1. Healthy infants born by healthy mothers after normal pregnancies made up gr. 3 (25 subjects). 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 and distribution-free statistical analysis methods.

**Results.** It is proved that the level of sympathetic activity ( $AM_0$ , Me) on the 2<sup>nd</sup>-3<sup>rd</sup> days in children of sub-gr. 1a (39 con. un.) and 1b (39 con. un.) was lower than that of gr. 2; at the age of 1 month it was lower in children of sub-gr. 1a (43.5 con. un.) than in sub-gr. 1b, in children of sub-gr. 1b (49.5 con. un.) than in gr. 2, in children of gr. 1 (45 con. un.) than in gr. 2, in children of gr. 1 than in gr. 3; at the age of 3 months it was lower in children of 1a sub-gr. (41 con. unit) than in sub-gr. 1b, higher in children of sub-gr. 1a and 1b (47 con. un.) than in gr. 2; at the age of 6 months it was higher in children of sub-gr. 1a (37.5 con. un.) than at sub-gr. 1b, at children sub-gr. 1a than at the gr. 2<sup>nd</sup> below at children sub-gr. 1b (36 con. un.) than in gr. 2; at the age of 12 months it was lower in children of sub-gr. 1a (34 con. un.) than in sub-gr. 1b, and higher in children of sub-gr. 1b (40 con. un.) and gr. 1. than in gr. 2.

**Conclusion.** Mild IGDR (both symmetric and dissymmetric types) in infants facilitates changes in vegetative nervous system.

*Keywords:* vegetative nervous system, infants, intrauterine growth and development retardation

## Введение

Актуальность раннего выявления и коррекции последствий замедления внутриутробного роста в том числе изменений со стороны вегетативной нервной системы определяется вкладом данной нозологии в состояние здоровья индивида [1, 3-9, 11, 13]. Несмотря на известность проблемы и изученность ее последствий, эти дети из отделений физиологии новорожденных перинатальных центров выписываются как практически здоровые и также наблюдаются в амбулаторно-поликлинических условиях, что затрудняет своевременное диагностирование и реабилитацию. Известно, что основным критерием здоровья является уровень функционального состояния организма, а оценке вегетативной нервной системы уделяется особое внимание в том числе российскими учеными [2].

Цель – оценить состояние вегетативной нервной системы у младенцев, рожденных с разными типами легкой степени 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 должествующей 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 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 в динамике в течение года жизни под наблюдением находились 3 группы зрелых новорожденных, из них из них 1-я группа – дети, рожденные в исходе осложненных беременностей, в том числе с замедлением роста плода легкой степени тяжести, 2-я группа – дети, рожденные в исходе осложненных беременностей, но без таковой, матерями, имевшими отягощенный соматический и гинекологический анамнез, 3-я группа – практически здоровые дети, рожденные от практически здоровых матерей в исходе физиологически протекавших беременностей. Группу 1 составили дети 1а подгруппы, рожденные с асимметричным типом замедления внутриутробного роста, и дети 1б подгруппы, рожденные с симметричным типом замедления внутриутробного роста. 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

	Параметр	N	Me	Min	Max	Q <sub>25</sub>	Q <sub>75</sub>	Размах	Интерквартильный 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 подгруппа	57	49,00	47	52	48	50	5,00	2,00
	1б подгруппа	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 3. Оценка результата сравнительного статистического анализа массы тела (г) и длины тела (см) у новорожденных при рождении

	Параметр	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<0,01
	1а подгруппа & 2-я группа	57 & 69	2770 & 3350	2300 & 3020	2590 & 3610	p<0,01
	1б подгруппа & 2-я группа	15 & 69	2390 & 3350	2300 & 3020	2590 & 3610	p<0,01
	1б подгруппа & 3-я группа	15 & 25	2390 & 3350	2300 & 3250	2590 & 3450	p<0,01
	1-я & 2-я группа	72 & 69	2720 & 3350	2540 & 3020	2840 & 3610	p<0,01
Длина тела, см						
	1б подгруппа & 2-я группа	15 & 69	48 & 52	47 & 50	49 & 53	p<0,01

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. Подавляющее большинство новорожденных, включенных в исследование, выписаны из отделений физиологии новорожденных перинатальных центров на 3-5 сут. жизни. В последующем дети осматривались в 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.

Запланирована продолжительность периода включения в исследование 6 мес. Продолжительность периода наблюдения составляла 18 мес. В ходе исследования не произошло смещения временных интервалов. Медицинское вмешательство проводилось по необходимости.

Была выполнена регистрация показателей, включавшая комплексный анализ и оценку данных анамнеза, кардиоинтервалографии, выполненной по стандартной методике с использованием электрокардиографа ЭК1Т-1/3-07 «Аксион» (Ижевск) [10].

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 группа	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

Методика кардиоинтервалографии. Электрокардиограмму записывали во II стандартном отведении, при скорости движения ленты 25 мм / сек. Последовательный ряд 100 кардиоциклов регистрировали в положении ребенка лежа, в момент проведения тилт-теста. В качестве тилт-теста при рождении использовали изменение положения головного конца кровати (подъем на 30°), начиная с 6 мес. жизни запись производили в положении сидя, а в возрасте 12 мес. жизни в вертикальном положении. Определяя интервал R-R, составляли динамический ряд.

Рассчитывали следующие показатели:  $M_0$  (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.

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.).

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Использован пакет компьютерных программ для статистического анализа StatSoft Statistica v 6.1. Подсчитывались 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 осуществлялось при помощи непараметрического критерия Вилкоксона. Сравнение двух независимых групп осуществлялось при помощи непараметрического критерия Колмогорова-Смирнова. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Анализ данных, представленных в табл. 4 и 5, позволил доказать, что уровень симпатической активности: на 2-3 сут. жизни у новорожденных 1а и 1б подгруппы в сравнении с новорожденными 2-й группы ниже; в 1 мес. жизни у новорожденных 1а подгруппы в сравнении с новорожденными 1б подгруппы ниже, у новорожденных 1б подгруппы в сравнении с новорожденными 2-й группы ниже, у новорожденных 1-й группы в сравнении с новорожденными 2-й группы ниже; в 3 мес. жизни у детей 1а подгруппы в сравнении с детьми 1б подгруппы ниже, у детей 1а подгруппы в сравнении с детьми 2-й группы выше, у детей 1б подгруппы в сравнении с детьми 2-й группы выше; в 6 мес. жизни у детей 1а подгруппы в сравнении с детьми 1б подгруппы выше, у детей 1а подгруппы в сравнении с детьми 2-й группы выше, у детей 1б подгруппы в сравнении с детьми 2-й группы ниже; в 12 мес. жизни у детей 1а подгруппы в сравнении с детьми 1б подгруппы ниже, у детей 1б подгруппы в сравнении с детьми 2-й группы выше; у детей 1-й группы в сравнении с детьми 2-й группы выше.

Таблица 4. Оценка результата описательной статистики симпатической активности ( $AM_0$ , усл. ед.) у младенцев

	Параметр	N	Me	Min	Max	Q <sub>25</sub>	Q <sub>75</sub>	Размах	Интерквартильный размах
1а подгруппа	2-3 сут.	57	39,00	15	81	30,00	44,00	66	14,00
	1 мес.	52	43,50	24	84	37,50	54,00	60	16,50
	3 мес.	45	41,00	23	62	36,00	49,00	39	13,00
	6 мес.	42	37,50	21	73	32,00	45,00	52	13,00
	12 мес.	41	34,00	16	53	25,00	38,00	37	13,00
1б подгруппа	2-3 сут.	15	39,00	14	61	29,00	45,00	47	16,00
	1 мес.	14	49,50	36	64	39,00	52,00	28	13,00
	3 мес.	12	47,00	27	58	37,50	51,00	31	13,50
	6 мес.	13	36,00	22	60	24,00	52,00	38	28,00
	12 мес.	11	40,00	19	78	27,00	50,00	59	23,00
2-я группа	2-3 сут.	69	43,00	16	93	31,00	55,00	77	24,00
	1 мес.	65	47,00	20	79	38,00	54,00	59	16,00
	3 мес.	61	39,00	19	67	35,00	52,00	48	17,00
	6 мес.	54	37,00	19	66	32,00	44,00	47	12,00
	12 мес.	58	33,50	13	56	26,00	40,00	43	14,00
1-я группа	2-3 сут.	72	39,00	14	81	29,50	44,50	67	15,00
	1 мес.	66	45,00	24	84	38,00	52,00	60	14,00
	3 мес.	57	42,00	23	62	36,00	50,00	39	14,00
	6 мес.	55	37,00	21	73	30,00	47,00	52	17,00
	12 мес.	52	34,50	16	78	26,00	40,50	62	14,50
3-я группа	2-3 сут.	25	38,00	32	44	35,00	41,00	12	6,00
	1 мес.	25	40,00	38	42	39,00	41,00	4	2,00
	3 мес.	25	37,00	35	39	36,00	38,00	4	2,00
	6 мес.	25	35,00	33	37	34,00	36,00	4	2,00
	12 мес.	25	35,00	31	39	34,00	37,00	8	3,00

Отметим, что в динамике от 2-3-х сут. жизни до 1 мес. жизни статистически значимое повышение уровня симпатической активности выявлено у всех групп и подгрупп наблюдаемых. Однако наибольшее повышение уровня симпатической активности зарегистрировано у новорожденных 1-й группы на 7,39 условных единиц, как у новорожденных 1а подгруппы на 6,95 условных единиц, так и у новорожденных 1б подгруппы на 9,04 условные единицы в сравнении с новорожденными 2-й группы на 4,1 условную единицу и с новорожденными 3-й группы на 2,24 условных единицы. Также зафиксировали статистически значимое снижение уровня симпатической активности у детей 1а подгруппы от 6 мес. жизни до 12 мес. жизни (табл. 4 и 5).

### Обсуждение результатов исследования

Анализ доступных литературных данных свидетельствует о наличии интереса к последствиям замедления внутриутробного роста у детей. Так, обсуждаются особенности роста [1, 3, 11] и состояния здоровья [7, 8], адаптации [4], мозговой и сердечной гемодинамики [5, 12], тиреоидной регуляции обмена коллагена [6], имеются данные об особенностях вегетативной регуляции в первые три мес. жизни у недоношенных детей [2]. Несмотря на это, детям, рожденным в срок в исходе осложненных беременностей, в том числе с легкой степенью тяжести замедления роста плода, у женщин, имевших отягощенный соматический и гинекологический анамнез, которые выписываются на 3-5 сут. жизни из отделений физиологии новорожденных перинатальных центров Российской Федерации, не уделяется достаточного внимания, в том числе не делается акцент на особенности функционального состояния вегетативной нервной системы. В нашей работе выявлены особенности функционального состояния симпатического отдела вегетативной нервной системы у младенцев. Так, состояния симпатического отдела вегетативной нервной системы у младенцев, рожденных в срок с легкой степенью тяжести замедления внутриутробного роста, характеризовали следующие показатели  $AM_0$  (Me, усл. ед.): на 2-3 сут. 39, в 1 мес. 45, в 3 мес. 42, в 6 мес. 37, в 12 мес. 34,5. У младенцев, рожденных в срок с асимметричным типом легкой степени тяжести замедления внутриутробного роста  $AM_0$  (Me, усл. ед.): на 2-3 сут. 39, в 1 мес.

43,5, в 3 мес. 41, в 6 мес. 37,5, в 12 мес. 34. У младенцев, рожденных в срок с симметричным типом легкой степени тяжести замедления внутриутробного роста  $AM_0$  (Me, усл. ед.): на 2-3 сут. 39, в 1 мес. 49,5, в 3 мес. 47, в 6 мес. 36, в 12 мес. 40. Доказанное способствует раннему выявлению изменений со стороны вегетативной нервной системы, улучшению адаптации младенцев в постнатальном онтогенезе.

Таблица 5. Оценка результата сравнительного статистического анализа симпатической активности ( $AM_0$ , усл. ед.) у младенцев

Параметр		N	Me	Q <sub>25</sub>	Q <sub>75</sub>	Критерий Колмогорова-Смирнова
2-3 сут.	1а подгруппа & 2-я группа	57 & 69	39 < 43	30 & 31	44 & 55	p<0,01
	1б подгруппа & 2-я группа	15 & 69	39 < 43	29 & 31	45 & 55	p<0,01
1 мес.	1а & 1б подгруппа	52 & 14	43,5 < 49,5	37,5 & 39	54 & 52	p<0,01
	1б подгруппа & 2-я группа	14 & 65	49,5 > 47	39 & 38	52 & 54	p<0,01
	1-я & 2-я группа	66 & 65	45 < 47	38 & 38	52 & 54	p<0,01
3 мес.	1-я & 3-я группа	66 & 25	45 > 40	38 & 39	52 & 41	p<0,01
	1а & 1б подгруппа	45 & 12	41 < 47	36 & 37,5	49 & 51	p<0,01
	1а подгруппа & 2-я группа	45 & 61	41 > 39	36 & 35	49 & 52	p<0,01
6 мес.	1б подгруппа & 2-я группа	12 & 61	47 > 39	37,5 & 35	51 & 52	p<0,01
	1а & 1б подгруппа	42 & 13	37,5 > 36	32 & 24	45 & 52	p<0,01
	1а подгруппа & 2-я группа	42 & 54	37,5 > 37	32 & 32	45 & 44	p<0,01
12 мес.	1б подгруппа & 2-я группа	13 & 54	36 < 37	24 & 32	52 & 44	p<0,01
	1а & 1б подгруппа	41 & 11	34 < 40	25 & 27	38 & 50	p<0,01
	1б подгруппа & 2-я группа	11 & 58	40 > 33,5	27 & 26	50 & 40	p<0,01
1-я & 2-я группа	52 & 58	34,5 > 33,5	26 & 26	40,5 & 40	p<0,01	
Критерий Вилкоксона						
2-3 сут. & 1 мес. жизни						
1а подгруппа		57 & 52	39 < 43,5	30 & 37,5	44 & 54	p<0,02
1б подгруппа		15 & 14	39 < 49,5	29 & 39	45 & 52	p<0,01
2-я группа		69 & 65	43 < 47	31 & 38	55 & 54	p<0,02
1-я группа		72 & 66	39 < 45	29,5 & 38	44,5 & 52	p<0,01
3-я группа		25 & 25	38 < 40	35 & 39	41 & 41	p<0,01
1 & 3 мес. жизни						
3-я группа		25 & 25	40 > 37	39 & 36	41 & 38	p<0,01
3 & 6 мес. жизни						
3-я группа		25 & 25	37 > 35	36 & 34	38 & 36	p<0,01
6 & 12 мес. жизни						
1а подгруппа		42 & 41	37,5 > 34	32 & 25	45 & 38	p<0,01
2-я группа		54 & 58	37 > 33,5	32 & 26	44 & 40	p<0,01

## Заключение

Легкая степень тяжести замедления внутриутробного роста, как симметричный, так и асимметричный тип, у младенцев определяет изменения со стороны вегетативной нервной системы. 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. Близнетсова 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. Vjarnegård 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: doiivanov@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 616.12

14.01.05 Кардиология

**ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПРОЖИВАЮЩИХ НА РАЗЛИЧНЫХ ГОРНЫХ ВЫСОТАХ**© Раджабзода М.Э.<sup>1,2</sup>, Одинаев Ф.И.<sup>3</sup>, Файзуллоев Х.Т.<sup>2</sup>, Турсунов Р.А.<sup>1,3</sup><sup>1</sup>Таджикский научно-исследовательский институт профилактической медицины, Таджикистан 734025, Душанбе, ул. Шевченко, 61<sup>2</sup>Республиканский клинический центр кардиологии, Таджикистан, 734025, Душанбе, пр. И.Сомони, 59а<sup>3</sup>Таджикский национальный университет, медицинский факультет, Таджикистан, 734025, Душанбе, пр. Рудаки, 17*Резюме*

**Цель.** Изучить влияние липидного спектра у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих на различных горных высотах.

**Методика.** В исследование были включены 430 больных с ИБС, жители разных горных регионов республики: низкогорье (n=150, г. Душанбе, 860 м над уровнем моря), среднегорье (n=140, г. Хорог, 2200 м над уровнем моря) и высокогорье (n=140, пос. Мургаб, 3600-5600 м над уровнем моря). В контрольную группу вошли 25 здоровых людей в возрасте от 55 до 65 лет, проживающих на соответствующих высотах.

**Результаты.** Анализ общих липидов у пациентов с ИБС жителей низкогорных регионов показал в основном липопротеидов низкой плотности у лиц пожилого возраста (старше 65 лет) –  $5,7 \pm 0,03$  ммоль/л, для пациентов среднегорных высот – умеренно повышенным, но значимо сниженным по сравнению с предыдущими группами, при этом составляя  $6,2 \pm 0,03$  ммоль/л. У пациентов с ИБС, проживающих в условиях высокогорной высоте, несмотря на избыточное употребление жиров, средний уровень общего холестерина в плазме крови был незначительно повышенным в сравнении с контрольными показателями, но пониженным по сравнению с предыдущими группами.

**Заключение.** Установлены некоторые закономерные особенности, а именно то, что показатели липидов плазмы крови у пациентов с ишемией миокарда, проживающих в различных горных и природно-климатических условиях, обусловлены особенностями климата и условиями проживания, которые зависят от механизмов формирования и течения ишемии на различных высотах. В этой связи можно утверждать, что идентичные патогенетические атеросклеротические механизмы в условиях различной степени гипоксии и экстремальных факторов горного климата протекают по-разному. Так, средне- и высокогорная высота способствует усиленному процессу липопероксидации и липолиза жиров.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, липиды, липопротеидов, ишемия миокарда, атеросклеротические процессы, горный климат

**MAIN INDICATORS OF LIPID SPECTRUM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE RESIDING AT DIFFERENT MOUNTAIN HEIGHTS**Rajabzoda M.E.<sup>1,2</sup>, Odinaev F.I.<sup>3</sup>,Fayzulloev H.T.<sup>2</sup>, Tursunov R.A.<sup>1,3</sup><sup>1</sup>Tajik Scientific Research Institute of Preventive Medicine, 61, Shevchenko St., 734025, Dushanbe, Tajikistan<sup>2</sup>Republican Clinical Center for Cardiology, 59a, I. Somoni Av., 734025, Dushanbe Tajikistan<sup>3</sup>Tajik National University, Faculty of Medicine, 17 Rudaki Av., 734025, Dushanbe, Tajikistan*Abstract*

**Objective.** To study the effect of the lipid spectrum in patients with coronary heart disease living at various mountain altitudes.

**Methods.** The study included 430 patients with coronary heart disease, residents of different mountainous regions of the republic: low mountains (n =150, Dushanbe, 860 m above sea level), middle mountains

(n=140, Khorog, 2200 m above sea level) and high mountains (n=140, settlement Murgab, 3600-5600 m above sea level). The control group consisted of 25 healthy people aged 55 to 65 years living at appropriate heights.

**Results.** The analysis of total lipids in patients with coronary heart disease in residents of low mountains showed mainly low density lipoproteins in elderly people (over 65) –  $5.7 \pm 0.03$  mmol/l, for patients of mid-mountain heights – moderately increased, but significantly reduced compared to the previous groups, accounting for  $6.2 \pm 0.03$  mmol/l. In patients with coronary heart disease living in high altitude conditions, despite excessive consumption of fats, the average level of total cholesterol in the blood plasma was slightly increased in comparison with the control indicators, but lowered in comparison with the previous groups.

**Conclusions.** Some regular features have been established, namely, blood plasma lipids in patients with myocardial ischemia living in various mountain and climatic conditions are determined by the climate and living conditions, which depend on the mechanisms of formation and course of ischemia at different heights. In this regard, it can be argued that identical pathogenetic atherosclerotic mechanisms under conditions of varying degrees of hypoxia and extreme mountain climate factors proceed differently. So, the mid- and alpine altitude contributes to the enhanced process of lipid peroxidation and lipolysis of fats.

*Keywords:* coronary heart disease, lipids, lipoproteins, myocardial ischemia, atherosclerotic processes, mountain climate

## Введение

Согласно современным представлениям ведущую роль в патогенетических аспектах атеросклероза и ишемической болезни сердца играют липиды и, в частности, гиперлипидемия [1-3]. Сложная и последовательно сбалансированная цепь биохимических реакций при обмене липидов в организме может нарушаться при определенных обстоятельствах и привести к нарушению работы единой цепи с прогрессированием атеросклеротических процессов [4, 5].

С клинической точки зрения представляют интерес сообщения ряда авторов о влиянии на процесс атеросклероза липопротеидов и гиперлипидемии. Вполне понятно, что гиперлипидемия способствует атеросклерозу и в конечном итоге характеризуют процессы несоответствия адекватного кровоснабжения клеток и органов. При этом такой процесс не имеет быстрого темпа развития, а характеризует медленным размеренным течением и чем объясняется постепенной ишемизации органов или клеток, т.е. «безболевыми формами ИБС». [6, 7].

Климато-географические условия и высота проживания имеют немаловажное значение при обмене липидов. Атеросклеротический процесс в горных условиях может усугубляться влиянием гипоксии и гипер и дислипидемия в конечном итоге сопровождают артериальную гипертензию и ИБС [5, 8]. Климато-географические факторы Республики Таджикистан представлены широким разнообразием от суровых минусовых факторов до жарких длительных периодов. В этой связи нами проведены исследования основных показателей липидов крови у пациентов с ИБС, проживающих на различных высотах республики. Согласно классификации академика Н.А. Агаджаняна выбраны: низкогорные, среднегорные и высокогорные регионы республики.

Цель исследования – изучить влияние липидного спектра у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих на различных горных высотах.

## Методика

В исследование были включены 430 больных с ИБС, жители разных горных регионов республики: низкогорье – 1-я группа (n=150, г. Душанбе, 860 м над уровнем моря), среднегорье – 2-я группа (n=140, г. Хорог, 2200 м над уровнем моря) и высокогорье – 3-я группа (n=140, пос. Мургаб, 3600-5600 м над уровнем моря). В контрольную группу вошли 25 здоровых людей в возрасте от 55 до 65 лет, проживающих на соответствующих высотах.

Данные обработаны с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica (v.6.0), SPSS (v.11.5). Парные сравнения независимых выборок проводили по U-критерию Манни-Уитни, зависимых выборок – по критерию Вилкоксона. Для выявления статистически значимых ( $p < 0,05$ ) различий между группами применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

## Результаты исследования и их обсуждение

Анализ общих липидов у пациентов с ИБС жителей низкогорных регионов показал в основном липопротеидемию у лиц пожилого возраста, при этом составляя  $5,7 \pm 0,03$ . Изменения касались в основном лиц старше 65 лет и характеризовались увеличением липопротеидов низкой плотности. При этом отмечалась тенденция роста показателей липопротеидов с увеличением возраста пациентов.

Данная липопротеидемия особенно была заметна при определении коэффициента атерогенности липопротеидов, который особенно был повышенным в 2-3 раза у пациентов пожилого возраста (63-65 лет). Это обстоятельство свидетельствует об увеличении концентрации атерогенных В-липопротеидов низкой плотности и прогрессировании атеросклеротических процессов.

Исследования основных показателей липидного обмена у пациентов низкогорных высот позволили выявить статистически значимое повышение показателей уровня холестерина, которое достигало максимальных цифр среди всех обследованных лиц, составляла в среднем для 1-й группы пациентов  $7,6 \pm 0,05$  ммоль/л.

Представленная картина показателей липидного обмена усугублялась тем, что увеличение коэффициента атерогенности и нарастанием гиперлипидемии сопровождалось снижением коэффициента прочности связанного белка с холестерином (КПСБХ). Так, КПСБХ составил 69,5 ед, что еще раз свидетельствует о прогрессирующем течении атеросклеротических и ишемических процессов в организме пациентов, проживающих в низкогорных регионах. Одним из важных показателей, свидетельствующим о накоплении и избытке атерогенных липидов в организме являются триглицериды, которые в среднем составили 2,9, и превышали уровень контрольных величин. Картина показателей липидного обмена у жителей низкогорных регионов позволила выявить вполне закономерные нарушения в патогенетических аспектах атеросклероза и ишемии миокарда. В частности, регистрируется статистически значимые повышения уровня общего холестерина, общих липидов крови, липопротеидов низкой плотности, коэффициента атерогенности, триглицеридов, а также коэффициента прочности связанного белка с холестерином. Несколько иная картина липидного обмена обстоит во 2-й группе – жителей среднегорных регионов, у пациентов с ИБС, проживающих на высотах 2200 м над уровнем моря.

У пациентов 2-й группы, анализ содержания холестерина показал умеренное увеличение по сравнению с контрольными показателями и лиц 1-й группы. Данный показатель для пациентов среднегорных высот является умеренно повышенным, но значимо сниженным по сравнению с предыдущими группами, составляя в среднем  $6,2 \pm 0,03$  ммоль/л. Однако, данный показатель уровня холестерина является достоверно сниженным по отношению к показателям лиц 1-й группы обследованных. Следовательно, концентрация холестерина у пациентов 2-й группы ниже, чем у аналогичных пациентов – коренных жителей низкогорных высот. Концентрация общих липидов в крови у пациентов среднегорных высот оказалась повышенной и составила  $6,10 \pm 0,06$  ммоль/л.

Средние концентрации липопротеидов в плазме крови – коренных жителей среднегорных высот (2-й группы) принципиально не отличались от аналогичных показателей контрольной группы обследованных, хотя также выявлялась тенденция повышения липопротеидов низкой плотности на фоне уменьшения липопротеидов высокой плотности. Помимо данных показателей обращает внимание снижение коэффициента атерогенности и повышение коэффициента прочности связанного белка с холестерином. Достоверное снижение уровня триглицеридов ( $2,2 \pm 0,01$  ммоль/л) также свидетельствует о закономерностях в липидном обмене на среднегорных высотах. Так, результаты свидетельствуют о том, что одинаковый патогенетический процесс атеросклероза протекает по-разному у больных ИБС жителей различных высот. По всей вероятности речь идет о влиянии экстремальных природно-климатических факторах среднегорной высоты.

У пациентов с ИБС, проживающих в условиях высокогорной высоте (3600 м над уровнем моря), т.е. 3-й группы, несмотря на избыточное употребление жиров, средний уровень общего холестерина в плазме крови был незначительно повышенным в сравнении с контрольными показателями, но пониженным по сравнению с предыдущими группами (табл. 1).

Концентрация общих липидов сыворотки крови у жителей высокогорья – пациентов 3-й группы было сниженным по сравнению с таковыми у пациентов среднегорных и низкогорных высот. У пациентов на высокогорной высоте проживания регистрируется заметное снижение коэффициента атерогенности до  $3,0 \pm 0,01$  ммоль/л. На липопротеинограммах у жителей высокогорья наблюдается повышение липопротеидов низкой плотности, на фоне повышения липопротеидов высокой плотности.



Таблица 1. Показатели липидного обмена у пациентов с ишемической болезнью

Группы	Контрольная группа (n=25)	1 группа (n=150)	2 группа (n=140)	3 группа (n=140)	ANOVA Краскела Уоллиса
Холестерин, ммоль/л	5,5±0,05	7,6±0,05 p <sub>1</sub> <0,001	6,2±0,03 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	5,7±0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001
Общие липиды	4,90±0,04	5,70±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	6,10±0,06 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	5,5±0,03 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001
ЛПНП	2,4±0,02	3,7±0,05 p <sub>1</sub> <0,001	3,2±0,04 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	2,8±0,03 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001
ЛПВП	1,7±0,04	0,9±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	1,5±0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	1,2±0,06 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001
Триглицериды	2,1±0,02	2,9±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	2,2±0,01 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	2,2±0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,05	<0,001
Коэффициент атерогенности	3,3±0,1	5,3±0,3 p <sub>1</sub> <0,001	3,2±0,2 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	3,0±0,01 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,01	<0,001
КПСБХ	85,2±5,3	69,5±4,1 p <sub>1</sub> <0,001	73,6±4,7 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05	73,6±4,2 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> >0,05	<0,01

Примечание: p<sub>1</sub> – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе; p<sub>2</sub> – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в 1-й группе; p<sub>3</sub> – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми во 2-й группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что в различных высотных условиях патогенетические механизмы атеросклероза и ишемии миокарда протекают на фоне различного состояния липидного обмена. Так, показатели липидного обмена на низкогорных высотах у пациентов с ишемической болезнью сердца укладываются в общедоступные теории развития ишемии и характеризуются повышенным уровнем общего холестерина до 7,6±0,05 ммоль/л и не отличаются от результатов исследований предыдущих авторов (рис. 1).

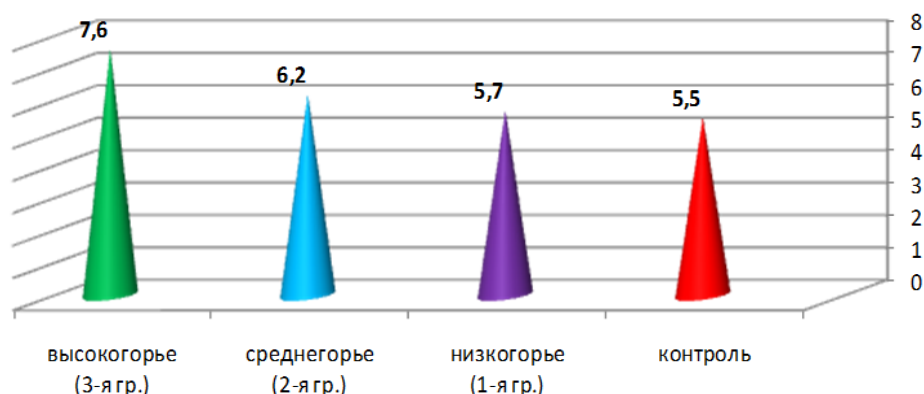


Рис. 1. Показатели липидного обмена (уровень холестерина) у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от высоты проживания.

Обращает внимание то, что у пациентов с ИБС на среднегорных высотах и высокогорье, уровень общего холестерина имеет статистически значимую тенденцию к снижению, составляя  $6,2 \pm 0,03$  и  $5,7 \pm 0,05$  ммоль/л, соответственно. При этом клиническая картина и характер сосудистых поражений миокарда не имеют особых различий. По всей вероятности речь идет о различных природно-климатических условиях пребывания организма, а также характере питания пациентов. Данные показатели имеют прямую зависимость уменьшения с коэффициентом атерогенности, составляя наибольшую величину у пациентов низкогорных высот  $5,3 \pm 0,3$  ммоль/л. Также обращает внимание, что параллельно с увеличением уровня холестерина в крови, наблюдается повышение коэффициента атерогенности и как следствие уменьшение коэффициента прочности связи белка с холестерином.

Пациенты с ИБС, проживающие на среднегорных высотах (2-й группы), имеют несколько иную картину липидного спектра крови. У таких пациентов показатели липидов крови нарушены в меньшей степени, хотя и наблюдается идентичная картина ишемии миокарда. Так, умеренное повышение уровня холестерина до  $6,2 \pm 0,03$  ммоль/л сопровождается незначительным снижением атерогенных липопротеидов низкой плотности в сравнении с пациентами 1-й группы (низкогорье) составляя  $3,2 \pm 0,04$  ммоль/л. На фоне некоторого снижения ЛПНП имеется выраженная тенденция повышения ЛПВП до  $1,5 \pm 0,05$  ммоль/л. В положительную сторону изменяются и показатели коэффициента атерогенности и триглицеридов, которые соответственно составили  $2,2 \pm 0,01$  ммоль/л и  $3,2 \pm 0,2$  ммоль/л.

Ряд особенностей, характерных для липидного спектра пациентов 2-й группы можно объяснить формированием адаптационно-приспособительных механизмов с нарастанием высоты проживания (рис. 2).

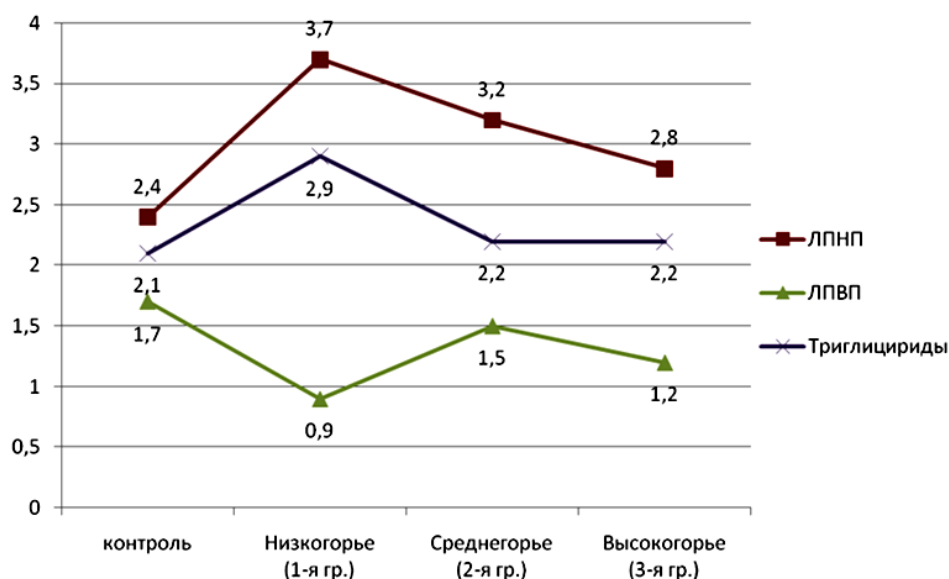


Рис. 2. Показатели липидов крови у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от высоты проживания.

Некоторые особенности липидных показателей выявлены у пациентов 3-й группы, проживающих на высоте 3600 м и выше над уровнем моря. Так, показатель уровня холестерина, несмотря на избыточное употребление жира и мясных продуктов у таких пациентов незначительно превышало контрольные величины. В пределах контрольных показателей регистрировались и липопротеиды, которые имели тенденцию к стабилизации. При этом коэффициент атерогенности составил  $3,0 \pm 0,01$  ммоль/л. Не менее интересным фактом явилось снижение показателя триглицеридов, который составил  $2,1 \pm 0,02$  ммоль/л незначительно превышая показатель контрольной группы. Следовательно, у пациентов, проживающих в условиях горных высот с наличием экстремальных факторов горного климата, липиды крови имеют свои особенности. По результатам наших исследований с увеличением высоты проживания наблюдается тенденция стабилизации липидов крови, несмотря на избыточное употребление данными пациентами животных жиров. По всей вероятности речь идет об усиленном липолизе жиров и процессов липопероксидации на фоне имеющейся высокогорной гипоксии и пониженного барометрического атмосферного давления.

Данные литературы по обмену липидов на различных высотах весьма противоречивы. Одни авторы регистрируют повышение липопротеидов и холестерина на высокогорных высотах у жителей с 40-летнего возраста, тогда как другие авторы находят эти показатели у лиц 70-летнего возраста нормальными. Научные исследования на территории Тянь-Шаня на высоте 2000 м над уровнем моря отмечены повышенный уровень холестерина только в период акклиматизации, а затем авторы регистрировали заметное снижение его уровня [4, 6, 9]. В то же время снижения уровня холестерина с увеличением высоты проживания [8, 10] установлено однонаправленный тип изменений липидного обмена у жителей Перуанских Анд и Памира [11]. По всей вероятности надо согласиться с мнениями авторов и сказать, что в процессах липидного обмена важная роль принадлежит степени гипоксии и экстремальных факторов горного климата.

## Заключение

Таким образом, установлены некоторые закономерные особенности, а именно то, что показатели липидов плазмы крови у пациентов с ишемией миокарда, проживающих в различных горных и природно-климатических условиях, обусловлены особенностями климата и условиями проживания, которые зависят от механизмов формирования и течения ишемии на различных высотах. В этой связи можно утверждать, что идентичные патогенетические атеросклеротические механизмы в условиях различной степени гипоксии и экстремальных факторов горного климата протекают по-разному. Так, средне- и высокогорная высота способствует усиленному процессу липопероксидации и липолиза жиров. Для патогенетических особенностей формирования ишемии миокарда данный факт имеет весьма особое значение, поскольку может быть использован как средство для повышения резистентности организма и усиления липолиза атерогенных липопротеидов. В этой связи становится интересным исследование процессов перекисного окисления липидов крови и соответственно показателей характеризующих состояние антиоксидантов.

## Литература (references)

1. Бубнова М.Г. Рекомендации Европейского общества кардиологов и европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий (2016 г.): основные положения // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Т.57, №2. – С. 85-89. [Bubnova M.G. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. Thoracic and cardiovascular surgery. – 2017. – V.5, N2. – P. 85-89. (in Russian)]
2. Жерлицина Л.И. Методы профилактики метеопатических реакций у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с синдромом дизадаптации на низкогорных курортах // Кавказская здравница. Мат-лы VII Южно-Российского форума. – М., 2010. – С. 83-85 [Zherlitsina L.I. *Kavkazskaya zdavnitsa. Mat-ly VII Yuzhno-Rossiyskogo foruma*. Caucasian Health Resort. Materials of the VII South Russian Forum. – Moscow, 2010. – P. 83-85. (in Russian)]
3. Соколов Е.И., Гришина Т.И., Штин С.Р. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2013. – №3. – С. 25-30 [Sokolov Ye.I., Grishina T.I., Shtin S.R. *Kardiologiya*. Cardiology. – 2013. – N3. – P. 25-30. (in Russian)]
4. Тмоян Н.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В. Роль липопротеида(а) в развитии атеросклеротического поражения периферических и сонных артерий // Кардиология. – 2018. – №58(6). – С. 70-78. [Tmoyan N.A., Afanas'yeva O.I., Yezhov M.V. *Kardiologiya*. Cardiology. – 2018. – N58(6). – P. 70-78. (in Russian)]
5. Gaudet D., Watts G.F., Robinson J.G. et al. Effect of alirocumab on lipoprotein(a) over  $\geq 1.5$  years (from the phase 3 ODYSSEY program) // American Journal of Cardiology. – 2017. – V.119 (1). – P. 40-46.
6. Graham M.J., Viney N., Crooke R.M., Tsimikas S. Antisense inhibition of apolipoprotein(a) to lower plasma lipoprotein(a) levels in humans // Journal of Lipid Research. – 2016. – V.57(3). – P. 340-351.
7. Guan W., Cao J., Steffen B. T. et al. Race is a key variable in assigning lipoprotein(a) cutoff values for coronary heart disease risk assessment: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology. – 2015. – V.35(4). – P. 996-1001.
8. Kostner K.M., Kostner G.M. Lipoprotein(a): A historical appraisal // Journal of Lipid Research. – 2017. – V.58(1). – P. 1-14.
9. Kronenberg F. Human genetics and the causal role of lipoprotein(a) for various diseases // Cardiovascular Drugs and Therapy. – 2016. – V.30(1). – P. 87-100.
10. Kronenberg F., Utermann G. Lipoprotein(a): Resurrected by genetics // Journal of Internal Medicine. – 2013. – V.273(1). – P. 6-30.

11. Lange K.S., Nave A.H., Liman T.G. et al. Lipoprotein(a) levels and recurrent vascular events after first ischemic stroke // *Stroke*. – 2017. – V. 48(1). – P. 36-42.
12. Pokrovsky S.N., Afanasieva O.I., Ezhov M.V. Lipoprotein(a) apheresis // *Current Opinion In Lipidology*. – 2016. – V. 27(4). – P. 351-358.
13. Tsimikas S. The re-emergence of lipoprotein(a) in a broader clinical arena // *Progress In Cardiovascular Diseases*. – 2016. – V.59(2). – P.135-144.

### **Информация об авторах**

*Раджабзода Музафар Эмом* – кандидат медицинских наук, докторант Таджикского научно-исследовательского института профилактической медицины, директор Республиканского клинического центра кардиологии, Республика Таджикистан. E-mail: fhikmat83@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

*Файзуллаев Хикматулло Тоирович* – кандидат медицинских наук, заместитель директора Республиканского клинического центра кардиологии, Республика Таджикистан. E-mail: fhikmat83@mail.ru

*Турсунов Рустам Абдусаматович* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Таджикского научно-исследовательского института профилактической медицины, заместитель декана по науке и международным связям Медицинского факультета Таджикского национального университета, Республика Таджикистан. E-mail: trustam.art@mail.ru

УДК 616.1/.9+616.1+616.8-005

14.01.04 Внутренние болезни

**ЗНАЧЕНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ КАК ФАКТОРА РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

© Пунина А.А., Пунина М.А., Шкитин В.А., Шувалов А.Д

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

**Цель.** Оценить значимость влияния факторов риска, приводящих к острому нарушению мозгового кровообращения у пациентов, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией; изучить особенности течения эссенциальной артериальной гипертензии у больных с ишемическим инсультом.

**Методика.** Проанализированы материалы историй болезни 99 пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения и эссенциальной артериальной гипертензией в возрасте от 38 до 78 лет, составивших основную группу. Контрольную группу составили 115 пациентов в возрасте от 33 до 75 лет с эссенциальной артериальной гипертензией. Сравнительный анализ проводился по основным модифицируемым и немодифицируемым факторам риска возникновения острого нарушения мозгового кровообращения на основании опроса, данных историй болезни, физикальных и инструментальных методов исследования.

**Результаты.** Ишемический инсульт встречался достоверно чаще у пациентов старше 70 лет с такими сопутствующими заболеваниями как сахарный диабет, мерцательная аритмия, гиперхолестеринемия, с длительно текущей эссенциальной артериальной гипертензией, вне зависимости от степени повышения артериального давления. По нашим данным, ишемическому инсульту подвержены в одинаковой степени и мужчины, и женщины. Такие факторы риска, как курение, злоупотребление алкоголем и соленой пищей не оказывают прямого влияния на возникновение острого нарушения мозгового кровообращения. Сравнение антигипертензивной терапии не выявило достоверной разницы между пациентами обеих групп по таким параметрам как эффективность и регулярность лечения.

**Заключение.** На развитие острого нарушения мозгового кровообращения влияет не столько степень эссенциальной артериальной гипертензии, сколько ее продолжительность; среди факторов риска возникновения ишемического инсульта наибольшую роль играют: возраст старше 70 лет, наличие сахарного диабета, мерцательной аритмии, гиперхолестеринемии.

*Ключевые слова:* эссенциальная артериальная гипертензия, ишемический инсульт, факторы риска

**ROLE OF ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF ACUTE CEREBROVASCULAR ACCIDENT**

Punina A.A., Punina M.A., Shkitin V.A., Shuvalov A.D

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

**Objective.** To assess the significance of risk factors leading to acute cerebrovascular accident in patients with essential arterial hypertension; to study the features of essential arterial hypertension in patients with ischemic stroke.

**Methods.** We analyzed case histories of 99 patients with ischemic stroke and essential arterial hypertension aged 38 to 78 years (the main group). The control group consisted of 115 patients aged 33 to 75 years with essential arterial hypertension. A comparative analysis of the main modifiable and unmodifiable risk factors for the development of acute cerebrovascular accident was performed based on questioning, data of the case histories, physical and instrumental methods of examination.

**Results.** Acute cerebrovascular accidents occurred more often in patients aged over 70 years with such concomitant diseases as diabetes mellitus, atrial fibrillation, hypercholesterolemia, with a long-term arterial hypertension. The level of arterial blood pressure had no influence on the incidence of ischemic stroke. According to our data, stroke equally occurs among both men and women. Such risk factors as smoking, alcohol and salt abuse did not directly affect the occurrence of stroke. The comparison of

antihypertensive therapy did not reveal a significant difference between the patients of both groups in such parameters as effectiveness and regularity of treatment.

**Conclusion.** The development of stroke is not affected by the level of blood pressure, but it is affected by the duration of hypertension. The greatest role in the development of acute cerebrovascular accident belongs to the age over 70 years, diabetes mellitus, atrial fibrillation and hypercholesterolemia.

*Keywords:* essential arterial hypertension, ischemic stroke, risk factors

## Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одной из важнейших медицинских проблем современного общества. По данным ВОЗ цереброваскулярные заболевания занимают второе место среди всех причин смертности, а также являются ведущим фактором, приводящим к инвалидизации населения. По данным национального руководства, частота случаев ишемического инсульта среди лиц старше 25 лет в Российской Федерации составляет примерно 3,5 случаев на 1000 населения, при этом смертность от ОНМК составляет приблизительно 1,2 случая на 1000 населения. Лишь 8% лиц, перенесших ОНМК, способны вернуться к полноценной жизни и прежней работе. Около 30% нуждаются в постоянном уходе и около 20% не могут самостоятельно передвигаться [2].

Несмотря на развитие фармацевтической промышленности и появление новых препаратов, уровень заболеваемости цереброваскулярными заболеваниями не уменьшается. Это связано с плохим контролем факторов риска развития мозгового инсульта. Считается, что профилактика позволяет сократить число вновь зарегистрированных случаев инсульта примерно на 150 на 100 тыс. населения [2]. Факторы риска возникновения ОНМК подразделяются на немодифицируемые (пожилой возраст, пол, наследственная отягощенность) и модифицируемые (эссенциальная артериальная гипертензия, сахарный диабет, мерцательная аритмия, повышенный индекс массы тела (ИМТ), курение, злоупотребление алкоголем и соленой пищей) [2]. Первое место среди факторов риска, приводящим к ОНМК занимает эссенциальная артериальная гипертензия. По данным регистра инсульта Научного центра неврологии РАМН, эссенциальная артериальная гипертензия имеется у 78,2% больных, перенесших ишемический инсульт.

## Методика

Проанализированы материалы историй болезни 99 пациентов (45 мужчин, 54 женщины) в возрасте от 38 до 78 лет, находившихся на лечении в неврологическом отделении ОГБУЗ «КБ№1» г. Смоленска по поводу переносимого ишемического ОНМК. Изучены факторы риска, данные лабораторных и физикальных методов исследования. Предшествующая терапия оценивалась по результатам изучения амбулаторных карт и опроса пациентов. Полученные данные сравнивались с результатами анализа историй болезни и данных 115 пациентов (53 мужчины и 62 женщины) в возрасте от 33 до 75 лет с эссенциальной артериальной гипертензией, находившихся на лечении в кардиологическом отделении «КБ№1» г. Смоленска, составивших контрольную группу. Сравнение основной и контрольной групп проводилось по таким параметрам как: наличие сахарного диабета, мерцательной аритмии; длительность течения эссенциальной артериальной гипертензии; степень повышения артериального давления; ИМТ больных; уровень холестерина; злоупотребление соленой пищей, алкоголем; курение; регулярность лечения артериальной гипертензии; эффективность проводимой терапии и сравнение принимаемых групп препаратов ( $\beta$ -адреноблокаторы, иАПФ, диуретики, антагонисты рецепторов ангиотензина 2, антикоагулянты, агонисты имидазолиновых рецепторов, блокаторы медленных Са-каналов). Статистическая обработка данных проведена с использованием точного критерия согласия Пирсона, U-критерия Манна-Уитни и критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическая значимость признавалась при достоверности  $p < 0,05$ . Статистический анализ результатов выполнен в Microsoft Excel 16 с использованием надстройки «Анализ данных».

## Результаты исследования

В результате произведенного сравнительного анализа немодифицируемых факторов риска среди пациентов обеих групп были получены следующие данные: ишемический инсульт встречался у 54,5% женщин ( $n=54$ ) и 45,5% мужчин ( $n=45$ ), в состав контрольной группы вошли 54,0% женщин ( $n=62$ ) и 46,0% мужчин ( $n=53$ ), при сравнении этих данных достоверного влияния пола на

развитие ОНМК выявлено не было ( $p=0,872$ ). Но частота развития инсульта имела различия в возрастных группах. Так, мозговые катастрофы встречались одинаково часто у пациентов обеих групп в возрасте до 70 лет, после достижения которого, частота встречаемости ОНМК значительно возрастала (31,3% лиц старше 70 лет в основной группе, 13% в контрольной группе,  $p=0,001$ ). Анализируя частоту встречаемости модифицируемых факторов риска (табл. 1) была выявлена достоверная разница по таким заболеваниям как сахарный диабет и мерцательная аритмия, которые встречались в 1,5 раза чаще у пациентов основной группы. Более высокий уровень холестерина, как модифицируемый фактор риска развития ОНМК, был выявлен у пациентов основной группы, причем, как показал критерий Колмагорова-Смирнова, риск возникновения мозговых катастроф достоверно возрастал при уровне холестерина выше 4,5 ммоль/л (73,2% в основной группе и 58,2% в контрольной,  $\chi^2=4,80$ ,  $p=0,028$ ).

Анализ уровня артериального давления (табл. 2) показал имеющие место различия в виде преобладания более высоких цифр давления у лиц контрольной группы. Так, I степень повышения уровня артериального давления имели 27,3% пациентов основной группы и 15,7% контрольной, II степень встречалась у 26,5% больных в основной группе и у 15,7% в контрольной группе, III степень была у 46,2% основной группы против 68,6% контрольной группы. Также сыграла роль длительность течения эссенциальной артериальной гипертензии на возникновение ОНМК (табл. 2). При анализе этого параметра за фактор риска была принята ее продолжительность >15 лет, которая встречалась достоверно чаще у пациентов исследуемой группы. Были выявлены достоверные различия среди основной и контрольной групп по таким факторам риска как злоупотребление соленой пищей, наличие стрессов, наличие ожирения с преобладанием в контрольной группе (табл. 1). Статистически значимых различий по таким параметрам как низкая физическая активность, злоупотребление алкоголем, курение (стаж >15 лет) выявлено не было. Сравнение эффективности и регулярности проводимой терапии по поводу артериальной гипертензии пациентами обеих групп так же не дало статистически значимых различий (табл. 2). Анализ групп препаратов, применяемых пациентами обеих групп, показал, что больные основной группы достоверно чаще принимали антикоагулянты, так как имели в анамнезе мерцательную аритмию (табл. 3).

Таблица 1. Факторы риска возникновения острого нарушения мозгового кровообращения у больных с эссенциальной артериальной гипертензией

Фактор риска	Исследуемая группа	Контрольная группа	$\chi^2$	p
Сахарный диабет*, n (%)	42 (42,4%)	28 (24,3%)	7,90	0,004
Мерцательная аритмия*, n (%)	48 (48,5%)	32 (27,8%)	9,70	0,002
Злоупотребление соленой пищей*, n (%)	50 (50,5%)	85 (73,9%)	12,52	<0,001
Стрессы*, n (%)	68 (68,7%)	107 (93%)	21,18	<0,001
Курение*, n (%)	39 (39,3%)	44 (38,2%)	0,03	0,865
Холестерин**, ммоль/л	5,4 [4,4; 6,3]	5,0 [3,9; 5,8]		0,010
Индекс массы тела**, кг/м <sup>2</sup>	28,8 [25,7; 33,0]	32,0 [27,9; 36,1]		<0,001
Злоупотребление алкоголем*, n (%)	21 (21,2%)	28 (24,4%)	0,30	0,586
Низкая физическая активность*, n (%)	38 (38,4%)	42 (36,5%)	0,08	0,779

Примечание (здесь и далее): \* данные представлены в виде абсолютного и относительного (в скобках) числа пациентов с наличием фактора риска; \*\* данные представлены в виде медианы с указанием верхнего и нижнего квартилей

## Обсуждение результатов исследования

Эссенциальная артериальная гипертензия – заболевание, определяющее структуру общей заболеваемости и смертности населения, а главным инвалидизирующим событием является наиболее ее грозное осложнение – ОНМК. У больного, страдающего эссенциальной артериальной гипертензией, вероятность развития мозговых катастроф повышена в 7 раз [4]. Проведенный анализ показал, что на развитие ишемического инсульта оказывает влияние не столько степень повышения артериального давления, сколько продолжительность течения эссенциальной

артериальной гипертензии. У обследованных нами пациентов с ОНМК в анамнезе преобладала более низкая степень артериального давления, в то время как больше половины пациентов контрольной группы страдали III степенью гипертонической болезни. Это можно объяснить тем, что больные с доброкачественным течением артериальной гипертензии лечатся преимущественно амбулаторно, а пациенты с более злокачественным течением находятся на лечении в стационаре. А то, что при более длительном течении эссенциальной артериальной гипертензии у пациентов достоверно чаще встречались мозговые катастрофы, можно объяснить не только более продолжительным деструктивным действием на интиму сосуда, но и тем, что повышенное давление является фактором риска развития атеросклеротического поражения церебральных сосудов.

Таблица 2. Особенности течения эссенциальной артериальной гипертензии у пациентов основной и контрольной групп

Параметры	Исследуемая группа	Контрольная группа	$\chi^2$	p
Степень артериальной гипертензии**	2 [1;3]	3 [2;3]		0,001
Длительность течения артериальной гипертензии >15лет*	50 (50,5%)	41 (35,7%)	4,8	0,029
Длительность лечения артериальной гипертензии **, лет	10 [3;15]	6 [2;15]		0,400
Эффективность лечения артериальной гипертензии *	45 (45%)	51 (44%)	0,03	0,870
Регулярность лечения артериальной гипертензии *	63 (63,6%)	81 (70,4%)	1,12	0,290

Таблица 3. Группы препаратов, используемые пациентами с эссенциальной артериальной гипертензией для коррекции уровня артериального давления

Группа препаратов	Исследуемая группа	Контрольная группа	$\chi^2$	p
$\beta$ -адреноблокаторы*	48 (48,5%)	54 (46,9%)	0,05	0,823
иАПФ*	61 (61,6%)	65 (56,5%)	0,57	0,450
Антагонисты рецепторов ангиотензина 2*	28 (28,3%)	35 (30,4%)	0,12	0,730
Диуретики*	53 (53,5%)	55 (47,8%)	0,69	0,404
Антикоагулянты*	50 (50%)	42 (37%)	4,24	0,040
Агонисты имидазолиновых рецепторов*	7 (7%)	10 (8,7%)	0,19	0,661
Блокаторы медленных Са-каналов*	35 (35%)	33 (28,7%)	0,01	0,759

Следующим изученным фактором риска возникновения ОНМК являлась мерцательная аритмия. Как известно, частота развития ишемических инсультов при мерцательной аритмии у больных, не получающих антитромботической терапии, составляет в среднем 4,5% в год, что как минимум в два раза выше, чем у больных без нарушения ритма [3]. В основной группе мерцательной аритмией страдали 48,8% пациентов против 27,8% в контрольной группе.

По результатам исследования сахарный диабет встречался в 1,5 раз чаще у пациентов основной группы. Это позволяет предположить, что диабет – один из основных факторов риска развития острого нарушения мозгового кровообращения. По данным Фремингемского исследования (Framingham), относительный риск развития инсульта у пациентов с сахарным диабетом в 1,8-6 раз выше среднепопуляционного, риск смерти от инсульта в 2,8 раза выше, чем у лиц без него, и в 3,8 раза – если инсульт ишемический [7]. Большое значение в развитии цереброваскулярных заболеваний при хронической гипергликемии отводится стенозу позвоночных и сонных артерий, вследствие их атеросклеротического поражения. Также при сахарном диабете имеет место негативное влияние метаболических нарушений на мозговую ткань [2].

При изучении таких модифицируемых факторов риска как злоупотребление соленой пищей, наличие стрессов и повышенный ИМТ было выявлено большее число пациентов, подверженным этим факторам риска в контрольной группе, что объясняет более злокачественное течение артериальной гипертензии у пациентов контрольной группы. Как известно, психоэмоциональный стресс – фактор риска первого порядка в развитии эссенциальной артериальной гипертензии [1],



что связано с высвобождением катехоламинов и активации симпатoadреналовых влияний при стрессе. Так же доказана прямая взаимосвязь между количеством потребляемой соли и преваленсом более высоких цифр артериального давления. Эта взаимосвязь прослеживается даже на начальных, субклинических этапах становления ЭАГ [5]. Кроме того, по данным Фрамингемского исследования, около 70% случаев впервые выявленная эссенциальная артериальная гипертензия ассоциировалась с недавней прибавкой веса или ожирением [9]. Стоит отметить, что избыточным весом в России страдают 11,8% мужчин и 26,5% женщин [6].

Известно, что такие вредные привычки как курение и злоупотребление алкоголем повышают риск развития сосудистых событий [6, 10]. Анализ и контроль этих параметров очень важен в связи с высокой распространенностью данных факторов риска среди населения нашей страны: курят 59,8% взрослых мужчин и 9,1% женщин, злоупотребляют алкоголем 12% мужчин и 3% женщин [6]. Курение как фактора риска инсульта впервые отмечено в 1988 г (Framingham) [10]. По данным этого исследования, курение было третьим по значению (после возраста и артериальной гипертензии) фактором риска развития инсульта. По данным нашей работы 39,3% исследуемой группы и 38,2% контрольной группы имело стаж курения >15 лет ( $p=0,865$ ). Мы не можем сделать вывод, что курение напрямую влияет на развитие инсульта. Достоверной разницы в злоупотреблении алкоголем пациентами обеих групп так же выявлено не было ( $p=0,586$ ).

Такой показатель образа жизни как отсутствие достаточной физической активности связан с рядом заболеваний, влияющих на возникновение острых нарушений мозгового кровообращения (артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия), однако прямого влияния в нашем исследовании выявить не удалось. Гиподинамию отметили 38,4% исследуемых в основной группе и 36,5% в контрольной группе.

Несмотря на то, что многие последние исследования отмечают тенденцию к «омоложению» инсульта и все более частое возникновение его у лиц трудоспособного возраста, в нашем исследовании была отмечена стойкая тенденция возникновения мозговых катастроф у лиц старше 70 лет независимо от пола. В целом, риск развития мозговых катастроф у мужчин на 30% выше, чем у женщин [8], хотя эти данные не нашли подтверждения в нашем исследовании.

Следующей целью нашей работы был анализ проводимой антигипертензивной терапии. Хотелось бы отметить, что критерии эффективности, регулярности, длительности лечения и группы принимаемых препаратов оценивались самим пациентом, то есть, данные по этим параметрам могут быть весьма субъективны. В целом, контроль уровня артериального давления является важнейшим звеном профилактики инсульта. По результатам нашего исследования, длительность, регулярность и эффективность терапии была практически одинаковой у пациентов обеих групп. При этом анализ приема основных групп антигипертензивных препаратов, принимаемых всеми пациентами, не выявил достоверных различий. Что же касается антикоагулянтов, пациенты основной группы принимали их чаще (50%), чем пациенты контрольной группы (37%), что можно объяснить распространенностью мерцательной аритмии у пациентов с ишемическим инсультом. Несмотря на практически идентичную терапию, пациентам основной группы не удалось избежать ОНМК. Из этого можно сделать вывод о необходимости не только лекарственной терапии, но и тщательного контроля основных управляемых факторов риска, соблюдения здорового образа жизни, лечения сопутствующих заболеваний.

## Выводы

1. На развитие острых нарушений мозгового кровообращения оказывает влияние не столько степень артериальной гипертензии, сколько ее продолжительность. Среди факторов риска возникновения ишемического инсульта наибольшую роль играют: возраст >70 лет, наличие сахарного диабета, мерцательной аритмии, гиперхолестеринемии.
2. Образ жизни пациента (злоупотребление соленой пищей, стрессы, курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность) косвенно влияет на возникновение инсульта, вызывая развитие таких заболеваний как артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз.
3. Ни одна из анализируемых фармакологических групп препаратов для коррекции уровня артериального давления, применяемых пациентами основной и контрольной групп, не смогла достоверно предотвратить возникновение острых нарушений мозгового кровообращения.

## Литература (references)

1. Глазырина Т. М. Роль стресса и постстрессовых расстройств в развитии артериальной гипертензии // Молодой ученый. – 2016. – №26. – С. 204-207. [Glazyrina T. M. *Molodoy uchenyj*. Young scientist – 2016. – N26. – P. 204-207. (in Russian)]
2. Под ред. Гусева Е.И., Коновалова А.Н., Скворцовой В.И., Гехт А.Б. Неврология. Национальное руководство. – 2018. – 880 с. [Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvorcova V.I., Geht A.B. *Nevrologija. Nacional'noe rukovodstvo*. Neurology. National leadership. - 2018. – 880 p. (in Russian)]
3. Зотова И.В., Исаева М.Ю., Алехин М.Н. и др. Оценка риска тромбоэмболий при мерцательной аритмии: современное состояние проблемы // Атеротромбоз. – 2013. – №1. – С. 21-32. [Zotova I.V., Isaeva M.Ju., Alehin M.N. et al. *Aterotromboz*. Atherothrombosis. – 2013. – N1. – P. 21-32. (in Russian)]
4. Милягин В. А., Милягина И. В., Цепов А. Л. Диагностика, профилактика и лечение артериальной гипертензии в амбулаторных условиях // Медицинские вести регионов. – 2006. – №2. – С. 44-68. [Miljagin V. A., Miljagina I. V., Cepov A. L. *Medicinskie vesti regionov*. Medical news of the regions. – 2006. – N2. – P. 44-68. (in Russian)]
5. Потешкина Н. Г. Потребление соли, артериальная гипертензия и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (Ч. I) // Российский кардиологический журнал. – 2011. – №3. – С. 87-95. [Poteshkina N. G. *Rossijskij kardiologičeskij zhurnal*. Russian journal of cardiology. – 2011. – N3. – P. 87-95. (in Russian)]
6. Скоромец А.А., Щербук Ю.А., Алиев К.Т. и др. Догоспитальная помощь больным с мозговыми инсультами в Санкт-Петербурге // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Сосудистые заболевания нервной системы». – Санкт-Петербург, 2011. – С. 5-18. [Skoromets A.A., Shcherbuk Y.A., Aliev K.T. et al. *Materialy Vserossijskoj nauchno-praktičeskoj konferencii «Sosudistye zabolevaniya nervnoj sistemy»*. Materials of all-Russian scientific and practical conference «Vascular diseases of the nervous system». – Saint Petersburg, 2011. – P. 5-18. (in Russian)]
7. Kannel W.B., McGee D.L. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingem Study // JAMA. – 1979. – V.241, N19. – P. 2035-2038.
8. Petty G. B., Brown R.D., Whisnant J.P. et al. Ischemic stroke subtypes. A population-based of functional outcome and recurrence // Stroke. – 2000. – V.31. – P. 1062-1068.
9. Rabmouni K., Correia M.L., Haynes W.G. et al. Obesity associated hypertension. New insights into mechanisms // Hypertension. – 2005. – V.45. – P. 9-14.
10. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Kannel W.B. et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study // JAMA. – 1988. – V.259, N7. – P. 1025-1029.

## Информация об авторах

Пунина Анна Александровна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: apunina@mail.ru

Пунина Марина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: m\_punina@mail.ru

Шкитин Владимир Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vlshkitin@yandex.ru

Шувалов Александр Дмитриевич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sanev2000@list.ru

УДК 616.12-008.331.1

14.01.04 Внутренние болезни

**ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С ИЗОЛИРОВАННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

© Ковалева О.А., Милягин В.А.

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

**Цель.** Изучить особенности центральной гемодинамики у молодых мужчин с изолированной систолической артериальной гипертензией.

**Методика.** Методом аппланационной тонометрии (аппарат SphygmoCor) изучены уровни артериального давления (АД) и особенности центральной и периферической пульсовой волны у 138 здоровых молодых пациентов (возраст от 17 до 25 лет) с изолированной систолической артериальной гипертензией. Контрольную группу составили 90 молодых людей с нормальным уровнем АД.

**Результаты.** У молодых мужчин определялось изолированное повышение систолического АД (САД) в результате увеличения ударного объема сердца и центрального пульсового АД (ПАД). Благодаря высокой амплификации (на 179%) проходящей на периферию пульсовой волны за счет отраженных волн значительно увеличивается периферическое ПАД и САД, формируется изолированная систолическая АГ (ИСАГ) при которой увеличивается САД преимущественно на руках. Амплификация пульсовой волны направлена на увеличение эффективности периферической гемодинамики, в первую очередь мышечного кровотока, с целью обеспечения высокой физической активности молодых мужчин. При этом у большинства молодых людей не происходит увеличения центрального САД более 120 мм рт. ст., а центральное и периферическое ДАД не превышает 75 мм рт. ст. Это ведет к формированию «ложной» ИСАГ - изолированному увеличению САД на руках при нормальной величине САД в аорте. При этом варианте гипертонии риск сердечно-сосудистых осложнений низкий, т.к. он определяется величиной повышения САД в аорте и в центральных органах. При более выраженном увеличении центрального ДАД в аорте САД превышает 120 мм рт. ст. При этом варианте ИСАГ увеличение ДАД происходит не только за счет повышения сосудистого сопротивления, но и за счет увеличения аугментации диастолической части центральной пульсовой волны возвращающимися к сердцу с периферии отраженными волнами. Это способствует улучшению пропульсивной способности сердечно-сосудистой системы, более эффективной гемодинамики преимущественно центральных органов, что позволяет обеспечить более эффективный гомеостаз, но при этом гемодинамическом варианте центральное САД превышает 120 мм рт. ст., в этом случае речь идет о формировании не ложной, а истинной ИСАГ.

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что в молодом возрасте у мужчин в результате увеличения ударного объема и высокой амплификации пульсовой волны формируется изолированная систолическая АГ, при которой центральное САД может быть менее 120 мм рт. ст. В этом случае диагностируется «ложная» ИСАГ, при которой не требуется ограничений в выборе профессии и медикаментозной терапии, что очень важно при обследовании молодых людей призывного возраста.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, аппланационная тонометрия, аугментация пульсовой волны, амплификация пульсовой волны, ложная изолированная систолическая АГ

**FEATURES OF CENTRAL HEMODYNAMICS IN YOUNG MEN WITH ISOLATED SISTOLIC ARTERIAL HYPERTENSION**

Kovaleva O.A., Milyagin V.A.

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

**Objective.** To study the features of central hemodynamics in young men with isolated systolic arterial hypertension.

**Methods.** The method of applanation tonometry (SphygmoCor apparatus) was used to study blood pressure (BP) levels and features of the central and peripheral pulse wave in 138 healthy young patients (aged from 17 to 25 years) with isolated systolic hypertension. The control group consisted of 90 young people with normal blood pressure.

**Results.** In young men, an isolated increase in systolic blood pressure (SBP) was determined as a result of an increase in stroke volume of the heart and central pulse blood pressure (PAD). Due to a high amplification (by 179%) of the pulse wave passing to the periphery due to the reflected waves, the peripheral PAD and SBP are significantly increased, an isolated systolic hypertension (ISAG) is formed, in which the SBP on the hands increases. Pulse wave amplification is aimed at increasing the efficiency of peripheral hemodynamics, primarily muscle blood flow, in order to ensure high physical activity of young men. However, in most young people there is no increase in central SBP over 120 mm Hg, and central and peripheral DBP does not exceed 75 mm Hg. This leads to the formation of a “false” ISAG – an isolated increase in the SBP on the hands with a normal value of the SBP in the aorta. With this variant of hypertension, the risk of cardiovascular complications is low, because it is determined by the magnitude of the increase in SBP in the aorta and in the central organs. With a more pronounced increase in central DBP in the aorta, the SBP exceeds 120 mm Hg. In this version of ISAG, an increase in DBP occurs not only due to an increase in vascular resistance, but also due to an increase in augmentation of the diastolic part of the central pulse wave returning to the heart from the periphery of the reflected waves. This helps to improve the propulsive ability of the cardiovascular system, more effective hemodynamics of predominantly central organs, which allows for more effective homeostasis, but with this hemodynamic variant, the central SBP exceeds 120 mmHg, in this case it is not a false formation, but true isolated systolic hypertension.

**Conclusion.** The study showed that at a young age in men, as a result of increased stroke volume and high pulse wave amplification, an isolated systolic arterial hypertension is formed, in which the central SBP can be less than 120 mm Hg. In this case, a “false” ISAG is diagnosed, in which there are no restrictions on the choice of profession and drug therapy, which is very important when examining young people of draft age.

*Keywords:* arterial hypertension, applanation tonometry, pulse wave augmentation, pulse wave amplification, false isolated systolic hypertension

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска заболеваний сердечно-сосудистой системы и основной причиной сердечно-сосудистых катастроф [7]. В молодом и среднем возрасте более часто диагностируется систоло-диастолическая АГ, в старших возрастных группах формируется изолированная систолическая АГ (ИСАГ), которая обусловлена нарушением демпфирующей функции магистральных артерий в результате повышения их жесткости не только вследствие возрастных изменений сосудистой стенки, так и в результате воздействия различных неблагоприятных факторов на сосуды в течение жизни человека. ИСАГ в старших возрастных группах является наиболее значимым фактором риска сердечно-сосудистых катастроф [4,11]. Благодаря внедрению в клиническую практику метода аппланационной тонометрии (метод измерения АД в аорте) у молодых мужчин была описана своеобразная форма ИСАГ, при которой уровень САД повышался только в артериях на руках, а в аорте и в сонной артерии оно было нормальным. Этот феномен был назван «ложная ИСАГ у молодых» [17]. В дальнейшем было показано, что ИСАГ у молодых мужчин является наиболее распространенной формой АГ, чаще встречается у мужчин высокого роста, занимающихся физкультурой, с эластичными сосудами [12-14]. Было показано, что в генезе ИСАГ в молодом возрасте основную роль играет увеличение ударного объема сердца и амплификация пульсового давления [3, 9]. Однако в литературе имеются противоречивые сведения как в отношении предикторов этого варианта гипертонии, так и в отношении прогноза [2, 5].

Цель исследования – изучить особенности центральной гемодинамики у молодых мужчин с изолированной систолической артериальной гипертензией.

## Методика

В группу больных с 1 степенью повышения АД вошли 161 человек в возрасте от 15 до 25 лет. Среди обследованных было 157 мужчин и только 4 женщины. У всех обследованных уровень САД был от 140 мм рт. ст. до 159 мм рт. ст., при этом уровень ДАД 90 и более мм рт. ст. – самостоятельный признак АГ, был только у 23 человек, у остальных он был ниже 90 мм рт. ст.

Таким образом, у большинства молодых людей (138 человек, 87,9%) повышение АД происходит преимущественно за счет изолированного повышения САД - изолированная систолическая АГ (ИСАГ). Особенности гемодинамики в плане изучения механизмов формирования ИСАГ изучены у 138 молодых людей (134 мужчины и 4 женщины) в возрасте от 17 до 25 лет с уровнем АД (САД 140-159 /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.

С целью определения факторов, определяющих уровни периферического и центрального АД, проведен контурный анализ пульсовой волны на аппарате SphygmoCor (AtCorMedical, Австралия). Регистрация пульсовой волны осуществлялась методом аппланационной тонометрии на лучевой артерии. 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), ЧСС - частота сердечных сокращений; показатели центральной гемодинамики: центральное систолическое АД (цСАД), центральное диастолическое АД (цДАД), центральное пульсовое АД (цПАД), центральное конечное систолическое давление (C\_ESP), показатели аугментации (усиления центральной пульсовой волны за счет волн отражения): C\_AP - центральное давление аугментации, C\_AI - центральный индекс аугментации, C\_AGRH - показатель центральной аугментации, C\_AGRH\_HR75 - центральная аугментация с поправкой на ЧСС, PmaxdP/dt - максимальная скорость подъема периферической пульсовой волны, C\_T1R - время начала отраженной волны, C\_TTI - индекс времени напряжения, C\_DTI - индекс времени диастолы, C\_MPD - центральное среднее диастолическое давление, Ampl. - амплификация пульсового давления - разница между периферическим и центральным САД, PPAmpRatio - отражает степень амплификации в процентах. Для проверки гипотезы об отсутствии значимых различий между центральными тенденциями анализируемых выборок использовался критерий Манна Уитни [6].

## Результаты исследования и их обсуждение

Аппланационная тонометрия проведена у 138 молодых людей с ИСАГ. У них был повышен только уровень САД от 140 мм рт. ст. до 159 мм рт. ст., более высоких цифр САД при ИСАГ в молодом возрасте не было. При этом уровень ДАД у больных ИСАГ находился на нормальном уровне - ниже 90 мм рт. ст. В табл. 1 представлены уровни центрального и периферического АД, другие показатели гемодинамики обследованных нами пациентов ИСАГ по сравнению с респондентами с нормальным уровнем АД.

Пациенты с нормальным уровнем АД и ИСАГ существенно не отличаются по возрасту, но пациенты с ИСАГ имеют несколько больший рост, вес и индекс массы тела. У больных ИСАГ, по сравнению с нормотониками, САД был выше на 22 мм рт. ст., но оно лишь незначительно превышает нижнюю границу, характерную для АГ (140 мм рт. ст.). Медиана САД у всей группы ИСАГ составила всего лишь 146 мм рт. ст., уровень САД 150 мм рт. ст. и более отмечен лишь у 39 человек, следовательно, степень повышения САД при ИСАГ в молодом возрасте незначительная. Это связано с тем, что при формировании ИСАГ не происходит существенного увеличения ДАД. Если при нормальном АД медиана ДАД составляла 75 мм рт. ст., то при ИСАГ медиана ДАД составила всего лишь 78 мм рт. ст. У 80 человек уровень ДАД был ниже 80 мм рт. ст. и лишь у 30 человек ДАД составило 85 и более мм рт. ст.

Основная роль в повышении САД у пациентов с ИСАГ принадлежала пульсовому АД, которое было больше на 20 мм рт. ст., по сравнению с нормотониками. Это приводит к тому, что медиана пульсового АД у пациентов с ИСАГ составляет 70 мм рт. ст., даже 25 перцентиль был выше 60 мм рт. ст. У обследованных нами 138 молодых людей с ИСАГ только у 16 человек ПАД было ниже 60 мм рт. ст., у 46 человек оно было 70 и более мм рт. ст., а у 24 из них даже 80 и более мм рт. ст. Как известно, уровень ПАД 60 и более мм рт. ст. относится к фактору риска сердечно-сосудистых заболеваний. Правда, это показано только для больных АГ старших возрастных групп [8], но и в молодом возрасте нельзя исключить отрицательное влияние достаточно мощной пульсовой волны на сосудистую стенку, однако речь в данном случае ведется о периферической пульсовой волне, центральные пульсовые волны при ИСАГ имеют значительно меньшую амплитуду.

Таблица 1. Уровни АД, показатели центральной и периферической гемодинамики у респондентов с нормальным уровнем АД и у пациентов ИСАГ в возрасте от 15 до 25 лет

Показатель	Нормальное АД	ИСАГ I степени	U	Z	P
Возраст, лет	20 [18; 22]	20 [18; 22]	4843	-0,02	0,985
Рост, см	175 [170; 180]	179 [175; 183,8]	3066,5	-4,40	<0,001
Вес, кг	71 [61; 80]	80 [72; 86,8]	2677	-5,35	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	22,7 [20,7; 25,4]	24,4 [22,6; 27,6]	3317,5	-3,77	<0,001
САД, мм рт.ст.	124 [121; 127]	146 [142; 150]	0	-11,97	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	75 [70; 80]	78 [70; 83]	3858,5	-2,44	0,014
ПАД, мм рт.ст.	50 [45; 55]	70 [62; 76]	561	-10,56	<0,001
PmaxdP/dt	840 [718; 972]	1236 [1072,3; 1370]	757,5	-10,07	<0,001
ЧСС, уд/мин	74 [65; 83]	79 [69,3; 87,8]	3761,5	-2,68	0,007
ЦСАД, мм рт.ст.	104,5 [101; 104,5]	118 [114; 120]	217	-11,41	<0,001
ЦДАД, мм рт.ст.	76 [71; 81]	79 [72; 85]	3783	-2,63	0,009
ЦПАД, мм рт.ст.	28 [26; 32]	39 [34,3; 44]	807,5	-9,96	<0,001
C_AR, мм рт.ст.	-2 [-3; 0]	-3 [-7; -1]	3346	3,71	<0,001
C_AI, %	94 [88,2; 100,8]	91 [82; 97]	3842,5	2,48	0,013
C_AGRH_HR75, %	-6,5 [-12; 0,8]	-7 [-14; -1]	4525	0,80	0,423
C_ESP, мм рт.ст.	95 [90; 98]	104 [99; 109]	96,5	11,70	<0,001
C_T1R, мс	148 [142; 152]	145 [140; 150]	3710,5	2,81	0,005
C_TTI	1989,5 [1776,7; 2171,7]	2236,5 [2036,2; 2431,5]	2837	-4,95	<0,001
C_DTI	3291,5 [3101,5; 3582,5]	3561,5 [3310,5; 3709,5]	3309,5	-3,79	<0,001
C_SVI, %	166,5 [143; 199]	156 [138; 176]	4071	1,91	0,055
Ampl.	20 [18,3; 22,8]	29 [26; 32]	650	-10,36	<0,001
PPAmplRatio,%	177 [168,3; 181]	179 [175; 182]	3743	-2,73	<0,001
ED, мс	277,5 [262; 297]	263,5 [249; 277]	3139	4,21	<0,001

Примечание 1: ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ПАД – пульсовое АД, цСАД – центральное систолическое АД, цДАД – центральное диастолическое АД, цПАД – центральное пульсовое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, C\_AR – центральное давление аугментации, C\_AI – центральный индекс аугментации, C\_AGRH\_HR75 – центральная аугментация с поправкой на ЧСС, PmaxdP/dt – максимальная скорость подъема периферической пульсовой волны, C\_T1R – время начала отраженной волны, C\_SVI – отношение субэндокардиальной жизнеспособности Бюкберга, C\_TTI – индекс времени напряжения, C\_DTI – индекс времени диастолы, Ampl. - амплификация пульсового давления, PPAmplRatio – отражает степень амплификации в процентах, ED – длительность периода изгнания

Основной особенностью ИСАГ в молодом возрасте является то, что не только центральное ПАД, но и центральное САД существенно ниже, чем периферическое САД и ПАД. Это связано с особенностями формирования пульсовой волны в этом возрасте, у них ДАД вносит меньший вклад в увеличение САД, известно, что именно постоянная составляющая давления - ДАД определяет в значительной степени величину САД. При этом у пациентов с ИСАГ не происходит существенного увеличения и других показателей гемодинамики, которые связаны с диастолическим АД. Незначительно увеличивается временной индекс диастолы (C\_DTI), а отношение субэндокардиальной жизнеспособности Бюкберга (C\_SVI) даже имеет склонность к снижению. Более низкие значения получены и всех показателей, характеризующих аугментацию центральной пульсовой волны, поэтому отраженные волны, не только не увеличивают аугментацию центрального ПАД и САД, но не влияют существенно и на диастолическую часть центральной пульсовой волны, поэтому некоторое увеличение центрального АД не сопровождается существенным увеличением кровоснабжения центральных органов.

Разница между САД на руке и САД в аорте является показателем амплификации – степенью усиления центральной пульсовой волны за счет отраженных волн, которые образуются при прохождении пульсовой волны из центра на периферию и накладываются на проходящую пульсовую волну, усиливая ее. У пациентов с нормальным уровнем АД медиана амплификации пульсовой волны составила 20 мм рт. ст., а у пациентов с ИСАГ - 29 мм рт. ст., что существенно превышает нормальную величину амплификации. Таким образом, можно заключить, что благодаря высокой амплификации пульсовой волны при прохождении ее от сердца до места регистрации пульсовой волны на руке и происходит чрезмерное увеличение периферического САД за счет переменной составляющей АД (ПАД) и формирование ИСАГ.

Как известно, основным фактором, определяющим уровень ПАД, и следовательно и многие другие показатели гемодинамики, является ударный объем (УО) сердца. Наиболее точным показателем, характеризующим УО сердца, является показатель максимальной скорости подъема пульсовой волны периферического пульса (PmaxdP/dt). Важность определения именно этого

показателя для характеристики УО сердца состоит в том, что мы определяем его одновременно с регистрацией и других показателей центральной и периферической гемодинамики, практически на одной и той же пульсовой волне. Этот показатель гемодинамики, характеризующий величину УО сердца, был увеличен у всех пациентов с ИСАГ, медиана его составила 1236 единиц, 25 процентиль – 1072, а 75 процентиль – 1370. Нами изучена зависимость уровней АД, других показателей центральной и периферической гемодинамики от величины показателя PmaxdP/dt (табл. 2).

Таблица 2. Уровни АД, величина показателей центральной и периферической гемодинамики в зависимости от величины индекса максимальной скорости подъема периферической пульсовой волны (PmaxdP/dt) у пациентов с ИСАГ

Показатели аппланационной тонометрии	PmaxdP/dt		
	<1073	1073-1370	>1370
PmaxdP/dt	993,36±70,08	1226,63±91,07	1528,86±128,71*
САД, мм рт.ст.	143,94±3,71	146,72±5	147,43±5,61*
ДАД, мм рт.ст.	83,06±4,64	77,45±7	67,51±7,09*
ПАД, мм рт.ст.	60,89±4,67	69,27±6,85	79,91±7,22*
HR, уд/мин	83,03±15,31	78,67±12,91	77,6±11,86
ЦСАД, мм рт.ст.	119,64±3,78	118,36±5,34	113,63±5,21*
ЦДАД, мм рт.ст.	85±4,98	78,85±7,08	69,37±7,27*
ЦПАД, мм рт.ст.	34,64±4,29	39,51±5,46	44,29±4,27*
С_ESP, мм рт.ст.	108,33±5,79	104,75±7,48	96,63±8,69*
С_TTI	2425,03±335,17	2235,57±314,9	2100,63±282,61*
С_DTI	3663,83±279,11	3572±315,89	3253,57±327,86*
С_SVI, %	155,28±33,98	163,69±31,74	157,89±28,1
С_AGPH, %	-6,06±10,47	-9,6±12,55	-11,49±9,07*
С_AGPH_HR75, %	-2,18±8,87	-7,82±10,26	-10,4±7,67*
С_AI, %	94,17±11,04	90,66±13,15	88,51±9,07*
С_T1R, мс	150,23±9,46	144,94±7,25	140,38±6,68*
Ampl	24,31±2,29	28,36±2,92	33,8±2,99*
PPAmplRatio, %	176,06±10,83	176,24±9,14	180,63±3,46*

Примечание: \* – достоверно значимое различие между группами первого и четвертого квартилей, САД, ДАД, ПАД – показатели периферического АД, цСАД, цДАД, цПАД – показатели центрального АД, С\_ESP – центральное конечное систолическое АД, С\_AP – центральное давление аугментации, С\_AI – центральный индекс аугментации, С\_AGPH – показатель центральной аугментации, С\_AGPH\_HR75 – центральная аугментация с поправкой на ЧСС, PmaxdP/dt – максимальная скорость подъема периферической пульсовой волны, С\_T1R – время начала отраженной волны, С\_SVI – отношение субэндокардиальной жизнеспособности Бюкбера, С\_TTI – индекс времени напряжения, С\_DTI – индекс времени диастолы, Ampl. - амплификация пульсового давления, PPAmplRatio – степень амплификации в процентах, ED – длительность периода изгнания

Проведенные исследования свидетельствуют, что у пациентов с ИСАГ, для которых характерна максимальная величина ударного объема сердца, уровни АД в восходящей части аорты, где и происходит формирование центрального давления при взаимодействии сердечного выброса с демпфирующей функцией аорты и постнагрузкой, величина основных составляющих АД существенно зависела от величины УО сердца. На первый взгляд кажется парадоксальным, что величина САД в аорте была минимальной при максимальной величине показателя, характеризующего УО сердца. Средняя величина первой квартили САД была на 4 мм рт. ст. больше, чем медиана четвертой квартили. Это связано с тем, что на величину САД в аорте максимальное влияние оказывает величина постоянной составляющей давления, которая определяется величиной конечного ДАД, а оно находится в обратных взаимоотношениях с ПАД. У наших пациентов величина ДАД при минимальной величине УО сердца составила 83 мм рт. ст., а при максимальной величине лишь 68 мм рт. ст. Механизмы регуляции АД настроены таким образом, что при повышении переменной составляющей АД (ПАД) снижается постоянная составляющая давления (ДАД), при этом результирующий уровень АД (САД) существенно не изменяется.

У обследованных пациентов величина ПАД в аорте при максимальной величине УО составила 44 мм рт. ст., а при минимальной величине только 35 мм рт. ст. Это обусловлено, в первую очередь, взаимодействием между уровнем УО сердца и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). На периферии мы видим еще более существенную разницу между

уровнями ПАД у пациентов с различной величиной сердечного выброса. Средняя величина ПАД у пациентов с более низкой величиной УО сердца составила 61 мм рт. ст., а средняя величина ПАД у пациентов с максимальной величиной УО составила 80 мм рт. ст. Это связано с явлением амплификации пульсовой волны – усилением проходящей пульсовой волны за счет отраженных волн, образующихся в местах повышенного сопротивления и наслаивающихся на основную волну. Средняя величина амплификации в первой четверти больных ИСАГ составила 24 мм рт.ст., а в 4 четверти – 34 мм рт. ст. Это явление имеет большой физиологический смысл, амплификация направлена на сохранение энергии сердечного сокращения до микроциркуляторного русла и обеспечивает капиллярный кровоток на периферии [15]. Степень амплификации в значительной степени увеличивается при увеличении расстояния, которое проходит пульсовая волна, поэтому максимальное энергетическое обеспечение получает мышечная ткань верхних и нижних конечностей, что особенно важно для мужчин молодого возраста. Пульсовое давление крови, связанное с сердечным выбросом, проникает в звено микрогемодиализации и затрачивается на растяжение стенок микрососудов, запускает в них высокочастотные сокращения гладкомышечных клеток и реализует главнейший процесс жизнедеятельности организма – транскапиллярный обмен [1]. Природа определила молодым мужчинам высокие физические нагрузки, которые необходимы для сохранения и поддержания жизни не только своей, но и своего потомства. Поэтому этот вариант АГ с преимущественным увеличением ПАД встречается почти исключительно у лиц мужского пола. В этом состоит основное физиологическое предназначение ИСАГ, поэтому для ИСАГ молодого возраста в наибольшей степени подходит определение о том, что АГ это не заболевание, а нормальная физиологическая реакция, направленная на поддержание физиологических потребностей организма.

Как видно из результатов, у пациентов ИСАГ с различной величиной УО сердца не было существенной разницы в уровнях периферического САД, но при этом определены существенные различия в уровнях центрального САД. Важной особенностью ИСАГ молодого возраста является то, что центральное САД (в аорте) у них существенно ниже, чем САД на руке. Учитывая, что повреждающее действие пульсовой волны на сосуды центральных органов определяется, в первую очередь, уровнем центральной пульсовой волны, форма АГ, при которой уровень САД в аорте менее 120 мм рт. ст., относится к «ложной» гипертензии, не требующей лечения, пациенты не должны иметь ограничения в трудовой деятельности [10,18]. АГ с уровнем центрального САД более 120 мм рт. ст. является истинной гипертензией, со всеми вытекающими из этого рекомендациями по ведению больных.

Если исходить из этого положения, то можно заключить, что среди обследованных нами молодых людей с ИСАГ только у 49 человек из 138 имеется истинная ИСАГ, а у 89 уровень центрального САД был ниже 120 мм рт. ст. – это «ложная» гипертензия. Согласно последней градации уровней центрального АД признаком АГ считается уровень центрального САД более 130 мм рт. ст. в любом возрасте [16]. В молодом возрасте у наших пациентов с ИСАГ не было ни одного человека с уровнем ЦСАД более 130 мм рт. ст., следовательно, всех пациентов молодого возраста следует относить к «ложной» гипертензии, или признать нормальный уровень центрального САД для молодых людей до 120 мм рт. ст. Это предложение имеет полное обоснование. Амплификация пульсовой волны даже у респондентов с высоким нормальным давлением превышает 20 мм рт. ст., а у пациентов с ИСАГ составляет 29 мм рт. ст., поэтому уровень центрального САД должен быть значительно ниже уровня САД на руке (на 29 мм рт. ст.), т.к. повреждающее действие пульсовой волны зависит от ПАД.

Были проанализированы особенности гемодинамики у пациентов ИСАГ с различным уровнем центрального САД. Все пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли пациенты с уровнем САД в аорте менее 120 мм рт. ст. (89 человек) – «ложная» гипертензия, во вторую группу вошли 49 пациентов с уровнем САД в аорте 120 и выше мм рт. ст. – «истинная» гипертензия (табл. 3).

Особенностью пациентов с более высоким уровнем центрального САД является то, что у них существенно выше был вес. Практически все женщины с ИСАГ входили в эту группу. У пациентов с истинной гипертензией был существенно выше (на 8,5 мм рт. ст.) уровень САД в аорте и на 6 мм рт. ст. на руке, при этом уровень периферического и центрального САД в этой группе был выше на 9 мм рт. ст., превышал уровень 80 мм рт. ст. При этом по уровню центрального ПАД пациенты этих двух групп практически не отличались, но уровень ПАД на периферии у пациентов этих групп был более высоким.

Максимальная скорость подъема периферической пульсовой волны была высокой как в группе с «ложной», так и в группе с «истинной» гипертензией, однако в группе с «истинной» гипертензией она была существенно ниже, чем в группе с «ложной» гипертензией. Это свидетельствует, что в формировании АГ у пациентов с более высоким уровнем САД принимает участие не только



увеличение УО сердца, но и другие факторы, которые приводят к увеличению постоянной составляющей АД. Более существенный вклад в формирование уровня центрального ДАД при «истинной» АГ вносят отраженные волны, образующиеся при прохождении пульсовых волн по магистральным артериям. Они распространяются не только по ходу пульсовой волны, но и в обратном направлении, возвращаются к сердцу и усиливают центральную пульсовую волну. В молодом возрасте при эластичных артериях и низкой скорости движения пульсовых волн они возвращаются в восходящий отдел аорты во время диастолы, не влияют на величину ПАД, но реализуют свое физиологическое предназначение, увеличивают центральное ДАД. У пациентов с более низкими показателями УО сердца и, следовательно, с более выраженной степенью сужения сосудов на периферии, происходит образование более мощных отраженных волн, поэтому степень аугментации центральной пульсовой волны увеличивается, но все показатели аугментации имеют отрицательное значение т.к. амплитуда отраженных волн ниже амплитуды основной пульсовой волны в аорте. Свидетельством этого являются существенно более высокие показатели, характеризующие аугментацию центральной пульсовой волны, у пациентов с более высоким ДАД в аорте.

Таблица 3. Показатели центральной и периферической гемодинамики у пациентов ИСАГ с различным уровнем центрального САД

Показатели	цСАД<120	цСАД>120	U	Z	P
Возраст, лет	19,78±2,3	20,47±2,53	1457	-1,79	0,073
Рост, см	178,08±9,96	180,14±7,24	1639,5	-0,85	0,397
Вес, кг	79,38±15,6	84,63±12,56	1396,5	-2,09	0,037
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,05±15,57	26,14±3,98	1463,5	-1,74	0,081
САД, мм рт.ст.	144,04±3,79	150,04±4,69	639,5	-5,98	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	73,24±8,08	82,12±6,28	636,5	-5,96	<0,001
ПАД, мм рт.ст.	70,81±9,74	67,92±8,51	1433	1,90	0,058
ЦСАД, мм рт.ст.	114,45±3,66	123,02±3,37	0	-9,22	<0,001
ЦДАД, мм рт.ст.	74,75±8,01	84,04±6,49	618,5	-6,05	<0,001
ЦПАД, мм рт.ст.	39,7±5,82	39±6,27	1627,5	0,91	0,363
PmaxdP/dt	1280,45±222,5	1173,37±187,37	1282	2,67	0,008
C_AP, мм рт.ст.	-4,17±4,1	-1,98±5,21	1413	-2,01	0,045
C_AI, %	89,04±10,4	94,65±13,4	1426	-1,93	0,053
C_AGRH, %	-10,96±10,4	-5,88±12,32	1426	-1,93	0,053
C_AGRH_HR75, %	-9,15±8,87	-3,27±10,18	1168	-3,25	0,001
C_ESP, мм рт.ст.	100,43±7,71	109,43±6,83	689	-5,69	<0,001
C_MPD	87,04±7,05	95,78±5,9	585,5	-6,22	<0,001
C_TTI	2161,38±292,27	2413,12±340,65	966,5	-4,27	<0,001
C_DTI	3415,69±316,93	3695,94±324,47	999	-4,11	<0,001
C_SVI, %	161,44±30,39	157,45±33,5	1644,5	0,82	0,412
C_TIR, мс	144,9±8,9	145,6±7,75	1687	-0,60	0,545
Ampl	29,6±4,14	27,02±4,43	1171	3,25	0,001
PPAmplRatio, %	288,65±1041,01	175,53±12,62	1691	0,58	0,559

Примечание: САД, ДАД, ПАД – показатели периферического АД; цСАД, цДАД, цПАД – показатели центрального АД, C\_AP – центральное давление аугментации, C\_AI – центральный индекс аугментации, C\_AGRH – показатель центральной аугментации, C\_AGRH\_HR75 – центральная аугментация с поправкой на ЧСС, PmaxdP/dt – максимальная скорость подъема периферической пульсовой волны, C\_TIR – время начала отраженной волны, C\_SVI – отношение субэндокардиальной жизнеспособности Бюкбера, C\_TTI – индекс времени напряжения, C\_DTI – индекс времени диастолы, Ampl. – амплификация пульсового давления, PPAmpRatio – степень амплификации в процентах, ED – длительность периода изгнания

Явление аугментации отражается на усилении пульсовой волны во время всей диастолы, при этом происходит увеличение всех показателей АД, отражающих величину центрального ДАД. Важное значение имеет увеличение конечного систолического давления (C\_ESP), которое отражает уровень АД в начальной части диастолы – период активного кровоснабжения миокарда. Особенно важно увеличение площади диастолической части центральной пульсовой волны (C\_DTI) и центрального среднего давления во время диастолы (C\_MPD), которые в большей степени отражают эффективность центральной гемодинамики, чем конечное ДАД. Эти показатели были максимальными при более низких значениях ударного объема сердца. Они путем повышения центрального АД во время диастолы направлены на компенсацию гемодинамики в условиях снижения сердечного выброса. При этом варианте ИСАГ с более высоким уровнем ДАД начинают

проследиваться черты систоло-диастолической АГ, при которой более активно начинают проявлять себя факторы, направленные на увеличение механизмов, поддерживающих кровоснабжение центральных органов. Не исключено, что увеличение ДАД при ИСАГ является проявлением постепенного перерождения ИСАГ в СДАГ - наиболее распространенную форму АГ у пациентов среднего возраста.

## Заключение

У мужчин в возрасте от 18 до 25 лет наиболее часто встречается ИСАГ. Изолированное повышение САД у них происходит в результате увеличения ударного объема сердца и центрального ПАД. При прохождении пульсовых волн по магистральным артериям благодаря высокой амплификации пульсовой волны – наложения отраженных волн на проходящую пульсовую волну, дополнительно существенно увеличивается периферическое ПАД и САД, что направлено на гемодинамическое обеспечение в первую очередь мышечного кровотока с целью обеспечения высокой физической активности молодых мужчин. При этом не происходит существенного увеличения центрального САД. Если САД в аорте менее 120 мм рт. ст., при уровне САД на руке 140 и выше мм рт. ст. и при центральном и периферическом ДАД ниже 90 мм рт. ст. формируется «ложная» ИСАГ – изолированное увеличение САД на руках при нормальной величине САД в аорте. При этом варианте гипертонии риск сердечно-сосудистых осложнений низкий, так как он определяется величиной повышения САД преимущественно в аорте. Величины САД и ПАД в аорте определяют уровень давления в головном мозгу, в почках, сердце, а также повреждающее действие пульсовых волн на сосуды этих органов. Эта форма гипертонии практически не встречается у пациентов среднего возраста, а в старших возрастных группах, как известно, ИСАГ имеет другой генез, обусловлена увеличением жесткости магистральных сосудов и нарушением их демпфирующей функции. Поэтому можно предполагать, что при увеличении возраста человека с ИСАГ происходит постепенная нормализация АД или ИСАГ перерождается в СДАГ.

Собственные данные показали, что при умеренном увеличении ударного объема и центрального ПАД, но при включении механизмов, направленных на более выраженное повышение ДАД, уровень центрального САД превышает 120 мм рт.ст., что уже характерно для АГ. При этом варианте гипертонии следует диагностировать «истинную» ИСАГ. При этой форме АГ за счет отраженных волн в аорте так же увеличивается аугментация диастолической части центральной пульсовой волны, увеличивается центральное ДАД и улучшается пропульсивная способность сердечно-сосудистой системы, осуществляется более эффективное кровоснабжение преимущественно центральных органов. Это позволяет обеспечить более эффективный гомеостаз, решать те задачи, которые выполняются при формировании систоло-диастолической АГ. Следовательно, при этом гемодинамическом варианте ИСАГ высокая вероятность перерождения ее в систоло-диастолическую АГ. Наличие предикторов повышения АД в этих случаях (повышение жесткости сосудов, возраста, массы тела, и др.) является причиной прогрессирования гипертонии, свидетельствует о необходимости осуществления профилактических мероприятий, направленных на выявление и предупреждение предикторов у каждого конкретного человека. У некоторых пациентов возможна и медикаментозная терапия.

## Литература (references)

1. Багаев С.Н., Захаров В.Н., Орлов В.А. и др. Регуляция транскапиллярного обмена пульсовым давлением крови // Российский журнал биомеханики. – 2008. – Т.12, №3. – С. 7-14. [Bagaev S.N., Zaharov V.N., Orlov V.A. i dr. *Rossijskij zhurnal biomehaniki*. Russian Journal of Biomechanics. – 2008. – V.12, N3. – P. 7-14. (in Russian)]
2. Бекезин В.В., Факих И.М. Сравнительная характеристика состояния тревожности и депрессии у детей и подростков с ожирением и артериальной гипертензией – «истинной» и «белого халата» // Врач-аспирант. – 2012. – Т.51, №2.4. – С. 612-617. [Bekezin V.V., Fakih I.M. *Vrach-aspirant*. Graduate student. – 2012. – V.51, N2.4. – P. 612-617. (in Russian)]
3. Евсевьева М.Е., Сергеева О.В., Добросельский В.Н. Зависимость аортального давления от пола и факторов риска в молодом возрасте // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 1. – С. 124-130. [Evsev'eva M.E., Sergeeva O.V., Dobrosel'skij V.N. *Vestnik rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. – 2015. – N1. – P. 124-130. (in Russian)]

4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Изолированная систолическая артериальная гипертония в различных возрастных группах // Кардиология. – 2015. – №9. – С. 84-90. [Kobalava Zh.D., Kotovskaja Ju.V. *Kardiologija. Cardiology.* – 2015. – N9. – P. 84-90. (in Russian)]
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Кобзев Р.Ю. Характеристики центральной пульсовой волны у молодых мужчин с разными фенотипами артериального давления // Кардиология. – 2010. – Т.50, № 2. – С. 36-40. [Kobalava Zh.D., Kotovskaja Ju.V., Kobzev R.Ju. *Kardiologija.* – 2010. – V.50, N2. – P. 36-40. (in Russian)]
6. 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)]
7. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертонии 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. – N1. – P. 9-13. (in Russian)]
8. Фомин В.В. Изолированная систолическая артериальная гипертония: глобальный фактор риска // Клиническая нефрология. – 2011. – №1. – С. 69-74. [Fomin V.V. *Klinicheskaja nefrologija.* Clinical Nephrology. – 2011. – N1. – P. 69-74. (in Russian)]
9. Цветкова Е.Е., Кузнецов А.А., Денисова Д.В. Детерминанты центрального аортального давления, его амплификации и аугментации в общей популяции Новосибирска // Атеросклероз. – 2017. – Т.13, №1. – С. 5-10. [Cvetkova E.E., Kuznecov A.A., Denisova D.V. *Ateroskleroz.* Atherosclerosis. – 2017. – V.13, N1. – P. 5-10. (in Russian)]
10. Sneng H.M., Chuang S.Y., Chen C.H. Reference values of central blood pressure // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – V.62. – P. 1780-1787.
11. Franklin S.S., Jacobs M.J., Wong N.D. et al. Predominance of isolated systolic Hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey NHANES III // Hypertension. – 2001. – V.37. – P. 869-874.
12. 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 of Hypertension. – 2006. – V.24. – P. 1027-1032.
13. Mahmud A., Feely J. Spurious systolic hypertension: fit young men with elastic arteries // Journal of Hypertension. – 2003. – V.16. – P. 229-232.
14. Mc. Eniery 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.
15. 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.
16. O'Rourke M.F., Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth // Journal Hypertens. – 2013. – V.31. – P. 649-654.
17. O'Rourke M.F., Vlachopoulos C., Graham R.M. Spurious systolic hypertension in youth // Vascular Medicine. – 2000. – V.5. – P. 141-145.
18. Saladini F., Santonastaso M. Isolated systolic hypertension of young-to-middle-age individuals implies a relatively low risk of developing hypertension needing treatment when central blood pressure is low // Journal of Hypertension. – 2011. – V.29. – P. 1311-1319.

### 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

УДК 616.72-002.772

14.01.04 Внутренние болезни

**ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ФЕТУИНА-А НА КОСТНЫЙ ОБМЕН У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ****© Папичев Е.В.<sup>1</sup>, Королик О.Д.<sup>2</sup>, Заводовский Б.В.<sup>1</sup>, Сивордова Л.Е.<sup>1</sup>, Ахвердян Ю.Р.<sup>1</sup>, Полякова Ю.В.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского, Россия, 400138, Волгоград, ул. им. Землячки, 76<sup>2</sup>Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших борцов, 1

**Цель.** Изучить взаимосвязь показателей костного обмена и концентрации фетуина-А в сыворотке крови больных ревматоидным артритом.

**Методика.** В наше исследование было включено 30 пациентов с ревматоидным артритом, осложненным остеопорозом, 30 – без остеопороза и 30 условно здоровых лиц. Во всех группах определялся уровень фетуина-А и минеральная плотность костной ткани (МПКТ). В группе больных ревматоидным артритом определялись С-телопептид коллагена I типа, N-концевой пропептид проколлагена I, общий кальций крови, общая щелочная фосфатаза крови. Статистическая обработка производилась с использованием пакета программ «Statistica 10.0».

**Результаты.** Средний уровень фетуина-А в группе больных ревматоидным артритом был ниже, чем в группе условно здоровых лиц (731,21±109,9 мкг/мл и 812,9±76,2 мкг/мл соответственно; F=13,34; p=0,0004). В группе с остеопорозом средний уровень фетуина-А составил 711,01±134,2 мкг/мл против 751,4±75,5 мкг/мл в группе без остеопороза (F=2,06; p=0,15). Была обнаружена умеренная положительная достоверная корреляция между уровнем фетуина-А и МПКТ в области шейки бедра (r=0,307; p=0,017) и слабая – в проксимальном отделе бедра (r=0,274; p=0,034) в группе больных ревматоидным артритом. Обнаружена слабая положительная недостоверная корреляция между уровнем фетуина-А и МПКТ в поясничном отделе позвоночника (r=0,184; p=0,161). Выявлена умеренная отрицательная достоверная корреляция концентрации фетуина-А и С-телопептида коллагена I типа (r=-0,423; p=0,001) и N-концевого пропептида проколлагена I (r=-0,3911; p=0,002).

**Заключение.** Низкий уровень фетуина-А ассоциируется с меньшей МПКТ и большей частотой остеопороза в группе больных ревматоидным артритом. Более того, повышенный уровень фетуина-А наблюдается у пациентов с замедленной деградацией коллагена I типа. Таким образом, ФА может выступать как диагностический маркер и остеопротектор у пациентов с РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, фетуин-А, минеральная плотность костной ткани, МПКТ, С-телопептид коллагена I типа, N-концевой пропептид проколлагена I

**EFFECTS OF FETUIN-A ON BONE TURNOVER IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS****Papichev E.V.<sup>1</sup>, Korolik O.D.<sup>2</sup>, Zavadovsky B.V.<sup>1</sup>, Seewordova L.E.<sup>1</sup>, Akhverdyan Y.R.<sup>1</sup>, Polyakova Y.V.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Institute of Clinical and Experimental Rheumatology named after A.B. Zborovsky, 76, Zemlyachki St., 400138, Volgograd, Russia<sup>2</sup>Volgograd State Medical University, 1, Pavshih bortsov square, 400131, Volgograd, Russia**Abstract**

**Objective.** To study the association of fetuin-A and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis.

**Methods.** We studied 30 patients with rheumatoid arthritis and secondary osteoporosis, 30 patients with uncomplicated rheumatoid arthritis and 30 healthy controls. Fetuin-A serum concentration and bone mineral density (BMD) were measured in all groups. Collagen type I C-telopeptide, N-terminal propeptide of type I procollagen, serum calcium and serum alkaline phosphatase were measured in

patients with rheumatoid arthritis. Statistical analysis was performed with the “Statistica 10.0” software package.

**Results.** Fetuin-A mean level in patients with rheumatoid arthritis was lower, than in healthy controls (731,21±109,9 ug/ml vs 812,9±76,2 ug/ml; F=13,34; p=0,0004). Mean level of fetuin-A in group with osteoporosis was 711,01±134,2 ug/ml vs 751,4±75,5 ug/ml for patients without osteoporosis (F=2,06; p=0,15). We observed significant moderate positive correlation between fetuin-A level and BMD of femur neck (r=0,307; p=0,017) and weak – of total hip (r=0,274; p=0,034). However, weak positive insignificant correlation was observed between fetuin-A level and BMD at lumbar spine (r=0,184; p=0,161). We observed significant moderate negative correlation between fetuin-A with collagen type I C-telopeptide (r=-0,423; p=0,001) and N-terminal propeptide of type I procollagen (r=-0,3911; p=0,002).

**Conclusions.** Fetuin-A serum concentration is lower in patients with rheumatoid arthritis than in healthy controls. Fetuin-A level correlates positively with BMD of femur neck and total hip. Fetuin-A correlates negatively with collagen type I C-telopeptide and N-terminal propeptide of type I procollagen. Fetuin-A may be considered as a laboratory marker for bone turnover and bone protector.

*Keywords:* rheumatoid arthritis, fetuin-A, bone mineral density, BMD, collagen type I C-telopeptide, N-terminal propeptide of type I procollagen

## Введение

В последние десятилетия отмечается рост продолжительности жизни населения в развитых и развивающихся странах, что способствовало появлению новой неинфекционной эпидемии – системного остеопороза. Данное заболевание приводит к развитию патологических переломов, что оказывает существенную экономическую нагрузку на здравоохранение и значительно снижает качество жизни пациентов [2]. В патогенезе системного остеопороза выделяют как традиционные факторы риска (женский пол, возраст, низкая масса и др.), так и нетрадиционные, которые возникают при наличии фоновых заболеваний [5]. Одним из таких заболеваний является ревматоидный артрит, в патогенез которого вовлечено снижение минеральной плотности костной ткани пациентов за счет активации резорбции костной ткани, опосредованной влиянием провоспалительных цитокинов. Более того, лекарственная терапия ревматоидного артрита включает назначение глюкокортикоидов, которые двойственным образом влияют на качество костной ткани: с одной стороны – снижается число и функциональность остеобластов, что приводит к нарушению формирования кости, с другой – происходит индукция апоптоза остеоцитов, что как ухудшает биомеханические свойства с изменением качественных характеристик кости, так и увеличивает риск переломов, независимо от снижения костной плотности [3]. Все это обуславливает повышенный интерес ученых к поиску новых белков, обладающих характеристиками острофазовых [1], что может способствовать совершенствованию методов диагностики и лечения вторичного остеопороза.

Фетуин-А, многофункциональный гликопротеин, который участвует как в патогенезе многих воспалительных процессов и заболеваний [4], так и является важной частью костного матрикса [10]. В ряде работ была продемонстрирована взаимосвязь его сывороточной концентрации с минеральной плотностью костной ткани. В молекуле фетуина-А содержится сайт, идентичный TβRII типа, что позволяет ему связывать белки TGF-β (трансформирующий фактор роста-β) и BMP (костный морфогенетический белок). Последние стимулируют дифференцировку стволовых клеток в остеобласты, что необходимо для формирования костной ткани [8]. В работе Binkert С. с соавторами было продемонстрировано, что недостаточное связывание TGF-β и BMP фетуином-А приводит к нарушению формирования костной ткани в связи с активной миграцией стволовых клеток и избыточным образованием остеобластов, а чрезмерное связывание сопровождается снижением уровня анаболических факторов [6].

Цель исследования – изучить взаимосвязь показателей костного обмена и концентрации фетуина-А в сыворотке крови больных ревматоидным артритом.

## Методика

В исследовании приняли участие 30 пациентов с РА, осложненным остеопорозом, 30 – без остеопороза и 30 условно здоровых лиц. В обеих группах определялся уровень ФА (Human Fetuin-A ELISA (BioVendor, Чешская республика)) и минеральная плотность костной ткани (МПКТ) (Lunar DPX-NT GE). В группе больных РА определялись такие показатели костного обмена как:

С-телопептид коллагена I типа, N-концевой пропептид проколлагена I, общий кальций крови, общая щелочная фосфатаза крови. Статистическая обработка данных производилась и использованием пакета программ «Statistica 10.0». Достоверность различий между группами определяли с помощью дисперсионного анализа. Анализ связи порядковых признаков проводился с помощью корреляционного анализа. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Средний уровень ФА в группе больных РА был ниже, чем в группе условно здоровых лиц ( $731,21 \pm 109,9$  мкг/мл и  $812,9 \pm 76,2$  мкг/мл соответственно;  $F=13,34$ ;  $p=0,0004$ ). В группе с остеопорозом средний уровень фетуина-А составил  $711,01 \pm 134,2$  мкг/мл против  $751,4 \pm 75,5$  мкг/мл в группе без остеопороза ( $F=2,06$ ;  $p=0,15$ ). Нормальный уровень ФА был рассчитан по формуле  $M \pm 2\sigma$  в группе условно здоровых лиц и составил от  $653,55$  мкг/мл до  $972,19$  мкг/мл. Внутригрупповой анализ встречаемости остеопороза и остеопоретических переломов проводился с использованием кросс-табуляции и представлен на рис. 1.

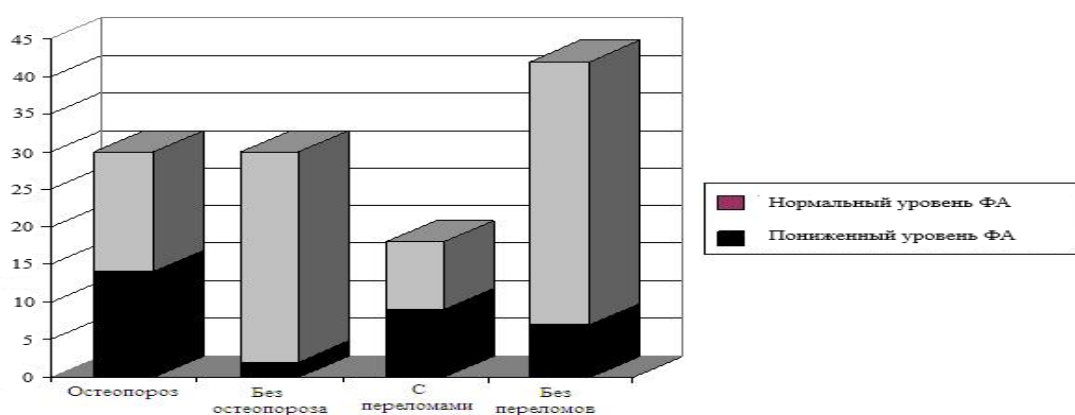


Рис. 1. Внутригрупповой анализ встречаемости остеопороза и остеопоретических переломов у больных ревматоидным артритом в зависимости от уровня фетуина-А

Как видно из рисунка, для пациентов с пониженным уровнем ФА характерна большая частота встречаемости остеопороза (14 против 2;  $\chi^2=12,27$ ;  $p=0,00216$ ), а наличие нормального уровня ФА сопровождается меньшей встречаемостью остеопоретических переломов (35 против 7;  $\chi^2=7,15$ ;  $p=0,0074$ ). Корреляционная взаимосвязь между уровнем ФА и МПКТ у больных РА представлена в табл. 1.

Таблица 1. Корреляционная взаимосвязь уровня фетуина-А и минеральной плотности костной ткани

Показатель	Степень корреляции, r	достоверность, p
МПКТ в поясничном отделе позвоночника	$r=0,184$	$p=0,161$
МПКТ в проксимальном отделе бедра	$r=0,274$	$p=0,034$
МПКТ в области шейки бедра	$r=0,307$	$p=0,017$

Обнаружена умеренная положительная достоверная корреляция между уровнем ФА и МПКТ в области шейки бедра ( $r=0,307$ ;  $p=0,017$ ) и слабая – в проксимальном отделе бедра ( $r=0,274$ ;  $p=0,034$ ) в группе больных РА. Также была обнаружена слабая положительная недостоверная корреляция между уровнем ФА и МПКТ в поясничном отделе позвоночника ( $r=0,184$ ;  $p=0,161$ ). Анализ взаимосвязи уровня ФА и показателей костного обмена представлен в табл. 2.

Выявлена умеренная отрицательная достоверная корреляция с уровнем С-телопептида коллагена I типа ( $r=-0,423$ ;  $p=0,001$ ) и N-концевого пропептида проколлагена I ( $r=-0,3911$ ;  $p=0,002$ ), слабая положительная недостоверная взаимосвязь с уровнем общей щелочной фосфатазы ( $r=0,14$ ;  $p=0,279$ ), слабая отрицательная недостоверная – с уровнем общего кальция крови ( $r=-0,081$ ;  $p=0,535$ ).

Таблица 2. Корреляционная взаимосвязь уровня фетуина-А и показателей костного обмена

Показатель	Степень корреляции, r	Достоверность, p
С-телопептид коллагена I типа	r=-0,423	p=0,001
N-концевой пропептид проколлагена I	r=-0,391	p=0,002
Общая щелочная фосфатаза крови	r=0,14	p=0,279
Общий кальций крови	r=-0,081	p=0,535

Полученные данные указывают на вероятную взаимосвязь между уровнем ФА и костным обменом у больных РА. В ряде работ продемонстрировано, что данный гликопротеин способствует адекватному костному ремоделированию: его присутствие необходимо для внутрифибриллярной оссификации коллагеновых волокон, что повышает прочность костной ткани [9]. Более того, как уже указывалось, для адекватного костного обмена необходим баланс между процессами костеобразования и костной резорбции, который формируется в результате взаимодействия многих системных и локальных факторов. ФА способен связывать важные факторы костеобразования (TGF- $\beta$  и BMD), что является необходимым звеном регуляции костного обмена [6, 8]. Снижение уровня ФА в нашем исследовании сопровождалось ростом маркеров костного ремоделирования: рост N-концевого пропептида проколлагена I (показатель костеобразования) и С-телопептида коллагена I типа (показатель костной резорбции). Активация одного из процессов костного ремоделирования всегда сопровождается активацией обратного процесса (резорбция стимулирует процессы формирования кости и наоборот), однако при наличии внешних факторов (низкое потребление кальция, низкий уровень витамина Д, курение и др.) или внутренних факторов (прием определенных медикаментов, эндокринные, аутоиммунные заболевания) качество создаваемой костной ткани снижается, что и приводит к развитию остеопороза и росту риска переломов. Таким образом, уровень ФА может выступать более чувствительным маркером костного обмена, чем стандартные.

Особое внимание следует уделить вопросу взаимосвязи уровня ФА и системного воспаления. Имеется ряд работ, где продемонстрировано наличие отрицательной корреляции между основными провоспалительными медиаторами и уровнем ФА [7]. В патогенезе ревматоидного артрита повышение уровня провоспалительных медиаторов играет важную роль, что и определило наш интерес в изучение уровня ФА именно у данной категории пациентов. Полученные нами данные демонстрируют снижение уровня ФА у больных ревматоидным артритом по сравнению с условно здоровыми лицами, что может являться одной из причин ускоренной потери костной ткани и раннего формирования остеопороза у данной категории пациентов. Несмотря на ограниченное количество исследований взаимосвязи ФА и показателей костного обмена, можно предположить, что в будущем возможно его использование как отдельного маркера остеопороза и/или для определения риска остеопоретических переломов.

## Выводы

1. Низкий уровень фетуина-А ассоциируется с меньшей минеральной плотностью костной ткани, большей частотой остеопороза и остеопоретических переломов в группе больных ревматоидным артритом.
2. Повышенный уровень фетуина-А наблюдается у пациентов с замедленной деградацией коллагена I типа.
3. Определение уровня фетуина-А в группе больных ревматоидным артритом может использоваться как косвенный маркер, отражающий активность костного обмена, а выявление его пониженного показателя может являться показанием для определения минеральной плотности костной ткани.

## Литература (references)

1. Емельянова О.И., Парамонова О.В., Морозова Т.А. и др. Некоторые аспекты антителогенеза к церулоплазмину при ревматических заболеваниях // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т.52, №S1. – С. 43-44. [Emel'yanova O.I., Paramonova O.V., Morozova T.A. i dr. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. Scientific and practical rheumatology. – 2014. – V.52, NS1. – P. 43-44. (in Russian)]

2. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю. и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т.1, №24. – С. 155-168. [Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Yu. i dr. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and orthopedics of Russia. – 2018. – V.1, N24. – P. 155-168. (in Russian)]
3. Островский А.Б., Оттева Э.Н., Тарнавская Т.С. Остеопороз при ревматоидном артрите // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – №4. – С.142-145. [Ostrovskij A.B., Otteva E.N., Tarnavskaya T.S. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. Far Eastern medical journal. – 2012. – N4. – P. 142-145. (in Russian)]
4. Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В. и др. Взаимосвязь между иммунологическими и традиционными маркерами воспаления у пациентов с ревматоидным артритом // Вятский медицинский вестник. – 2018. – №4(60). – С.4-7. [Akhverdyan Yu.R., Zavodovskiy B.V., Polyakova Yu.V. i dr. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. Vyatka Medical Bulletin. – 2018. – N4(60). – P. 4-7. (in Russian)]
5. Тихилов Р.М., Мироненко А.Н. Остеопороз: некоторые аспекты эпидемиологии, профилактики и лечения // Травматология и ортопедия России. – 2008. – №3. – С.114. [Tihilov R.M., Mironenko A.N. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. Traumatology and orthopedics of Russia. – 2008. – N3. – P. 114. (in Russian)]
6. Binkert C., Demetriou M., Sukhu B. et al. Regulation of osteogenesis by fetuin // Journal of biological chemistry. – 1999. – V.274. – P. 28514-28520.
7. Daveau M., Christian D., Julen N. et al. The synthesis of human alpha-2-HS glycoprotein is down-regulated by cytokines on hepatoma HepG2 cells // FEBS Letters. – 1988. – V.241, N1-2. – P. 191-194.
8. Demetriou M., Binkert C., Sukhu B. et al. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein is a transforming growth factor-beta type II receptor mimic and cytokine antagonist // Journal of biological chemistry. – 1996. – V.271. – P. 12755-12761.
9. Price P.A., Toroian D., Lim J.E. Mineralization by inhibitor exclusion: The calcification of collagen with fetuin // Journal of biological chemistry. – 2009. – V.284. – P. 17092-17101.
10. Wang H., Sama A.E. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection // Current molecular medicine. – 2012. – №12. – P. 625-633.

### Информация об авторах

*Папичев Евгений Васильевич* – младший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского». E-mail: E\_papichev@mail.ru.

*Королик Оксана Денисовна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ВПТ с курсом клинической ревматологии ФУВ ФГБОУ ВО «Волгоградский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. okorolik@yandex.ru.

*Заводовский Борис Валерьевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского». E-mail: rebma@mail.ru

*Сивордова Лариса Евгеньевна* – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского». E-mail: Seeword@mail.ru

*Ахвердян Юрий Рубенович* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского». E-mail: Doctor\_2001@mail.ru

*Полякова Юлия Васильевна* – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского». E-mail: Jpolyakova@yandex.ru



УДК 616-089.82-039.56+616.441-006.2

14.01.17 Хирургия, 14.03.02 Патологическая анатомия

**ПУНКЦИОННЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ УЗЛОВЫХ ПАТОЛОГИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**© **Соболев Ю.А.<sup>1,2</sup>, Беляева А.И.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова, Россия, 460048, Оренбург, пр. Победы 140в<sup>2</sup>Оренбургский государственный медицинский университет, Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская / ул. М. Горького / пер. Дмитриевский, 6/45/7*Резюме*

**Цель.** Рассмотрение метода тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) щитовидной железы под контролем ультразвуковой навигации и анализ его эффективности в выявлении доброкачественных и злокачественных узловых образований щитовидной железы.

**Методика.** Обследовано 520 пациентов в период 2017-2019 гг., имеющих показания к проведению тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии. Манипуляция осуществлялась в малой операционной, методом «свободной руки» без использования местной анестезии. Ультразвуковой контроль позволял выявить локализацию узлов, снизить аспирацию крови и проследить ход иглы. Пункции подвергались узлы размером более 1 см. Далее, проводилось приготовление мазков препарата. Цитологическое исследование проводилось при помощи световой микроскопии.

**Результаты.** Точный цитологический диагноз установлен у 495/520 (95,2%) пациентов и представлен фолликулярным неизменённым эпителием, кистозными элементами, эпителием с пролиферативной активностью, аутоиммунным тиреоидитом, различными видами зоба, фолликулярной аденомой. Ряду пациентов выставлялись показания к оперативному вмешательству. Основными операциями, проводимыми на щитовидной железе, являлись резекция щитовидной железы, тиреоидэктомия и гемитиреоидэктомия, последняя из которых являлась органосохраняющей.

**Заключение.** Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия под ультразвуковым контролем является высокоэффективным малоинвазивным методом диагностики узловых образований различного генеза, позволяющих выявить злокачественные новообразования с диагностической точностью до 90%. Оптимальным методом лечения, в случае обнаружения в ходе ТАПБ пролиферирующей активности фолликулярной ткани, является хирургическое вмешательство, заключающееся в частичном или полном удалении повреждённой щитовидной железы.

*Ключевые слова:* щитовидная железа, тиреопатия, тонкоигольная аспирационная биопсия, ультразвуковой контроль, узловой зоб, фолликулярная опухоль, эндемичность

**PUNCTURE INTERVENTIONS AND THEIR IMPORTANCE IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NODULAR PATHOLOGIES OF THE THYROID GLAND OF VARIOUS ORIGINS**Sobolev Yu.A.<sup>1,2</sup>, Belyaeva A.I.<sup>2</sup><sup>1</sup>City Clinical Hospital N.I. Pirogov, 140b, Pobedy Av., 460048, Orenburg, Russia<sup>2</sup>Orenburg State Medical University, 6/45/7, Sovetskaja St. / M. Gorkogo St. / Dmitrievsky Lane, 460000, Orenburg, Russia*Abstract*

**Objective.** Consideration of the method of fine-needle aspiration puncture biopsy (FAPB) of the thyroid gland under the control of ultrasonic navigation and analysis of its effectiveness in identifying benign and malignant nodules of the thyroid gland.

**Methods.** 520 patients were examined in the period of 2017-2019, who have indications for a fine-needle aspiration puncture biopsy. The manipulation was carried out in a small operating room, using the “free hand” method without using local anesthesia. Ultrasonic monitoring made it possible to identify the localization of nodes, reduce blood aspiration and trace the course of the needle. Nodes larger than 1 cm were punctured. Next, preparation of smears was carried out. Cytological examination was carried out using light microscopy.

**Results.** An accurate cytological diagnosis was made in 495/520 (95.2%) patients and was represented by unchanged follicular epithelium, cystic elements, epithelium with proliferative activity, autoimmune thyroiditis, various types of goiter, follicular adenoma. A number of patients were indicated for surgical intervention. The main operations performed on the thyroid gland were thyroid resection, thyroidectomy, and hemithyroidectomy, the last of which was organ-preserving.

**Conclusion.** A fine-needle aspiration puncture biopsy under ultrasound control is a highly effective minimally invasive method for the diagnosis of nodular formations of various origins, allowing to detect malignant neoplasms with a diagnostic accuracy of up to 90%. The optimal treatment method, if a proliferating activity of follicular tissue is detected during FAPB, is surgical intervention, which consists in the partial or complete removal of the damaged thyroid gland.

*Keywords:* thyroid gland, thyreopathy, fine-needle aspiration biopsy, ultrasound control, nodular goiter, follicular tumor, endemic

## Введение

На данный момент особо актуальным является вопрос ранней диагностики и лечения узловых образований различной этиологии, так как именно они могут являться «индикатором» наличия злокачественного процесса. Заболевания щитовидной железы, опередив сахарный диабет, занимают лидирующее положение среди всех эндокринопатий. За последние десять лет распространённость узловых поражений данной области составляет от 4 до 15%, причём у женщин образования обнаруживаются в 2 раза чаще, чем у представителей мужского пола. Высокий процент заболеваемости обусловлен значительным количеством йододефицитных регионов на территории Российской Федерации [1]. Это, в свою очередь, ведёт к развитию диффузных изменений щитовидной железы. По результатам ряда исследований всего у 5% жителей регионов с нормальной йодной обеспеченностью определяются узловые образования в щитовидной железе, в то время как у населения эндемичных областей эти образования встречаются в 20% случаев.

Узловой зоб является одной из самых распространённых патологий щитовидной железы, частота встречаемости которого варьируется от 42% до 98%. В структуре узлового эутиреоидного зоба преобладает коллоидный пролиферирующий зоб, значительно реже встречается аутоиммунный тиреоидит, фолликулярная аденома и рак [2, 4]. Раннее выявление рака предопределяет 10-летнюю выживаемость почти у 90% больных, что свидетельствует об актуальности проблемы дифференциальной диагностики данных образований.

В настоящее время существуют различные методы диагностики новообразований железы, ведущим из которых является непосредственно биопсия. При проведении данной процедуры выявляются непальпируемые очаги опухолевого роста диаметром до 3 мм и увеличивается вероятность обнаружения узловых образований. Морфологическую характеристику осуществляют с помощью проведения пункции. Для получения достоверных результатов данной процедуры необходимо получение достаточного количества диагностического материала из ткани щитовидной железы. Известно несколько видов пункционной биопсии – тонкоигольная, толстоигольная и открытая. Но предпочтение отдаётся пункционной тонкоигольной биопсии, преимуществами которой являются доступность, безопасность, меньшая травматичность [3].

Пункционная биопсия может выполняться несколькими способами: аспирационным, безаспирационным, гарпунным и комбинированным. Но особое внимание уделяется аспирационному способу.

Выполнение этой манипуляции под ультразвуковым контролем даёт возможность изучения гистогенетической картины и более точной дифференциальной диагностики тиреопатий. Это важно при исследовании крупноочаговых образований с неоднородной структурой в связи с их возможностью к злокачественной метаплазии. Диагностическая точность ТАПБ составляет 90%. Это позволяет своевременно диагностировать поражение щитовидной железы и, соответственно, избежать дальнейшего хирургического вмешательства, которое ассоциировано с появлением ряда осложнений: гипокальциемия, паралич возвратного нерва (как временный, так и постоянный), трахеомалация [4, 6]. Также, ряд исследований показал, что наряду с проведением биохимических, клинических, инструментальных исследований, биопсия даёт точные результаты [9].

Целью исследования являлось рассмотрение метода тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ) под ультразвуковым контролем и анализ его эффективности в выявлении доброкачественных и злокачественных узловых образований щитовидной железы.

## Методика

В рамках исследования эффективности применения тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии на базе ГАУЗ «ГКБ им. Н.И.Пирогова» города Оренбурга особое внимание было уделено 520 пациентам, которым были выставлены показания к данной процедуре. Показаниями являлось наличие солитарных образований щитовидной железы, многоузловой зоб, непальпируемые узловые образования, болезнь Грейвса, увеличение шейных лимфатических узлов [5]. Ключевыми признаками озлокачествления узла при его дифференциальной диагностике с другими доброкачественными патологиями являлись: плотная консистенция узла и его значительное увеличение, нарушение у пациента акта глотания, наследственный анамнез, наличие в анамнезе жизни таких заболеваний, как нейрофиброматоз, гиперпаратиреоз, опухоли мозгового слоя надпочечников, а также ультразвуковые признаки – нечёткость контуров, неправильная форма узла, хаотичность кровотока в узле, наличие кальцинатов. Данные признаки также являлись прямыми показаниями к проведению ТАПБ с целью исключения/подтверждения злокачественной патологии.

Противопоказана биопсия была лицам с неконтролируемым нарушением свёртывающей системы крови, во время применения антикоагулянтов, при некомпенсированном гипертиреозе, а также при наличии воспалительных заболеваний кожи. Большую часть обследуемых составляли, как правило, женщины (рис. 1). Средний возраст пациентов  $40 \pm 7$  лет.

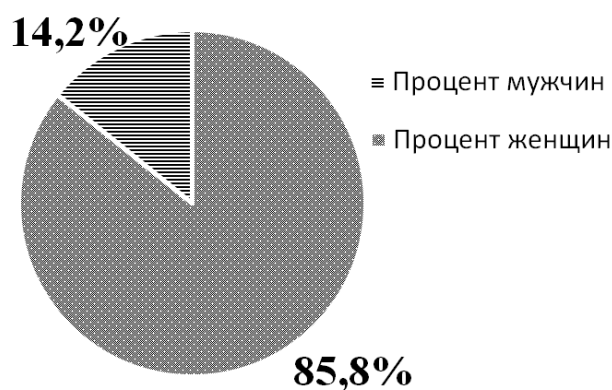


Рис. 1. Соотношение мужчин и женщин с патологией щитовидной железы

Сама манипуляция проводилась в малой операционной под ультразвуковой навигацией с целью контроля направления иглы для пунктирования узлового образования, иглой 21G длиной 5 см в комплекте с 10 мл шприцем методикой «свободной руки» без использования местной анестезии. Ультразвуковое исследование проводилось при помощи диагностического аппарата «SonoAse X8» (Южная Корея) датчиками 6 и 10 МГц в В-режиме. Забор биоптата осуществлялся непосредственно из центра очага и по его периферии (рис. 2).



Рис. 2. Ход проведения процедуры тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ)

При наличии у обследуемого солидного узла с кистозным содержимым, пункции подвергался солидный участок (рис. 3). Количество пункций зависело от количества узлов и их размеров. Вся процедура занимала от 30 с до 1 мин. При получении неинформативного пунктата повторялся забор материала. Важным моментом проведения ТАПБ под УЗ-контролем являлось отсутствие «путевой» крови при заборе материала, что обеспечивало наиболее точный результат.

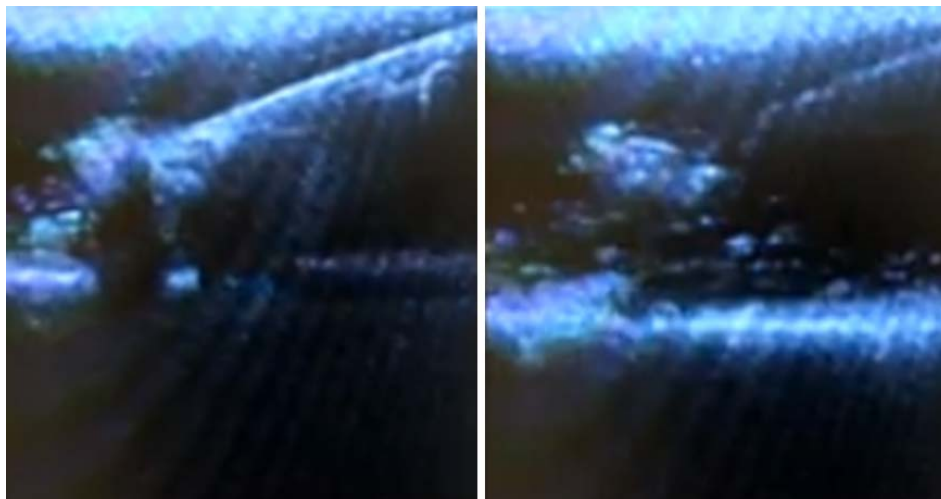


Рис. 3. Контроль иглы в ходе проведения биопсии с помощью УЗ-технологии

Далее, после извлечения иглы из узла материал фиксировался на предметных стёклах, для этого полученный биоптат центрифугировался, за счёт чего сливался верхний слой центрифугата, а из осадка изготавливался сам мазок (рис. 4). Окрашивание препаратов производилось по методу Май-Грюнвальда-Гимзе.



Рис. 4. Процесс фиксирования биоптата на предметном стекле

### Результаты исследования и их обсуждение

В ходе анализа данных, полученных в результате аспирационной биопсии, были выявлены такие картины биоптата, которые позволили разделить диагностические заключения на 7 подгрупп. Точный цитологический диагноз установлен у 495/520 (95,2%) пациентов и в 228/520 (43,9% случаев) представлен фолликулярным неизменённым эпителием, что указывает на отсутствие патологического процесса в тканях щитовидной железы.

Кистозные элементы диагностированы у 142/520 обследуемых (27,3%). Данное заключение свидетельствует о наличии участка повышенной плотности в ткани железы с полостным образованием. В своих трудах Zyed Z. (2011) подтверждает тот факт, что подобное образование не несёт никакого негативного воздействия на щитовидную железу и организм в целом, так как является доброкачественным [13].

Пролиферативная активность эпителия зафиксирована у 103/520 пациентов (19,8%). Этот процесс обусловлен интра- и экстрафолликулярной пролиферацией тиреоцитов с образованием узлов-регенератов. Ряд фолликулов заполнен коллоидным содержимым, в большинстве микрофолликулов коллоид отсутствует [2]. Активная пролиферация фолликулярного эпителия является одной из частых форм в йоддефицитных областях, ярким представителем которых является Оренбургская область, на территории которой проводилось данное исследование.

Подгруппа пациентов с аутоиммунным тиреоидитом включала в себя 24 обследуемых (4,7%). Данное заключение относится к группе доброкачественных узлов, но в ряде случаев, согласно данным Mufti S.T. (2012), эти узлы могут вызывать компрессию органов шеи, что является прямым показанием к проведению операции [9]. В ходе проведения нашего исследования пациентов с выраженной компрессией не было выявлено, поэтому показания к операции данной группе обследуемых не выставлялись.

Отмечен небольшой процент фолликулярных неоплазий, представленных в большей мере фолликулярной аденомой – 12/520 (2,3%). Как известно, стандартная методика аспирационной биопсии не позволяет сразу выявить злокачественность/доброкачественность процесса у таких пациентов, поэтому им дополнительно проводится диагностическая гемитиреоидэктомия для более детального изучения материала. Таким образом, в нашем исследовании был исключен злокачественный процесс – фолликулярный рак.

Количество «неинформативных» результатов ввиду разбавления пунктата путевой кровью составляло всего 2% (рис. 5). Согласно данным, представленным S.K. Mondal (2013), средний процент данной группы мазков колеблется в пределах 2%-30% от общего числа исследуемых [8]. Это обусловлено рядом факторов, которые главным образом влияют на качество аспирата. К ним относятся неудовлетворительное качество мазка ввиду разбавления его кровью, макрофагами и недостаточное количество исследуемого материала. Зачастую некорректный результат обусловлен особенностями течения заболевания. S.Z. Ali (2010) выявил закономерность получения неинформативной картины мазка при наличии у обследуемого фиброзного тиреоидита и опухоли щитовидной железы [6, 7]. В нашем же исследовании у данной группы пациентов вышеуказанные патологии были исключены. Данным пациентам была назначена повторная пункция, спустя 1 месяц, в результате чего процент неинформативных данных снизился до 0,6%, что показывает высокопозитивные результаты повторной биопсии, подтвержденные Bongiovanni M. (2012) за счёт серии проведенных пункционных вмешательств лицам с изначально неинформативной симптоматикой. Выполненные им процедуры первичных и повторных инвазивных вмешательств показали, что для большей информативности целесообразнее изготавливать не два, а четыре стеклопрепарата [8, 10, 12].



Рис. 5. Результаты цитологического исследования щитовидной железы

На основании диагностических заключений ряду пациентов выставлялись показания к оперативному вмешательству, что было связано с высоким процентом пролиферирующей активности фолликулярной ткани железы и высоким риском возникновения злокачественного процесса при наличии доброкачественных образований. Основными операциями, проводимыми на щитовидной железе, являлись резекция щитовидной железы, тиреоидэктомия и гемитиреоидэктомия, последняя из которых являлась органосохраняющей. Внедрение в практику тиреоидэктомии связано с ежегодным приростом числа больных с многоузловым зобом и возросшую частоту озлокачествления узла на фоне многоузлового зоба. Важно отметить, что для проведения данных хирургических вмешательств отсутствуют абсолютные противопоказания. Основаниями для переноса операции в некоторых случаях служило наличие декомпенсированного сахарного диабета, инфекционные заболевания различной этиологии, острые сердечные патологии (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда), нарушения в системе гемостаза.

## Заключение

Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия под ультразвуковым контролем является одним из самых эффективных дооперационных методов диагностики узловых образований различного генеза, позволяющих выявить злокачественные новообразования с диагностической точностью до 90%. Применение данного метода обследования позволяет улучшить качество пунктата, снизить вероятность аспирации крови и кистозной жидкости, что подтверждает его наибольшую информативность по отношению к другим видам диагностики узловых патологий. Обнаружение при проведении ТАПБ изменённых узлов с нечёткими контурами и кальцинатами служит непосредственным признаком верификации рака щитовидной железы, что особенно актуально для жителей эндемичных территорий, риск возникновения злокачественных патологий для которых повышается в разы. Оптимальным методом лечения, в случае обнаружения в ходе ТАПБ пролиферирующей активности фолликулярной ткани, является хирургическое вмешательство, заключающееся в частичном или полном удалении повреждённой щитовидной железы.

## Литература (references)

1. Александров Ю.К. Система раннего активного выявления, хирургического лечения и реабилитации больных с узловым зобом в эндемическом очаге: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 31 с. [Alexandrov Yu.K. *Sistema rannego aktivnogo vyjavlenija, hirurgicheskogo lechenija i rehabilitacii bol'nyh s uzlovym zobom v jendemicheskom ochage (kand. dis.)*. The system of early active detection, surgical treatment and rehabilitation of patients with nodular goiter in the endemic focus (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 1997. – 31 p. (in Russian)]
2. Боташева В.С., Калоева А.А., Эркенова Л.Д. Оценка пролиферативной активности тиреоцитов при узловом зобе // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 699-703 [Botasheva V.S., Kaloeva A.A., Erkenova L.D. *Fundamental'nye issledovaniya*. Basic research. – 2015. – N1. – P. 699-703 (in Russian)]
3. Брейдо Н.С. Хирургические заболевания щитовидной железы. – СПб.: Гиппократ. – 1998. – 30 с. [Brado N.S. *Hirurgicheskie zabojevanija shhitovidnoj zhelezy*. Surgical thyroid disease. – Saint-Petersburg: Hippocrates. – 1998. – 30 p. (in Russian)]
4. Гринева Е.Н., Малахова Т.В., Горюшкина Е.В. Роль тонкоигольной аспирационной биопсии в диагностике узловых образований щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 2005. – №51. – С. 10-15 [Grineva E.N., Malakhova T.V., Goryushkina E.V. *Problemy jendokrinologii*. Endocrinology problems. – 2005. – N51. – P. 10-15 (in Russian)]
5. Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцев У.В. и др. Рак щитовидной железы. – М.: GEOTAR-Медиа, 2009. – 448 с. [Rumyantsev P.O., Ilyin A.A., Rumyantsev U.V. i dr. *Rak shhitovidnoj zhelezy*. Thyroid cancer. – Moscow: GEOTAR-Media, 2009. – 448 p. (in Russian)]
6. Шулуток А.М., Семиков В.И., Ветшев П.С. Непальпируемые узловые образования щитовидной железы. – М.: Профиль-2С, 2011. – 144 с. [Shulutko A.M., Semikov V.I., Vetshev P.S. *Nepal'piruemye uzlovyje obrazovanija shhitovidnoj zhelezy*. Non-palpable nodules of the thyroid gland. – Moscow: Profile-2C, 2011. – 144 p. (in Russian)]
7. Ali S.Z., Cibas E.S. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes // NY: Springer. – 2010. – V.40, N2. – P. 240-243.

8. Bongiovanni M, Spitalo A., Faquin W. et al. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis // *Acta Cytologia*. – 2012. – V.56, N4. – P.333-339.
9. Mondal S.K., Sinha S., Basak B. et al. The Bethesda system for reporting thyroid fine needle aspirates: A cytologic study with histologic follow-up // *Journal Cytologia*. – 2013. – N4. – P. 94-99.
10. Mufti S.T., Molah R. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: A five-year retrospective review of one center experience // *International Journal Health Science*. – 2012. – N6. – P. 159-173.
11. Reyes C.V. The role of fine needle aspiration cytology in medical-surgical missions // *Acta Cytologia*. - 2009. – V.53, N5. – P. 524-526.
12. Schoedel K.E., Tublin M.E. Ultra-sound-guided biopsy of the thyroid: a comparison of technique with respect to diagnostic accuracy // *Diagnostic Cytopathology*. – 2008. – V.36, N11. – P. 787-789.
13. Syed Z., Thyroid cytopathology: bethesda and beyond // *Acta Cytologia*. – 2011. – V.55. – P.4-12.

### **Информация об авторах**

*Соболев Юрий Анатольевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: y\_sobolev@mail.ru

*Беляева Александра Игоревна* – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: sasha1115@inbox.ru

УДК 616-01-099

14.01.04 Внутренние болезни

**ПРОБЛЕМА АЛКОГОЛИЗАЦИИ НАСЕЛЕНИЯ КАК УГРОЗА НАЦИОНАЛЬНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ****© Иванишкина Е.В.<sup>1</sup>, Диденко В.Н.<sup>1</sup>, Крикова А.В.<sup>1</sup>, Евсеев А.В.<sup>1</sup>, Зайцева В.М.<sup>1</sup>, Дмитриева Е.В.<sup>1</sup>, Андреева О.В.<sup>2</sup>, Волк С.В.<sup>1</sup>, Нанкевич И.Н.<sup>1</sup>, Удовикова О.И.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Смоленский областной институт патологии, Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 27*Резюме*

**Цель.** Анализ нормативно-правовой документации и стратегии развития здравоохранения Российской Федерации в области помощи больным, страдающим алкоголизмом, анализ протоколов патологоанатомических вскрытий умерших больных в ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска с алкогольной зависимостью.

**Методика.** В качестве материалов использовали 127 протоколов патологоанатомических вскрытий умерших больных в ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. Из них 98 мужского пола, 29 – женского. Контент-анализ официальных источников информации, метод сплошной выборки, статистический метод.

**Результаты.** Президент Российской Федерации обозначил социально-значимые заболевания, как угрожающие национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан, в том числе алкоголизм.

Алкогольная болезнь печени-K70. Возраст умерших лиц составил  $49,9 \pm 1,2$  лет, из них: мужчины (77%) в возрасте  $50,3 \pm 1,3$  лет, женщины (23%) в возрасте  $51,0 \pm 1,5$  лет. В 44% случаев безработные, 33%-пенсионеры, 17% – прочие, 5% – квалифицированные рабочие, 1%-прочие специалисты. Лидирующие диагнозы – гепатит, цирроз печени, панкреатит, хронический алкогольный гепатит, алкогольная кардиомиопатия, цирроз печени. Среди сопутствующих диагнозов в клинико-анатомическом посмертном эпикризе – хронический бронхит, хронический пиелонефрит, пневмосклероз, эмфизема лёгких, ишемическая болезнь сердца.

**Заключение.** Согласно статистическим данным активное внедрение социально-экономических методов борьбы с хронической алкогольной интоксикацией (увеличение стоимости спиртного, промотирование слабого алкоголя, запрет на продажу несовершеннолетним и т.д.), а также пропаганда здорового образа жизни привели к уменьшению частоты летальности в связи с алкоголем индуцированным поражением внутренних органов, но проблема остается и требует совершенствования патогенетически направленной медикаментозной терапии алкогольной поливисцеропатии.

*Ключевые слова:* алкоголь, болезни печени, смертность, профилактика

**ALCOHOLISM AS A THREAT TO THE NATIONAL SECURITY OF THE RUSSIAN FEDERATION****Ivanichkina E.V.<sup>1</sup>, Didenko V.N.<sup>1</sup>, Krikova A.V.<sup>1</sup>, Evseev A.V.<sup>1</sup>, Zaitseva V.M.<sup>1</sup>, Dmitrieva E.V.<sup>1</sup>, Andreeva O.V.<sup>2</sup>, Volk S.V.<sup>1</sup>, Nankevich I.N.<sup>1</sup>, Udovikova O.I.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Smolensk Regional Institute of Pathology, 27, Gagarin Ave., 214018, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** Comprehensive analysis of legislative background and certain trends in strategic development of public health of the Russian Federation in the context of medical care in alcoholism as well as assessment of autopsy protocols were performed.

**Methods.** The study involved 127 autopsy protocols (98 males and 29 females). Content analysis of official information available, continuous sampling method and statistical methods were used.

**Results.** The study performed clearly demonstrates social significance of the disease and its impact on health and demographic situation in the country. Alcoholic liver disease (K70) was studied. The age of autopsy bodies was  $49,9 \pm 1,2$  years; males (77%) aged  $50,3 \pm 1,3$  years, females (23%) aged  $51,0 \pm 1,5$  years. The history of unemployment was registered in 44% cases, 33% were retired, 5%-skilled workers,



1% had diverse jobs. The most common diagnoses made were hepatitis, liver cirrhosis, pancreatitis, chronic alcoholic hepatitis, alcoholic cardiomyopathy and liver cirrhosis. Among concomitant diagnoses confirmed with clinical and postmortem records there were chronic bronchitis, chronic pyelonephritis, pneumosclerosis, emphysema and coronary heart disease.

**Conclusion.** According to statistic data, efficient implementation of social and economic methods to combat chronic alcohol intoxication (increase in the cost of alcohol beverages, promotion of low dosed alcohol, prohibition of sale to adolescents, etc.), as well as the promotion of a healthy lifestyle can result in a decrease in mortality rates associated with alcohol-induced lesions of internal body organs, but the problem still remains urgent and unsolved and requires new approaches to pathogenetically targeted drug therapy of alcoholic polyvisceropathy.

*Keywords:* alcohol, liver disease, mortality, prevention

## Введение

Президент Российской Федерации обозначил угрозы национальной безопасности в сфере охраны здоровья граждан [1] – возникновение эпидемий и пандемий, массовое распространение таких заболеваний, как онкологические, сердечно-сосудистые, эндокринологические, ВИЧ-инфекции, туберкулез, наркомания и алкоголизм, увеличение случаев травм и отравлений, доступность психоактивных и психотропных веществ для незаконного потребления.

Злоупотребление алкоголем, или хроническая алкогольная интоксикация, является тяжелой социальной и медицинской проблемой глобального значения. По данным Мировой статистики [2] с 2007 по 2016 гг. общее потребление алкоголя сократилось на 3,5 литра в пересчете на чистый этиловый спирт на душу населения, также снизилась смертность от чрезмерного употребления алкоголя. Однако проблема алкоголизма в Российской Федерации, в том числе, среди лиц молодого возраста (подросткового), остается актуальной [4], и привлекает внимание клиницистов, ученых и политиков. По данным профессора Л.М. Барденштейна (2013 г.) [5] риск суицида возрастает при алкоголизме в 200 раз, общая летальность при алкоголизме возрастает в 2-10 раз. Преступное поведение женщин имеет ряд особенностей и из общего числа выявленных преступниц примерно 25-30% совершают уголовно наказуемые деяния в состоянии опьянения.

Антиалкогольная политика в Российской Федерации [6] в последние десятилетия нацелена на снижение количества лиц с алкогольной зависимостью: программа «Здоровое развитие» (2014 г.); снижение минимальной цены на водку; инициирование проекта социальной коммуникации «Фабрика здоровья», направленного на устранение факторов риска (в том числе расстройств, связанных с употреблением алкоголя) и нацеленных на активных людей трудоспособного возраста (2015 г.); увеличение минимальной цены на алкоголь; внедрение системы регистрации алкоголя на уровне розничной торговли (2016 г.).

Тем не менее, в России количество лиц, страдающих алкоголизмом, достигает 5 млн. человек, что обуславливает, в том числе 68% смертей от циррозов печени, 60% от панкреатитов, 23% смертей от сердечно-сосудистых патологий [7]. Поскольку наиболее высокая летальность характерна для алкогольного цирроза печени, этот показатель служит своего рода индикатором потребления алкоголя в каждой конкретной стране. В России уровень смертности от алкогольного цирроза печени была и остается значительно выше, чем в европейских странах – в 2010 г. в крупных городах она достигла 50 на 100 тыс. населения [8]. Хотя в Смоленской области из установленных причин смертности ведущими уже на протяжении ряда лет являются болезни органов кровообращения, новообразования, внешние причины смерти, смертность, обусловленная употреблением алкоголя, составила за 2017 год в структуре установленных причин смертности 3,0% (4,2% за 2016г.; 3,2% за 2015г.). Распределение населения в целом по Смоленской области по полу, как и в предыдущие годы, совпадает с данными по Российской Федерации: мужчин – 46%, женщин – 54% [9].

Учитывая вышеизложенное, целью исследования явился анализ нормативно-правовой документации и стратегии развития здравоохранения Российской Федерации в области помощи больным, страдающим алкоголизмом, анализ протоколов патологоанатомических вскрытий умерших больных в ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска с алкогольной зависимостью.

## Методика

В качестве материалов использовали 127 протоколов патологоанатомических вскрытий умерших больных в ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска. Из них 98 мужского пола, 29 – женского. Контент-анализ официальных источников информации, метод сплошной выборки, статистический метод. 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

На первом этапе определили блок заболеваний органов пищеварения по международной классификации болезней (МКБ-10 Диагнозы) [10]. Класс: Болезни органов пищеварения; Блок: Болезни печени: К70 Алкогольная болезнь печени: К 70.0 Алкогольная жировая дистрофия печени (жирная печень); К 70.1 Алкогольный гепатит; К 70.2 Алкогольный фиброз и склероз печени; К 70.3 Алкогольный цирроз печени; К 70.4 Алкогольная печеночная недостаточность; К 70.9 Алкогольная болезнь печени неуточненная.

К 71 Токсическое поражение печени: К 71.0 Токсическое поражение печени с холестазом; К 71.1 Токсическое поражение печени с печеночным некрозом; К 71.2 Токсическое поражение печени, протекающее по типу острого гепатита; К 71.3 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического персистирующего гепатита; К 71.4 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического лобулярного гепатита; К 71.5 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического активного гепатита; К 71.6 Токсическое поражение печени с картиной гепатита, не классифицированное в других рубриках; К 71.7 Токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени; К 71.8 Токсическое поражение печени с картиной других нарушений печени; К 71.9 Токсическое поражение печени неуточненное. К 72 Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках: К 72.0 Острая и подострая печеночная недостаточность; К 72.1 Хроническая печеночная недостаточность; К 72.9 Печеночная недостаточность неуточненная. К 73 Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках: К 73.0 Хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках; К 73.1 Хронический лобулярный гепатит, не классифицированный в других рубриках; К 73.2 Хронический активный гепатит, не классифицированный в других рубриках; К 73.8 Другие хронические гепатиты, не классифицированные в других рубриках; К 73.9 Хронический гепатит неуточненный. К 74 Фиброз и цирроз печени: К 74.0 Фиброз печени; К 74.1 Склероз печени; К 74.2 Фиброз печени в сочетании со склерозом печени; К 74.3 Первичный билиарный цирроз; К 74.4 Вторичный билиарный цирроз; К 74.5 Билиарный цирроз неуточненный; К 74.6 Другой и неуточненный цирроз печени. К 75 Другие воспалительные болезни печени: К 75.0 Абсцесс печени; К 75.1 Флебит воротной вены; К 75.2 Неспецифический реактивный гепатит; К 75.3 Гранулематозный гепатит, не классифицированный в других рубриках; К 75.8 Другие уточненные воспалительные болезни печени; К 75.9 Воспалительная болезнь печени неуточненная. К 76 Другие болезни печени: К 76.0 Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках; К 76.1 Хроническое пассивное полнокровие печени; К 76.2 Центрилобулярный геморрагический некроз печени; К 76.3 Инфаркт печени; К 76.4 Пелиоз печени; К 76.5 Веноокклюзивная болезнь печени; К 76.6 Портальная гипертензия; К 76.7 Гепаторенальный синдром; К 76.8 Другие уточненные болезни печени; К 76.9 Болезнь печени неуточненная К 77\* Поражения печени при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках: К 77.0\* Поражения печени при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках; К 77.8\* Поражение печени при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

Вторым этапом изучили проблему алкоголизации населения в Европе и России [11]: потребление алкоголя в целом снижается, но уровни потребления среди совершеннолетнего населения по сравнению с другими регионами остаются самыми высокими в мире. Особенно поразительной является разница в уровнях потребления алкоголя в разных странах, в 2014 г. составившая от 1,1 до 15,2 литра на душу населения в год.

Статистические данные показывают, что по состоянию на 2018 г., количество лиц, употребляющих алкоголь, достигло 5 миллионов человек (примерно 3,5% всего населения России) [12]. В данных за 2017 г. по регионам имеется огромный разброс показателей числа пациентов с

впервые в жизни установленным диагнозом пагубного употребления алкоголя. При среднероссийском показателе в 36,9 случаев на 100 тыс. населения, по регионам этот показатель колеблется от 234,6 в Курганской области, 152,9 в Пензенской, 86,3 в Республике Башкортостан, 74,6 в Кемеровской области до 6,9 в Санкт-Петербурге, 8,2 в Калужской области, 10,1 в Хабаровском крае.

Основные социально-экономические характеристики Смоленской области [13] численность населения (на конец 2017 года) 949,3 тыс. человек; естественная убыль населения составляет 6106 человек; численность безработных 94,9 человек; умершие от всех причин – 14786 человек, в том числе болезней, вызванных употреблением алкоголя 437 человек. Умершие от всех причин (на 100000 человек населения) – 1554, в том числе от болезней, вызванных употреблением алкоголя – 46; внешних причин смерти – 119, из них от случайных отравлений алкоголем – 15.

На третьем этапе исследования изучили нормативно-правовую документацию, регламентирующую медицинскую и фармацевтическую помощь больным, страдающим алкоголизмом. Установлено, что в Российской Федерации введен в действие порядок, устанавливающий правила организации и оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» в медицинских организациях и иных организациях, осуществляющих медицинскую деятельность [14]. Уголовным кодексом РФ предусмотрено, что лицо, совершившее преступление в состоянии опьянения, вызванном употреблением алкоголя, наркотических средств, психотропных веществ или их аналогов, новых потенциально опасных психоактивных веществ либо других одурманивающих веществ, подлежит уголовной ответственности [15, 16].

Употребление веществ, вызывающих алкогольное или наркотическое опьянение, либо психотропных или иных вызывающих опьянение веществ запрещается. В случае установленного факта употребления вызывающих алкогольное опьянение веществ, который определяется наличием абсолютного этилового спирта в концентрации, превышающей возможную суммарную погрешность измерений, а именно 0,16 миллиграмма на один литр выдыхаемого воздуха, или наличием абсолютного этилового спирта в концентрации 0,3 и более грамма на один литр крови, либо в случае наличия наркотических средств или психотропных веществ в организме человека предусмотрена административная ответственность [17]. Трудовой кодекс РФ предусматривает расторжение трудового договора в случае, если работник появляется на рабочем месте или на территории организации в состоянии алкогольного, наркотического или иного токсического опьянения [18]. Имеется ряд документов [19-23], регламентирующих освидетельствование на состояние алкогольного опьянения и снижение размера пособия по временной нетрудоспособности, в случаях если заболевание или травма, наступили вследствие алкогольного, наркотического, токсического опьянения или действий, связанных с таким опьянением [24].

На четвертом этапе, анализируя, протоколы установлено, что средний возраст умерших лиц составил  $49,9 \pm 1,2$  лет. По половому признаку: мужчины (77%) в возрасте  $50,3 \pm 1,3$  лет, женщины (23%) в возрасте  $51,0 \pm 1,5$  лет. В 73,2% (93 человека) проживали в городской местности, 26,8% (34 человека) – сельская местность. Установлено, что 29,1% (37 человек) в браке не состояли, 56,7% (72 человек) состояли в браке, 14,2% (18 человек) – неизвестно. В 44% случаев безработные, 33% – пенсионеры, 17% – прочие, 5% – квалифицированные рабочие, 1% – прочие специалисты.

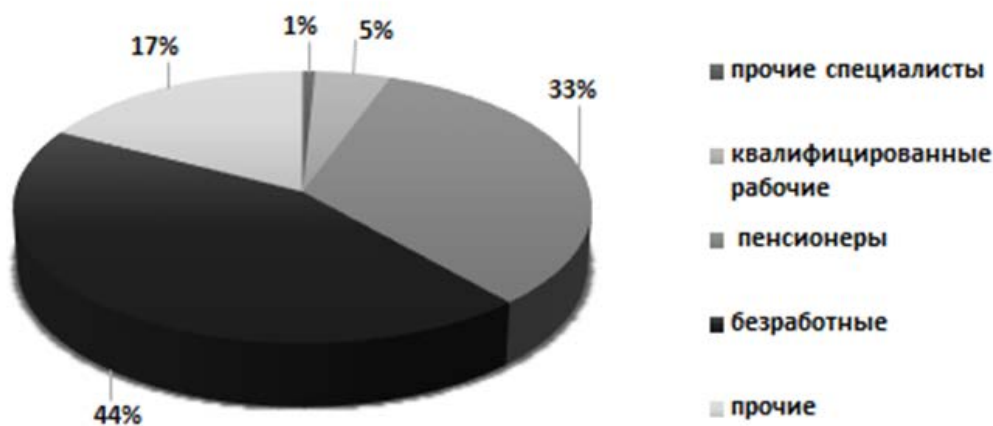


Рис. 2. Распределение умерших больных, страдавших алкоголизмом, по социальному положению в обществе

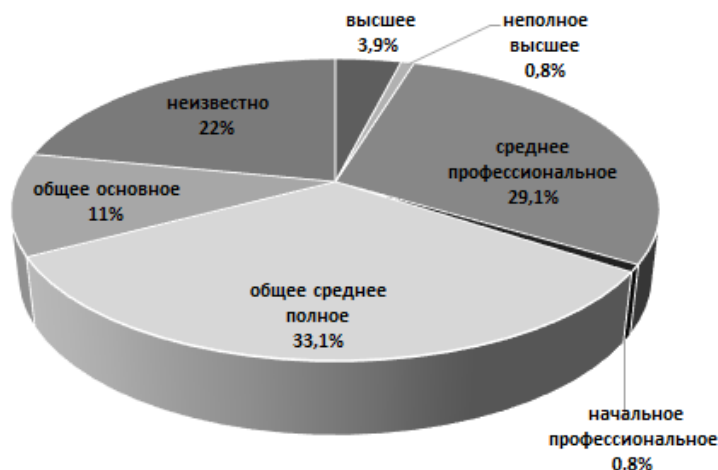


Рис. 2. Распределение умерших больных, страдавших алкоголизмом, по критерию «образование»

В ходе исследования при сопоставлении заключительного клинического диагноза и патологоанатомического диагноза принципиальных расхождений не выявлено. Результаты отражены в табл. 1-3. Лидирующие диагнозы в клинко-анатомическом посмертном эпикризе-гепатит, цирроз печени, панкреатит, хронический алкогольный гепатит, алкогольная кардиомиопатия, цирроз печени.

Таблица 1. Основной диагноз в клинко-анатомическом посмертном эпикризе больных, страдавших алкоголизмом

Основное заболевание, n=127	Абсолютные частоты	%	Доверительный интервал
Гепатит	76	59,8	51,3-68,4
Цирроз печени	37	29,1	21,2-37,0
Панкреатит	37	29,1	21,2-37,0
Синдром зависимости от алкоголя	36	28,3	20,5-36,2
Хронический алкогольный гепатит	36	28,3	20,5-36,2
Алкогольная кардиомиопатия	36	28,3	20,5-36,2
Состояние отмены алкоголя с делирием	34	26,8	19,1-34,5
Хроническая алкогольная интоксикация	20	15,7	9,4-22,1
Хронический алкогольный панкреатит	12	9,4	4,4-14,5
Алкогольная нефропатия	7	5,5	1,5-9,5
Синдром зависимости от алкоголя с полиорганным поражением	6	4,7	1,0-8,4
Хронический гепатит с исходом в цирроз	5	3,9	0,6-7,3
Алкогольная болезнь	3	2,4	0,3-5,0

Примечание. Доверительный интервал – 95% доверительный интервал экстенсивного показателя, выявленного анамнеза,  $p < 0,05$

Среди сопутствующих диагнозов в клинко-анатомическом посмертном эпикризе-хронический бронхит, хронический пиелонефрит, пневмосклероз, эмфизема лёгких, ишемическая болезнь сердца.

Наиболее частые осложнения в клинко-анатомическом посмертном эпикризе-пневмония, отёк лёгких, отёк головного мозга, портальная гипертензия, кровотечение, анемия.

Таблица 2. Сопутствующие диагнозы в клинико-анатомическом посмертном эпикризе больных, страдавших алкоголизмом

Сопутствующие заболевания, n=127	Абсолютные частоты	%	Доверительный интервал
Хронический бронхит	72	56,7	48,1-65,3
Хронический пиелонефрит	40	31,5	23,4-39,6
Пневмосклероз	23	18,1	11,4-24,8
Эмфизема лёгких	22	17,3	10,7-23,9
Ишемическая болезнь сердца	19	15,0	8,8-21,2
Атеросклеротический кардиосклероз	16	12,6	6,8-18,4
Энцефалопатия	16	12,6	6,8-18,4
Артериальная гипертензия	9	7,1	2,6-11,5
Хронический гастрит	7	5,5	1,5-9,5
Полинейропатия	7	5,5	1,5 -9,5
Атеросклероз аорты и церебральных сосудов	6	4,7	1,0-8,4
Кардиомиопатия	6	4,7	1,0-8,4

Примечание. Доверительный интервал – 95% доверительный интервал экстенсивного показателя, выявленного анамнеза,  $p < 0,05$

Таблица 3. Осложнения заболеваний в клинико-анатомическом посмертном эпикризе

Осложнения, n=127	Абсолютные частоты	%	Доверительный интервал
Пневмония	50	39,4	30,9-47,9
Отёк лёгких	45	35,4	27,1-43,8
Отёк головного мозга	43	33,9	25,6-42,1
Портальная гипертензия	42	33,1	24,9-41,3
Кровотечение	40	31,5	23,4-39,6
Анемия	37	29,1	21,2-37,0
Асцит	35	27,6	19,8-35,3
Печёночно-клеточная недостаточность	30	23,6	16,2-31,0
Варикозное расширение вен пищевода	29	22,8	15,5-30,1
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	25	19,7	12,8-26,6
Полиорганная недостаточность	23	18,1	11,4-24,8
Острая сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность	22	17,3	10,7-23,9
Энцефалопатия	19	15,0	8,8-21,2
Кровотечение из расширенных вен пищевода	15	11,8	6,2-17,4
Геморрагический шок	15	11,8	6,2-17,4
Желудочно-кишечное кровотечение	8	6,3	2,1-10,5
Отёк лёгких и головного мозга	6	4,7	1,0-8,4

Примечание. Доверительный интервал – 95% доверительный интервал экстенсивного показателя, выявленного анамнеза,  $p < 0,05$

Известно, что лабораторными маркерами алкоголь индуцированного поражения печени являются макроцитарная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение активности  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, трансаминаз, концентрации мочевой кислоты, содержания иммуноглобулина А в сыворотке крови. Менее специфичные маркеры, свидетельствующие о поражении печени: гипер- $\gamma$ -глобулинемия, гипербилирубинемия, повышение щелочной

фосфатазы, признаки нарушения синтетической активности печени в виде удлинения протромбинового времени и гипоальбуминемии [25].

При анализе историй болезни лиц, впоследствии умерших от причин описанных выше, выявлены лейкоцитоз, ускорение СОЭ, увеличение уровня билирубина, повышение активности трансаминаз, гипергликемия, гипопроteinемия, повышение мочевины, креатинина, что указывает на наличие гепаторенального синдрома и свидетельствует о тяжести поражения (табл.4, 5).

Таблица 4. Данные общего анализа крови из историй болезни лиц, впоследствии умерших

Показатели	n=127	Среднее значение*	Минимум показателя	Максимум показателя	Норма
Лейкоциты ( $\times 10^9$ )		11,72 $\pm$ 0,74	1,10	37,70	4,0-9,0
СОЭ (мм/ч)		27,63 $\pm$ 2,29	1,00	75,00	1-10 (м), 2-15 (ж)

Примечание: \* среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего

Таблица 5. Данные биохимического анализа крови из историй болезни лиц, впоследствии умерших

Показатели	n=127	Среднее значение*	Минимум показателя	Максимум показателя	Норма
Мочевина (ммоль/л)		15,72 $\pm$ 2,42	2,20	211,00	2,9-8,3
Креатинин (мкмоль/л)		145,38 $\pm$ 14,19	46,80	835,00	39-111
Белок (г/л)		0,58 $\pm$ 0,23	0,00	10,00	65-85
Глюкоза (ммоль/л)		6,16 $\pm$ 0,28	1,00	19,80	3,5-6,4
АЛТ (ЕД/л)		131,9 $\pm$ 23,2	6	600	<40
АСТ (ЕД/л)		147,3 $\pm$ 16,0	12,5	487	<40
Билирубин общий (мкмоль/л)		80,5 $\pm$ 18,3	1,3	628,1	6,8-20,5

Примечание: \* среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего

## Обсуждение результатов исследования

Разработка методов ранней диагностики, лечения и профилактики, особенно медико-социальной реабилитации пациентов с болезнями зависимости, представляется актуальной и чрезвычайно важной задачей [5]. Профилактике алкоголизма Правительство Российской Федерации уделяет огромное внимание и именно профилактика определена одной из приоритетных задач, включающая: ограничение доступа к алкоголю и уменьшение предложений по употреблению алкогольных напитков; вовлечение молодежи к спорту, волонтерству, расширение круга увлечений; антиалкогольная пропаганда, выявление ранних изменений личности человека, испытывающего тягу к алкоголю, установление психологической устойчивости; индивидуальный подход к комплексному лечению алкоголизма; формирование и поддержание мотивации на здоровый образ жизни.

Наблюдения показывают [26], что любой человек может заболеть алкогольной зависимостью (возникновение симптомов и синдромов) при условии систематического пьянства. И действительно, после формирования у человека систематического пьянства в возникновении клинических проявлений заболевания играют роль лишь только физиологические и биохимические механизмы организма.

Осуществляемый в Российской Федерации комплекс государственных мер по контролю над алкогольной продукцией привел к снижению числа смертей, связанных с употреблением алкоголя. Однако летальность трудоспособного населения при алкогольной болезни продолжает оставаться высокой, что связано с возникновением выраженных структурных, функциональных изменений в различных органах и системах организма, с широкой распространенностью заболеваний, с трудностью лечения и реабилитации больных. Ведущее место среди висцеральных поражений занимает патология печени в связи, как с прямым, так и опосредованным повреждающим действием этанола и его метаболитов [27, 28].

## Заключение

Активное внедрение социально-экономических методов борьбы с хронической алкогольной интоксикацией (увеличение стоимости спиртного, промотирование слабого алкоголя, запрет на продажу несовершеннолетним и т.д.), а также пропаганда здорового образа жизни привели к уменьшению частоты летальности в связи с алкоголем индуцированным поражением внутренних органов, но проблема остается и требует совершенствования патогенетически направленной медикаментозной терапии алкогольной поливисцеропатии.

## Литература (references)

1. Указ Президента РФ от 31.12.2015 № 683 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации». [*Ukaz Prezidenta RF «O Strategii nacional'noj bezopasnosti Rossijskoj Federacii»*. Decree of the President of the Russian Federation of December 31, 2015 N 683 On the National Security Strategy of the Russian Federation». (in Russian)]
2. Мировая статистика здравоохранения, 2017 г.: мониторинг показателей здоровья в отношении Целей устойчивого развития. [*Mirovaya statistika zdravoohraneniya, 2017 g.: monitoring pokazatelej zdorov'ya v otnoshenii Celej ustojchivogo razvitiya*. World Health Statistics 2017: monitoring health indicators in relation to the Sustainable Development Goals. (in Russian)]
3. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals.
4. Егоров А.Ю. Рано начинающийся алкоголизм: современное состояние проблемы // Вопросы наркологии. – №2, 2002. – С. 50-54. [Egorov A.YU. *Voprosy narkologii*. Issues of Addiction. – N2, 2002. – P. 50-54. (in Russian)]
5. <https://cyberleninka.ru/>
6. <https://www.who.int>.
7. Специальный доклад Уполномоченного по правам человека в Смоленской области. [*Special report of the Commissioner for Human Rights in the Smolensk region*. Special report of the Commissioner for Human Rights in the Smolensk region. (in Russian)]
8. Отчет Московского городского центра патологоанатомических исследований Департамента здравоохранения г. Москвы, 2010. [*Otchet Moskovskogo gorodskogo centra patologo-anatomicheskikh issledovaniy Departamenta zdravoohraneniya g. Moskvy*. Report of the Moscow City Center for Pathological and Anatomical Research, Moscow Department of Health, 2010. (in Russian)]
9. <http://67.rosпотребнадзор.ru/content/139/78913>.
10. <http://www.mkb10.ru>
11. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе 2018. Больше, чем просто цифры: фактические данные для всех. Основные положения. – 24 с. [*Doklad o sostoyanii zdravoohraneniya v Evrope 2018. Bol'she, chem prosto cifry: fakticheskie dannye dlya vseh. Osnovnye polozheniya*. European Health Report 2018. More than just numbers: evidence for everyone. The main provisions. – 24 с. (in Russian)]
12. <https://dispanser.ru>.
13. Смоленская область в цифрах. 2018: Краткий статистический сборник / Смоленскстат. – 2018. – 328 с. [*Smolenskstat. Smolensk region in numbers. 2018: Brief statistical compilation*. Smolenskstat. – 2018. – 328 p. (in Russian)]
14. Приказ Минздрава России от 30.12.2015 № 1034н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» и Порядка диспансерного наблюдения за лицами с психическими расстройствами и (или) расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ». [*Prikaz Minzdrava «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya medicinskoj pomoshchi po profilyu «psihiatriya-narkologiya» i Poryadka dispansernogo nablyudeniya za licami s psicheskimi rasstrojstvami i (ili) rasstrojstvami povedeniya, svyazannymi s upotrebleniem psihoaktivnyh veshchestv»*. Order of the Ministry of Health of Russia dated December 30, 2015 N 1034n «On the Approval of the Procedure for the Provision of Medical Assistance in the Psychiatry-Narcology Profile and the Procedure for Dispensary Monitoring of Persons with Mental and / or Behavioral Disorders Associated with the Use of Psychoactive Substances». (in Russian)]
15. Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 № 63-ФЗ (ред. от 17.06.2019). [*The Criminal Code of the Russian Federation*. The Criminal Code of the Russian Federation. (in Russian)]
16. Уголовно-процессуальный кодекс Российской Федерации от 18.12.2001 № 174-ФЗ (ред. от 01.04.2019, с изм. от 13.06.2019) (с изм. и доп., вступ. в силу с 12.04.2019). [*The Code of Criminal Procedure of the Russian Federation*. The Code of Criminal Procedure of the Russian Federation dated December 18, 2001 N 174-ФЗ (as amended on April 1, 2019, as amended on June 13, 2019) (as amended and additional, entered into force on April 12, 2019). (in Russian)]

17. Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях от 30.12.2001 №195-ФЗ (ред. от 17.06.2019) (с изм. и доп., вступ. в силу с 28.06.2019). [*The Code of the Russian Federation on Administrative Offenses. The Code of the Russian Federation on Administrative Offenses dated December 30, 2001 N195-FZ (as amended on June 17, 2019) (as amended and supplemented, entered into force on June 28, 2019). (in Russian)*]
18. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 № 197-ФЗ (ред. от 01.04.2019). [*Trudovoj kodeks Rossijskoj Federacii. The Labor Code of the Russian Federation dated December 30, 2001 N197-FZ (as amended on April 1, 2019). (in Russian)*]
19. Приказ МВД России от 23.08.2017 №664 (ред. от 21.12.2017) «Об утверждении Административного регламента исполнения Министерством внутренних дел Российской Федерации государственной функции по осуществлению федерального государственного надзора за соблюдением участниками дорожного движения требований законодательства Российской Федерации в области безопасности дорожного движения». [*Prikaz MVD Rossii «Ob utverzhdenii Administrativnogo reglamenta ispolneniya Ministerstvom vnutrennih del Rossijskoj Federacii gosudarstvennoj funkicii po osushchestvleniyu federal'nogo gosudarstvennogo nadzora za soblyudeniem uchastnikami dorozhnogo dvizheniya trebovanij zakonodatel'stva Rossijskoj Federacii v oblasti bezopasnosti dorozhnogo dvizheniya». Order of the Ministry of Internal Affairs of Russia dated August 23, 2017 N 664 (as amended on December 21, 2017) «On the approval of the Administrative Rules for the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation to exercise the state function to carry out federal state supervision of compliance by road users with the requirements of the legislation of the Russian Federation in the field of road safety». (in Russian).*]
20. Приказ Минздрава России от 18.12.2015 №933н «О порядке проведения медицинского освидетельствования на состояние опьянения (алкогольного, наркотического или иного токсического)». [*Prikaz Minzdrava Rossii «O poryadke provedeniya medicinskogo osvidetel'stvovaniya na sostoyanie op'yaniya (alkogol'nogo, narkoticheskogo ili inogo toksicheskogo)». Order of the Ministry of Health of Russia dated 12/18/2015 N933n «On the procedure for conducting a medical examination for intoxication (alcoholic, narcotic or other toxic)». (in Russian)*]
21. Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях от 30.12.2001 №195-ФЗ (ред. от 17.06.2019) (с изм. и доп., вступ. в силу с 28.06.2019). [*Kodeks Rossijskoj Federacii ob administrativnyh pravonarusheniyah. The Code of the Russian Federation on Administrative Offenses of December 30, 2001 N195-FZ (as amended on June 17, 2019) (as amended and supplemented, entered into force on June 28, 2019). (in Russian)*]
22. Постановление Правительства РФ от 15.06.2007 №375 (ред. от 19.01.2019) «Об утверждении Правил освидетельствования лица, которое управляет транспортным средством, на состояние алкогольного опьянения и оформления его результатов, направления указанного лица на медицинское освидетельствование на состояние опьянения, медицинского освидетельствования этого лица на состояние опьянения и оформления его результатов и правил определения наличия наркотических средств или психотропных веществ в организме человека при проведении медицинского освидетельствования на состояние опьянения лица, которое управляет транспортным средством». [*Postanovlenie Pravitel'stva RF «Ob utverzhdenii Pravil osvidetel'stvovaniya lica, kotoroe upravlyayet transportnym sredstvom, na sostoyanie alkogol'nogo op'yaniya i oformleniya ego rezul'tatov, napravleniya ukazannogo lica na medicinskoe osvidetel'stvovanie na sostoyanie op'yaniya, medicinskogo osvidetel'stvovaniya etogo lica na sostoyanie op'yaniya i oformleniya ego rezul'tatov i pravil opredeleniya nalichiya narkoticheskikh sredstv ili psihotropnyh veshchestv v organizme cheloveka pri provedenii medicinskogo osvidetel'stvovaniya na sostoyanie op'yaniya lica, kotoroe upravlyayet transportnym sredstvom». Decree of the Government of the Russian Federation of June 15, 2007 N375 (as amended on January 19, 2019) «On the Approval of the Rules for the examination of a person who drives a vehicle for intoxication and the registration of its results, referral of a specified person for a medical examination for a state of intoxication, medical examination this person into a state of intoxication and registration of its results and the rules for determining the presence of narcotic drugs or psychotropic substances in the human body during a medical examination on the state of the person intoxicated, which controls the vehicle». (in Russian)*]
23. Постановление Правительства РФ от 23.01.2015 №37 «Об утверждении Правил направления на медицинское освидетельствование на состояние опьянения лиц, совершивших административные правонарушения». [*Postanovlenie Pravitel'stva RF «Ob utverzhdenii Pravil napravleniya na medicinskoe osvidetel'stvovanie na sostoyanie op'yaniya lic, sovershivshih administrativnye pravonarusheniya». Decree of the Government of the Russian Federation of January 23, 2015 N 37 «On approval of the Rules for referring to a medical examination for the state of intoxication of persons who have committed administrative offenses». (in Russian)*]
24. Федеральный закон от 29.12.2006 №255-ФЗ (ред. от 27.12.2018) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством». [*Federal'nyj zakon «Ob obyazatel'nom social'nom strahovanii na sluchaj vremennoj netrudosposobnosti i v svyazi s materinstvom». (in Russian)*]



- Federal Law dated December 29, 2006 N255-FZ (as amended on December 27, 2018) «On Compulsory Social Insurance in the Event of Temporary Disability and in Connection with Maternity». (in Russian)]
25. Еремина Е.Ю., Зверева С.И., Козлова Л.С. и др. Алкогольная болезнь печени. Современные возможности патогенетической медикаментозной терапии // Медицинский алфавит. – 2018. – Т1, №7. – С. 54-61. [Eremina E.YU., Zvereva S.I., Kozlova L.S. i dr. *Medicinskij alfavit*. Medical alphabet. – 2018. – Т1, N7. – P. 54-61. (in Russian)]
26. Клинико-психотерапевтические основы алкогольной зависимости. Методические рекомендации № 98/257 (утв. Минздравом РФ 27.01.1999). [*Kliniko-psihoterapevticheskie osnovy alkogol'noj zavisimosti. Metodicheskie rekomendacii*. Clinical and psychotherapeutic fundamentals of alcohol dependence. Guidelines N 98/257 (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on January 27, 1999). (in Russian)]
27. Bhattacharya B. Non-neoplastic disorders // *Gastrointestinal and liver pathology* / Eds. Ch. A. Iacobuzio, E. A. Montgomery. Philadelphia, 2005. – P. 66-69.
28. Lee E.L., Feldman M. Gastritis and other gastropaties // *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease* / Eds. M. Feldman, L.S. Friedman, M.H. Sleisenger. Philadelphia; London; N.Y.; St. Louis; Sydney; Toronto, 2002. – V.1. – P. 810-827.

### Информация об авторах

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

*Диденко Владислав Николаевич* – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mr.didenko@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

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

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

*Андреева Ольга Валентиновна* – заведующий патологоанатомическим отделением ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». E-mail: elena\_ivanishkina@mail.ru

*Волк Сергей Витальевич* – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena\_ivanishkina@mail.ru

*Нанкевич Игорь Николаевич* – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena\_ivanishkina@mail.ru

*Удовикова Ольга Ивановна*. – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: elena\_ivanishkina@mail.ru

УДК 616-001+616.7+617.3

14.01.15 Травматология и ортопедия

**РЕВЕРСИВНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА В СЛОЖНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯХ****© Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Карапетян Г.С., Арсеньев И.Г., Кесян О.Г., Шуйский А.А.***ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова», Россия, 127299, Москва, ул. Приорова, 10**Резюме*

**Цель.** Изучить особенности имплантации реверсивных эндопротезов плечевого сустава и оценить результативность лечения в сложных для эндопротезирования клинических случаях.

**Методика.** В период с 2017 по 2019 г. пролечено 156 пациентов со сложными клиническими случаями, которым производилось реверсивное эндопротезирование плечевого сустава.

**Результаты.** Результаты оценивали через 3, 6 и 12 мес. с момента операции. На рентгенограммах оценивалась стабильность компонентов, периимплантная резорбция костной ткани. Отличные результаты (<25 баллов по DASH) отмечены у 76 пациентов, хорошие результаты (26-50 баллов) – у 74 пациентов. У 6 пациентов результаты оценены, как удовлетворительные (51-75 баллов). Среди всех случаев наблюдения, у 2-х пациентов происходил вывих эндопротеза в результате падения с упором на оперированную верхнюю конечность, других осложнений не было. По окончании срока наблюдения не отмечалось нестабильности, миграции компонентов эндопротеза, резорбции костной ткани по данным рентгенограмм.

**Заключение.** Реверсивное эндопротезирование плечевого сустава, в отличие от гемизендопротезирования позволяет помочь пациентам при таких патологиях как: дефекты и остеоартроз суставной поверхности лопатки, массивные невосстановимые разрывы ротаторной манжеты, выраженная гипотрофия дельтовидной мышцы, что подтверждает актуальность и интерес к развитию методики. Тщательное предоперационное планирование и подготовка, применение специализированных имплантов, которые доступны на современном этапе развития травматологии и ортопедии, в большинстве случаев позволяет добиться положительных клинических результатов.

*Ключевые слова:* реверсивное эндопротезирование, ревизионное эндопротезирование, плечевой сустав, омартроз, асептический некроз, вывих эндопротеза

**REVERSE SHOULDER ARTHROPLASTY IN COMPLEX CLINICAL CASES****Kesyany G.A., Urazgil'deev R.Z., Karapetyan G.S., Arsen'ev I.G., Kesyany O.G., Shuyskiy A.A.***National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics of N.N. Priorov, 10, Priorova St., 127299, Moscow, Russia**Abstract.*

**Objective.** To study the features of implantation of reverse shoulder endoprotheses and to evaluate the effectiveness of treatment in complex clinical cases.

**Methods.** Between 2017 to 2019, 156 patients with complex clinical cases were treated, who underwent reverse shoulder arthroplasty.

**Results.** The results were evaluated after 3, 6 and 12 months after surgery. The stability of components and periimplant resorption of bone tissue were evaluated on radiographs. Excellent results (<25 points on DASH) were observed in 76 patients, good results (26-50 points) – in 74 patients. In 6 patients, the results were assessed as satisfactory (51-75 points). Among all cases of observation, in 2 patients there was a dislocation of the endoprosthesis as a result of a fall with an emphasis on the operated upper limb, there were no other complications. At the end of the observation period, there was no instability, migration of endoprosthesis components, bone resorption according to radiographs.

**Conclusion.** Reverse shoulder arthroplasty can help patients with the following pathologies: defects and osteoarthritis of the articular surface of the glenoid, massive irreparable tears of the rotator cuff, severe hypotrophy of the deltoid muscle, which confirms the relevance and interest in the development of the

technique. Careful preoperative planning and preparation, the use of specialized implants, which are available at the present stage of development of traumatology and orthopedics, in most cases allows to achieve positive clinical results.

*Keywords:* reverse arthroplasty, revision arthroplasty, shoulder joint, omarthrosis, aseptic necrosis, dislocation of the endoprosthesis

## **Введение**

Развитие истории эндопротезирования плечевого сустава начинается с 1893 г. с момента первого использования эндопротеза плечевого сустава французским хирургом Jules Emile Pean. В 1970 г. Charles Sumner Neer разработал концепцию реверсивного эндопротезирования, которая развивалась и на настоящем этапе развития травматологии и ортопедии мы имеем множество современных моделей реверсивных эндопротезов [8].

Одной из основных особенностей реверсивного эндопротеза является замена обеих суставных поверхностей плечевого сустава. В отличие от тотальных анатомических протезов, реверсивный тип эндопротеза имеет ряд преимуществ, таких как: высокая стабильность компонентов по отношению друг к другу, отсутствие субакромиального импинджмента, смещённый медиализированный центр ротации [8]. В плечевом суставе, как и в анатомичных протезах, суставная поверхность лопатки значительно меньше по площади, чем головки плечевой кости, стабильность которой поддерживается капсульно-связочным аппаратом и мышцами. В реверсивном эндопротезе стабильность пары трения поддерживается взаиморасположением гленосферы во впалой части полиэтиленового вкладыша плечевого компонента, и увеличивается соответственно увеличению диаметра компонентов, глубины чашки плечевого компонента и степени покрытия гленосферы вкладышем [1]. Смещение центра ротации обеспечивает дистализацию плеча, увеличение рычага верхней конечности и тонуса дельтовидной мышцы, натяжение капсульно-связочного аппарата, что благоприятно сказывается на функции плечевого сустава [1]. Также, дистализация плечевой кости увеличивает субакромиальное пространство, что позволяет избежать импинджмента мышц вращающей манжеты, увеличить амплитуду отведения плеча [8].

На сегодняшний день реверсивное эндопротезирование плечевого сустава с каждым годом всё более вытесняет гемипротезы. 80% протезов, применяемых в Европе – реверсивные эндопротезы. Исторически это может быть сопоставимо с развитием эндопротезирования тазобедренного сустава.

Цель исследования – изучить особенности имплантации реверсивных эндопротезов плечевого сустава и оценить результативность лечения в сложных для эндопротезирования клинических случаях.

## **Методика**

В некоторых клинических случаях установка эндопротеза может сопровождаться различными сложностями и требовать нестандартной хирургической техники. В отделении ортопедии взрослых ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» в период с 2017 по 2019 г. пролечено 156 пациентов, которым выполнялось реверсивное эндопротезирование в сложных клинических случаях. К сложным клиническим случаям следует отнести: нарушение функции, гипотрофия и атрофия дельтовидной мышцы; посттравматические дефекты и деформации, дисплазия суставного отростка лопатки; свежие и несросшиеся переломы, посттравматические деформации проксимального метаэпифиза плечевой кости, неперспективные для реконструкции; асептический некроз, посттравматические и пострезекционные дефекты проксимального метаэпифиза плечевой кости; массивные разрывы ротаторной манжеты, неперспективные для восстановления; артрозы плечевого сустава; ревизионное эндопротезирование.

## **Результаты исследования и их обсуждение**

Оценку клинических и рентгенологических результатов производили по шкале DASH через 3, 6 и 12 мес. с момента оперативного лечения. На рентгенограммах оценивалась стабильность компонентов, наличие периимплантной резорбции костной ткани. Отличные результаты (<25

баллов по DASH) отмечены у 76 пациентов, хорошие результаты (26-50 баллов) – у 74 пациентов. У 6 пациентов результаты оценены, как удовлетворительные (51-75 баллов).

Среди возможных осложнений отечественные и зарубежные авторы выделяют вывихи эндопротеза, нестабильность и миграцию компонентов, перипротезные переломы, гнойно-воспалительные процессы. Среди всех случаев наблюдения, у 2-х пациентов происходил вывих эндопротеза в результате падения с упором на оперированную верхнюю конечность. В одном случае производилось закрытое устранение вывиха эндопротеза. Во втором случае потребовалось повторное оперативное вмешательство в объёме открытого вправления вывиха, замены вкладыша эндопротеза для создания большего натяжения суставной капсулы. Пациенты прошли курс реабилитации, были удовлетворены функцией конечности. Других осложнений не было. По окончании срока наблюдения не отмечалось нестабильности, миграции компонентов эндопротеза, резорбции костной ткани по данным рентгенограмм.

Чёткое соблюдение оперативной техники согласно предоперационному планированию позволяет избежать многих осложнений. Бережное отношение к тканям, особенно к волокнам дельтовидной мышцы, их тупое разведение при хирургическом доступе, использование минимально расширенного рассечения мягких тканей, уменьшает хирургическую агрессию, риски ятрогенного повреждения п. axillaris и послеоперационной гипотрофии дельтовидной мышцы, гнойно-воспалительные осложнения [3, 6].

Нарушение функции, гипотрофия и атрофия дельтовидной мышцы. Этиология и патогенез нарушения функции дельтовидной мышцы могут носить различный характер. К травматическим факторам относят повреждения дельтовидной мышцы, повреждения и посттравматическую нейропатию плечевого сплетения, в особенности, при переломах и вывихах проксимального отдела плечевой кости. Причинами ятрогенных нарушений могут быть повреждения подмышечного нерва при чрездельтовидном хирургическом доступе к плечевому суставу, гипотрофии дельтовидной мышцы при доступах к плечевому суставу с отсепаровыванием дельтовидной мышцы от акромиального отростка лопатки и формированием мышечного лоскута. При артрозах, периартритах, которые сопровождаются стойким болевым синдромом, щажение поражённой конечности может стать причиной амитрофии от бездействия [8]. При повреждениях ротаторной манжеты, волокна которой своим сокращением стабилизируют головку плечевой кости относительно суставной впадины лопатки, благодаря чему создаётся точка вращения, возникает переходящая несостоятельность дельтовидной мышцы [1]. Проявляется это тем, что посредством тяги дельтовидной мышцы, головка плечевой кости фиксируется не на суставной поверхности, а происходит её миграция кверху под акромиальный отросток лопатки, где и образуется точка опоры [1]. Это сопровождается укорочением и частичной утратой тонуса дельтовидной мышцы. В отделении ортопедии взрослых методом реверсивного эндопротезирования нами пролечено 10 пациентов с нарушением функции дельтовидной мышцы различной этиологии (рис. 1). При стойкой денервации, различных видах мышечной дистрофии и других состояниях, которые сопровождаются тотальной атрофией мышц плечевого пояса, операция реверсивного эндопротезирования плечевого сустава бесперспективна в отношении функционального результата [8]. При имеющейся гипотрофии отдельных пучков дельтовидной мышцы, хирургический доступ к суставу должен быть максимально атравматичным и направлен на максимально возможное сохранение здоровой мышечной ткани. Так, при гипотрофии переднего пучка рекомендован дельтовидно-пекторальный доступ, при гипотрофии среднего пучка – чрездельтовидный доступ.



Рис. 1. Гипотрофия дельтовидной мышцы

Посттравматические дефекты и деформации, дисплазия суставного отростка лопатки. Зачастую, при деформации суставной поверхности лопатки в результате травмы или дисплазии, не предоставляется возможность установки метаглена по стандартной методике. Дефицит костной ткани и обеспечение стабильности гленоидального компонента восполнялся и компенсировался путём использования опорных костных аутотрансплантатов, специализированных гленоидальных компонентов с элементами для дополнительной фиксации (рис. 2) [2, 8]. При наличии обширного дефекта суставной поверхности лопатки производилась её обработка фрезой до костной ткани, площадь которой была достаточной для установки метаглена. Использовались костная аутопластика цилиндрическими трансплантатами при значительном уменьшении офсета, которое возникало при обработке суставного отростка лопатки фрезами. Данные методики компенсации дефектов лопатки использовались у 6 пациентов исследуемой группы. Некорректная установка, несоблюдение углов и положения компонентов, создание малого офсета сопровождается нарушением биомеханики эндопротеза и такими осложнениями, как вывих эндопротеза, нотчинг-синдром, нестабильность и миграция компонентов.



Рис. 2. Ревизионный гленоидальный компонент (Evolutis, Франция). Используется при дефектах, дисплазии суставного отростка лопатки и при ревизионном эндопротезировании. Усиленная фиксация благодаря возможности сгибания, адаптации верхней пластины и проведения через неё винтов в суставной отросток лопатки, наличию дополнительного выступа по нижней части компонента, нескольким размерам центрального штифта (фото с сайта [www.evolutisfrance.com](http://www.evolutisfrance.com))

Свежие и несросшиеся переломы, посттравматические деформации проксимального метаэпифиза плечевой кости, неперспективные для реконструкции. 37 пациентам исследуемой группы со свежими и несросшимися переломами проксимального отдела плечевой кости произведено реверсивное эндопротезирование. Показаниями для эндопротезирования плечевого сустава являются внутрисуставные оскольчатые переломы типа

11С3.1, 11С3.2, 11С3.3 по классификации АО/ОТА, малоперспективные для реконструкции [9]. В мировой практике при оскольчатых переломах проксимального отдела плечевой кости у пациентов старше 65 лет рекомендовано эндопротезирование плечевого сустава. Зачастую требуется проведение многоэтапного хирургического лечения у тех пациентов, у кого внутрисуставной оскольчатый перелом даже при анатомичной репозиции отломков и стабильном остеосинтезе осложнялся отсутствием консолидации и аваскулярным некрозом головки плечевой кости [5, 7]. Рекомендовано использование эндопротезирования реверсивного типа, даже при сохраненных сухожилиях ротаторной манжеты, так как оно позволяет приступить к ранней реабилитации и обеспечивает лучшие функциональные результаты по сравнению с травматологическими однополюсными эндопротезами. В случаях распространения линии перелома на метафизарную зону и диафиз плечевой кости, необходимо использование удлиненных ревизионных плечевых компонентов и серкляжной проволоки для стабильной фиксации и остеосинтеза отломков (рис. 3, 4).

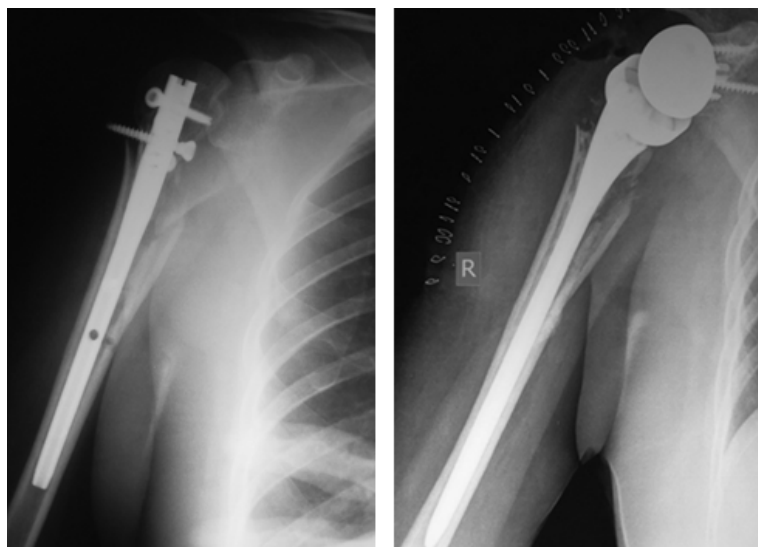


Рис. 3. Пациентка Б., 41 год. Несросшийся оскольчатый перелом проксимального метаэпифиза и верхней трети диафиза правой плечевой кости, состояние после остеосинтеза интрамедуллярным штифтом. Произведено реверсивное эндопротезирование плечевого сустава протезом с ревизионной ножкой



Рис. 4. Та же пациентка Б., 41 год. Функциональные результаты через 3 мес. с момента эндопротезирования

Асептический некроз, посттравматические и пострезекционные дефекты проксимального метаэпифиза плечевой кости. Реверсивное эндопротезирование позволяет улучшить функцию сустава и купировать болевой синдром у пациентов с асептическим некрозом головки плечевой кости, посттравматическими и пострезекционными дефектами проксимального отдела плечевой кости. Пострезекционные дефекты в практике травматолога-ортопеда встречаются вследствие удаления головки плечевой кости как метода лечения её оскольчатого перелома, хирургического лечения опухолей и опухолеподобных заболеваний, а также хирургического лечения гнойно-воспалительных заболеваний плечевого сустава. Всего под наблюдением с данными патологиями находилось 29 прооперированных пациентов (рис. 5, 6).

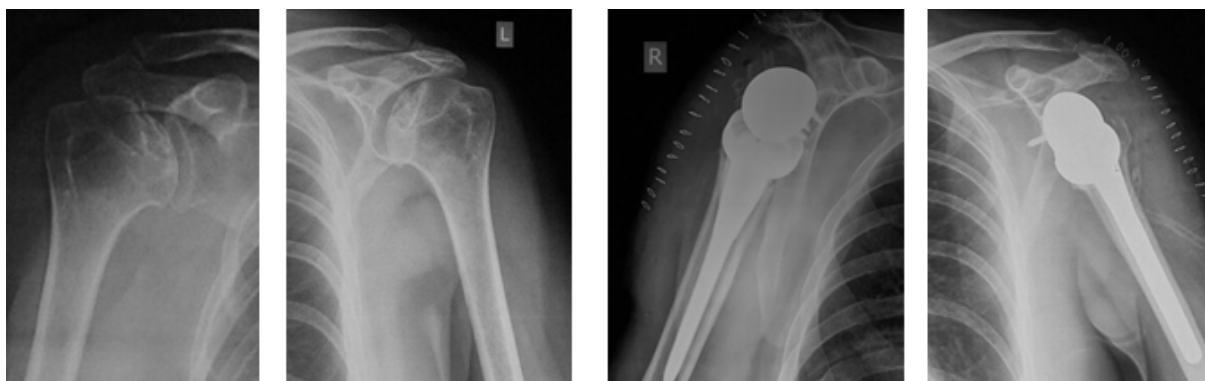


Рис. 5. Пациент М., 42 года. Асептический некроз головок плечевых костей. Рентгенограммы до и после оперативного лечения

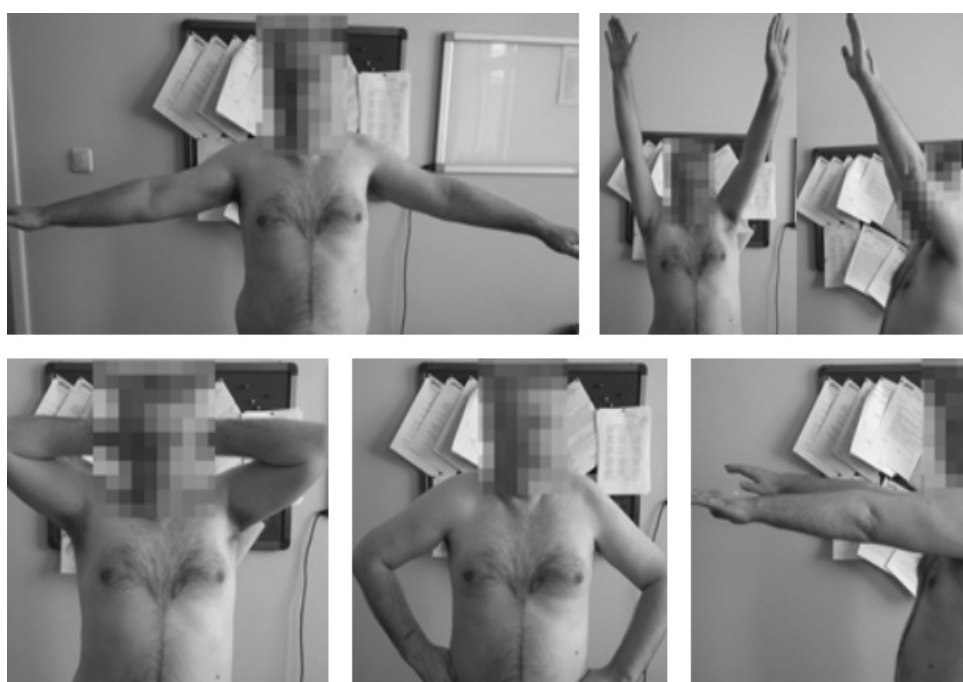


Рис. 6. Тот же пациент М., 42 года. Функциональный результат через 12 мес. с момента последней операции

Массивные разрывы ротаторной манжеты. Невозможными для реконструкции ввиду массивного разрыва, ретракции сухожилий и большого срока времени с момента травмы составляет около 6,2% разрывов ротаторной манжеты [10]. Реверсивный эндопротез, благодаря своей биомеханике, позволяет улучшить функцию сустава за счёт переноса центра ротации сустава и работы дельтовидной мышцы, что наблюдалось у всех прооперированных нами пациентов с данными травмами (4 человека) (рис. 7).

Омартроз. В отделении ортопедии взрослых собственными силами было прооперировано 43 пациентов с омартрозами различной этиологии (рис. 8, 9). По этиологии омартроз может быть идиопатическим, посттравматическим, следствием системных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, псориаз, подагра и др. Патологический процесс сопровождается истончением суставного хряща, склерозом субхондральной кости, кистозными изменениями головки плечевой кости, образованием костных разрастаний, синовитом [4]. Клиническими проявлениями данных изменений является болевой синдром и ограничение движений. Кроме того, патологическими проявлениями артроза плечевого сустава могут являться вышеперечисленные усложняющие лечение факторы, а именно: гипотрофия и нарушение функции дельтовидной мышцы, дефекты и деформации лопатки, посттравматические деформации плечевой кости, дегенеративные повреждения ротаторной манжеты.



Рис. 7. Последствия переломовывиха проксимального метаэпифиза плечевой кости, разрыва ротаторной манжеты: Посттравматическая деформация плечевой кости, артроз плечевого сустава, миграция головки плечевой кости кверху. Произведено эндопротезирование плечевого сустава



Рис. 8. Пациент Б., 55 лет. Левосторонний омартроз. Рентгенологическая картина и функция конечности до оперативного лечения

Ревизионное эндопротезирование. Необходимость ревизии эндопротеза и замены компонентов возникает при нестабильности и миграции эндопротеза, при прогрессировании дегенеративных изменений суставной поверхности лопатки после гемизендопротезирования и при перипротезных переломах. Причинами возникновения нестабильности компонентов эндопротеза являются некорректная техника установки и выбор самого импланта, нарушение пациентом предписанного ортопедического режима. Всего в отделении ортопедии взрослых выполнено 17 ревизий эндопротезов плечевого сустава (рис. 10). Большинство клинических случаев с извлечёнными на сроках до 2х лет по причине нестабильности эндопротезами, комплексно обследованы методом оценки рентгенограмм и компьютерных томограмм в динамике и в лаборатории испытаний новых материалов, медицинской техники и метрологии ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова». Рентгенологически выявлялись дефекты установки имплантов. По данным лабораторных исследований выявлялись дефекты и деструкция вкладыша и гленосферы.





Рис. 9. Тот же пациент Б., 55 лет. Рентгенологическая картина после операции и функция конечности через 12 мес. после оперативного лечения

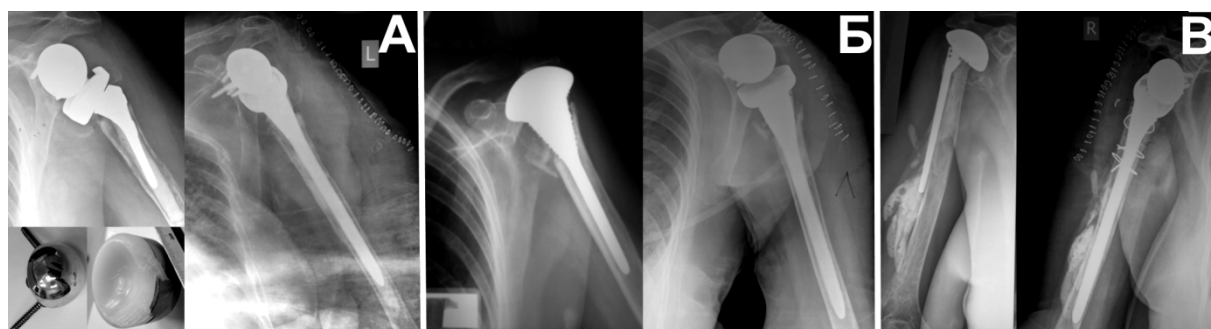


Рис. 10. Ревизионное эндопротезирование плечевого сустава. А – нестабильность ножки эндопротеза, разрушение полиэтиленового вкладыша; Б – краниальная миграция головки гемипротеза при отсутствии функции ротаторной манжеты; В – нестабильность, миграция ножки эндопротеза

Послеоперационное ведение пациентов. Всем пациентам после проведения операции показана ранняя реабилитация. Производилась съёмная иммобилизация ортезом типа Дезо с отводящим плечо на  $30^\circ$  валиком в подмышечной области до 6-8 нед. Уже в раннем послеоперационном периоде проводился комплекс лечебной физкультуры изометрического характера для мышц плеча, электростимуляция дельтовидной мышцы в отделении реабилитации ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова». В течении 6 нед. после операции пациентам выполнялись пассивные движения до уровня в горизонтали, в том числе проводилась механотерапия на аппаратах типа Артромот, Кинетек, Биодекс, Контрекс. С 8-й нед. назначался комплекс лечебной гимнастики, направленный на разработку активных движений. Комплекс физиопроцедур включал в себя также магнитотерапию, фонофорез гидрокортизона для уменьшения боли и отёка.

## Заключение

Реверсивное эндопротезирование плечевого сустава, в отличие от гемипротезирования позволяет помочь пациентам при таких патологиях как: дефекты и остеоартроз суставной поверхности лопатки, массивные невосстановимые разрывы ротаторной манжеты, выраженная

гипотрофия дельтовидной мышцы, что подтверждает актуальность и интерес к развитию методики. Учитывая периодически встречающуюся неординарность клинических случаев в хирургической практике, необходим индивидуальный подход к каждому пациенту. Тщательное предоперационное планирование и подготовка, применение специализированных имплантов, которые доступны на современном этапе развития травматологии и ортопедии, в большинстве случаев позволяет добиться положительных клинических результатов. Анализ развития эндопротезирования плечевого сустава ведёт к понятию обоснованной тенденции к вытеснению анатомичных протезов протезами реверсивного типа.

## Литература (references)

1. Аскерко Э.А. Лечение застарелых обширных повреждений ротаторной манжеты плеча // Вестник ВГМУ. – 2006. – Т.5, №1. – С. 1-9. [Askerko Je.A. *Vestnik VGMU*. Bulletin of VGMU. – 2006. – V.5, N1. – P. 1-9. (in Russian)]
2. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З. и др. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. - №4. – С. 327 – 332. [Berchenko G.N., Kesjan G.A., Urazgil'deev R.Z. i dr. *Bjulleten' VSNC SO RAMN*. Acta Biomedica Scientifica. – 2006. – N4. – P.327-332. (in Russian)]
3. Карапетян Г.С. Методы коррекции оперативной агрессии в комплексном лечении ортопедической патологии: Дис. ... канд. мед. наук. – М, 2009 г. – 90 с. [Karapetyan G.S. *Metody korrekcii operativnoj agressii v kompleksnom lechenii ortopedicheskoj patologii*. (kand. dis). Karapetyan G.S. Methods of correction of operative aggression in complex treatment of orthopedic pathology (Candidate thesis) – Moscow, 2009. – 90 p. (in Russian)]
4. Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Родионова С.С. и др. Препарат «Целебрекс» в комплексном лечении остеоартроза крупных суставов и переломов мыщелка большеберцовой кости // Врач. – 2005. – №5. – С. 80-82. [Kesjan G.A., Urazgil'deev R.Z., Rodionova S.S. i dr. *Vrach*. Doctor. – 2005. – N5. – P. 80-82. (in Russian)]
5. Миронов С.П., Еськин Н.А., Крупаткин А.И. и др. Патофизиологические аспекты микрогемодиализации мягких тканей в проекции ложных суставов длинных костей // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2012. – №4. – С. 22-26. [Mironov S.P., Es'kin N.A., Krupatkin A.I. i dr. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. Bulletin of traumatology and orthopedics. N. N. Priorov. – 2012. – N4. – P. 22-26. (in Russian)]
6. Миронов С.П., Кесян Г.А., Кондратьева И.Е. и др. Использование аутологичных стволовых клеток для профилактики гнойно-воспалительных осложнений при оперативных вмешательствах с высокой хирургической агрессией у травматолого-ортопедических больных // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2011. – № 2. – С. 20-25. [Mironov S.P., Kesjan G.A., Kondrat'eva I.E. i dr. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*. Bulletin of traumatology and orthopedics. N. N. Priorov. – 2011. – N2. – P. 20-25. (in Russian)]
7. Уразгильдеев, Р.З., Кесян, Г.А., Берченко, Г.П. и др. Патогенетическое обоснование комплексного лечения ложных суставов длинных костей конечностей // КМКВ (Кремлёвская медицина. Клинический вестник). – 2015. – №4. – С. 71-77. [Urazgil'deev, R.Z., Kesjan, G.A., Berchenko, G.P. i dr. *KMKV (Kremljovskaja medicina. Klinicheskij vestnik)*. Kremlin medicine. Clinical Bulletin. – 2015. – N4. – P. 71-77. (in Russian)]
8. Frankle M., Marberry S., Pupello D. Reverse shoulder arthroplasty. – Cham-Switzerland, 2016. – 486 p.
9. Kellam J.F., Meinberg E.G., Agel J., Karam M.D., Roberts C.S. Fracture and dislocation compendium – 2018 // Journal of Orthopaedic Trauma. – 2018. – N1. – P. 1-170.
10. Omid R., Stone M.A., Lin C.C. et al. Biomechanical analysis of anterior capsule reconstruction and latissimus dorsi transfer for irreparable subscapularis tears // Journal of Shoulder and Elbow Surgery. – 2019. – P. 1-7.

## Информация об авторах

Кесян Гурген Абаенович – доктор медицинских наук, профессор, врач травматолог-ортопед, заведующий отделением ортопедии взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России. E-mail: kesyan.gurgen@yandex.ru

*Уразгильдеев Рашид Загидуллович* – доктор медицинских наук, врач травматолог-ортопед, ведущий научный сотрудник отделения ортопедии взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России. E-mail: rashid-uraz@rambler.ru

*Карпетян Григорий Сергеевич* – кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед отделения ортопедии взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России. E-mail: dr.karpetian@mail.ru

*Арсеньев Игорь Геннадьевич* – кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России. E-mail: igo23602098@yandex.ru

*Кесян Овсеп Гургенович* – кандидат медицинских наук, врач травматолог-ортопед, старший научный сотрудник отделения ортопедии взрослых ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова». E-mail: offsep@yandex.ru

*Шуйский Артём Анатольевич* – врач травматолог-ортопед, аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России. E-mail: shuj-artuom@mail.ru

УДК 617.586:004

14.01.15 Травматология и ортопедия

**ПРОГРАММНАЯ ОБРАБОТКА И ВИЗУАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ САМОАНКЕТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ СТОП**© Голубев Г.Ш.<sup>1</sup>, Хади Р.А.<sup>2</sup>, Бахаа Айяд И.А.<sup>1</sup>, Евсеев О.А.<sup>3</sup><sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Россия, Ростов-на-Дону, 344022, пер. Нахичеванский, 29<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт «Специализированные вычислительные устройства защиты и автоматика», Россия, Ростов-на-Дону, 344002, пер. Газетный, 51<sup>3</sup>Ростовский городской Центр травматологии и ортопедии, Россия, Ростов-на-Дону, 344010, Ворошиловский просп., 105/11*Резюме*

**Цель.** Цель исследования заключалась в создании инструмента, использующего валидизированные шкалы AOFAS, FAOS и рекомендованные их авторами расчётные алгоритмы для объективного контроля результатов лечения патологии стоп.

**Методика.** Сравнение информативности, дискриминационных свойств и удобства использования шкал AOFAS-HS и FAOS осуществлено в ретроспективном обсервационном аналитическом исследовании. Для обеспечения исследования разработан программный продукт, расширяющий функциональность табличного процессора Excel. Функция приложения – обработка анкетных данных в соответствии с алгоритмами, рекомендованными авторами шкал. Данные анкет, полученных от пациентов, сохранены и обработаны с использованием непараметрических статистических методов.

**Результаты.** Приложение протестировано в массиве данных, полученных из анкет пациентов, перенёвших оперативные вмешательства по поводу переломов пяточных костей. Из 68 разосланных получены 43 анкеты. Две анкеты признаны испорченными. Средняя длительность периода с момента выписки до момента анкетирования составила 16 мес. Подтверждена работоспособность приложения. Сформирована база данных оценок результатов лечения (AOFAS-HS – 25 параметров, FAOS – 42 параметра).

**Заключение.** Подтверждено, что обе шкалы обладают хорошей дискриминирующей способностью для «плохих» и «хороших» результатов. Интервал значений AOFAS, классифицированных как «удовлетворительные», более широк, чем для шкалы FAOS. Разработанное приложение высвобождает врача от рутинной работы по подсчёту результатов анкетирования. Приложение формирует базу данных, которая пригодна для импорта в среды статистической обработки.

**Ключевые слова:** переломы пяточной кости, подтаранный артроз, боли в стопе, калькуляторы шкал, AOFAS-HS, FAOS, самоанкетирование

**SOFTWARE PROCESSING AND VISUALIZATION OF THE RESULTS OF SELF-EXAMINATION OF PATIENTS WITH FOOT PATHOLOGY**Golubev G.S.<sup>1</sup>, Hadi R.A.<sup>2</sup>, Bahaa Ayyad Y.A.<sup>1</sup>, Evseev O.A.<sup>3</sup><sup>1</sup>Rostov State Medical University, 29, Nakhichevansky Per., 3440222, Rostov-on-Don, Russia<sup>2</sup>Research Institute "Specialized computing protection devices and automation", 51, Per. Gazetny, 3440222, Rostov-on-Don, Russia<sup>3</sup>Rostov city center of traumatology and orthopedics, 105/11, Voroshilov Ave., 344010, Rostov-on-Don, Russia*Abstract*

**Objective** The aim of this study was to enable objective control of feet pathology treatment results. The validated self-estimation scales were used to achieve this aim.

**Methods** A retrospective observational design was used to compare AOFAS-HS and FAOS self-estimation scales. To simplify all stages of the work with these scales, VBA-application for the Excel table processor was developed. This application manages data according to algorithms recommended by the scales authors. Patients' data were stored and processed by non-parametric statistical methods.

**Results.** The application tested a sample of data collected from the forms which were sent to patients who undergone calcaneal fractures. 68 forms were sent and 43 returned. Two of 43 were damaged. The average follow-up period between the fracture and questioning was 16 months. The application was validated. A database of treatment results assessment was created (AOFAS-HS – 25 fields, FAOS – 42 parameters).

**Conclusion.** Both AOFAS-HS and FAOS have equal discrimination capabilities of “good” and “bad” results, but the “moderate” interval for AOFAS-HS is more extensive than for FOAS. The application simplifies routine work for specialized questionnaires analysis.

*Keywords:* calcaneal fractures, subtalar arthrosis, heel pain, calculators of clinical scales, self-tests

## Введение

Количественная оценка пациентами болевых ощущений и функциональных расстройств, связанных с патологией стоп, а также динамика изменений этих показателей после проведённого консервативного или оперативного лечения представляют значительный интерес. Ввиду возрастающей тенденции к внедрению технологий, сокращающих временные затраты специалистов на оценку результатов работы, привлекательным является использование вопросников, заполняемых пациентами без участия врача - patient-reported outcome measures scales (PROMs) [6, 12].

American Orthopedic Foot and Ankle Society scale – AOFAS [8] – первая шкала, получившая широкое распространение для функциональной оценки стоп. Однако в оригинальной версии AOFAS предусматривает ряд клинических измерений, что не позволяет считать её полностью удовлетворяющей требованиям PROMs. Модификация шкалы для оценки состояния заднего отдела стопы AOFAS-AHS [3], тем не менее, вполне соответствует характеристикам шкал самооценки и преобладает по частоте использования исследователями [7].

Альтернативным опросником для самооценки функционального состояния стоп и голеностопных суставов, выраженности болевых ощущений является Foot and Ankle Outcome Score – FAOS. Шкала включает в себя 42 вопроса, предусматривающих пять вариантов ответов. Вопросы представлены блоками, объединяющими характеристики боли, скованности движений, отёчности, ежедневной деятельности, спортивной активности и качества жизни [14, 18]. Интерпретация результатов оценки по вышеописанным шкалам требует достаточно сложных – для специалистов-ортопедов и реабилитологов – расчётов, требующих усреднения, нормализации полученных данных и их сравнения с популяционными средними. На основании расчётных данных может проводиться клиническая интерпретация результатов в привычных врачу терминах: «замечательные», «хорошие», «приемлемые», «плохие» [2].

Цель исследования заключалась в создании инструмента для объективного контроля результатов лечения патологии стоп, использующего валидизированные шкалы AOFAS, FAOS и рекомендованные их авторами расчётные алгоритмы. Исследовательский инструмент необходим для освобождения травматологов-ортопедов и реабилитологов от рутинных действий по накоплению, сохранению, интерпретации и визуализации данных, получаемых в результате анкетирования пациентов. В задачи исследования входило также сравнение шкал по клинической информативности и удобству заполнения.

## Методика

С целью валидизации разработанного приложения, сравнения результатов оценки функции стопы и выраженности боли, полученных по шкалам AOFAS и FAOS было проведено анкетирование пациентов с посттравматическим плоскостопием в результате переломов пяточной кости. На проведение исследования было получено разрешение Этического комитета ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол №8 от 26.12.2016).

Из базы данных Ростовского городского центра травматологии и ортопедии за период 2015-2016 гг. по SQL-запросу «Select \* from DB where IDC='S92.0' AND City='Ростов-на-Дону' AND IDC='S92.0' AND PCode<>» был извлечён список из 121 пациента, лечившихся по поводу переломов пяточной кости с повреждением подтаранного сустава (код МКБ-10 S92.0). При 95% уровне значимости, 8% пределе погрешности и доступном бюджете исследования был рассчитан

объём выборки [15], достаточная величина которой оказалась равной 68 наблюдениям. Расчётное количество пациентов, лечившихся способом малоинвазивного остеосинтеза переломов пяточной кости винтами, было случайным образом отобрано из полученного списка. Пациентам рассылались письма с анкетами AOFAS, FAOS, инструкциями по заполнению и конвертом с обратным адресом. В письме-инструкции содержались также просьбы указать рост, вес, размер обуви, время, затраченное на заполнение форм, и – при желании – оценку восприятия содержимого анкет и сложности выбора вариантов ответов.

Базой для создания приложения был выбран табличный процессор Microsoft® Excel® для Office 365 MSO (16.0.11029.20045), 32-разрядная версия – привычный для большинства специалистов. Функциональность приложения обеспечивают макросы, написанные на языке Visual Basic for Applications (VBA version 7.01). Графическое представление структуры приложения осуществлено в демонстрационной версии программы Visustin v8.05 Demo, Copyright 2003-2018 Aivosto Oy.

Статистический анализ полученных результатов осуществлялся в среде RStudio (Version 1.1.383 – © 2009-2017 RStudio, Inc.) с использованием пакетов tidyverse, ggplot2, используемых на основе лицензии GNU Lesser General Public License Version 2.1. Протокол статистической обработки включал в себя оценку подчинённости признаков закону нормального распределения, расчёт средних величин, стандартных отклонений и ошибок. Различия при сравнении сходных признаков, например, выраженность боли, характеристики ежедневной активности признавались значимыми при уровне  $p=0,05$ .

## Результаты исследования

Пациентам были разосланы бумажные формы анкет AOFAS-HS и FAOS. Ответили и вернули заполненные оценочные формы 43 из 68 пациентов. Ответы двух пациентов были признаны испорченными из-за множественных взаимоисключающих ответов. Средняя длительность периода с момента проведения операции до момента оценки функциональных исходов лечения составила 16 мес (min = 12, max=20 мес.). Демографические сведения о пациентах приведены ниже (табл. 1).

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов, осуществивших самооценку результатов лечения по анкетам AOFAS-HS и FAOS

Пол	Количество наблюдений	Минимальный возраст, лет	Максимальный возраст, лет	Средний возраст $\pm$ SD, лет	Средний индекс массы тела $\pm$ SD
Ж	10	32	64	50,1 $\pm$ 12,0	29,4 $\pm$ 4,38
М	31	25	64	42,0 $\pm$ 12,1	28,9 $\pm$ 3,14

Созданный исследовательский и клинический инструмент «AOFAS-FAOS v.1-2017» включает в себя: бумажные формы, представляющие собой переведённые на русский язык шкалы AOFAS и FAOS, конвертированные в привычную пациентам и исследователям табличную форму. Формы рассылаются пациентам с сопроводительным письмом-инструкцией; рабочую книгу Excel с VBA – приложением, реализующим необходимый функционал.

Рабочая книга имеет следующие страницы: AOFAs, FAOS – интерактивные версии шкал, позволяющие отмечать выбранные ответы и осуществлять их обработку; Database – результаты тестирования с индексированием по идентификаторам пациентов и датам проведения самообследования; Descriptor – демографические и клинические сведения о пациенте, идентифицируемые по номеру карты стационарного больного, не содержащие в открытом виде персональных данных; Dashboard – страница визуализации результатов оценок AOFAS-AHS и FAOS.

Интерфейс пользователя приложения представлен управляющими кнопками (рис. 1А) и формой ввода сведений о пациенте (рис. 1Б). Единожды введённые персональные данные не сохраняются, при выходе из формы генерируется уникальный код пациента, в дальнейшем используемый для идентификации результатов оценок.

Сценарий работы приложения состоит из последовательности действий, приведённых на диаграмме (рис. 2).

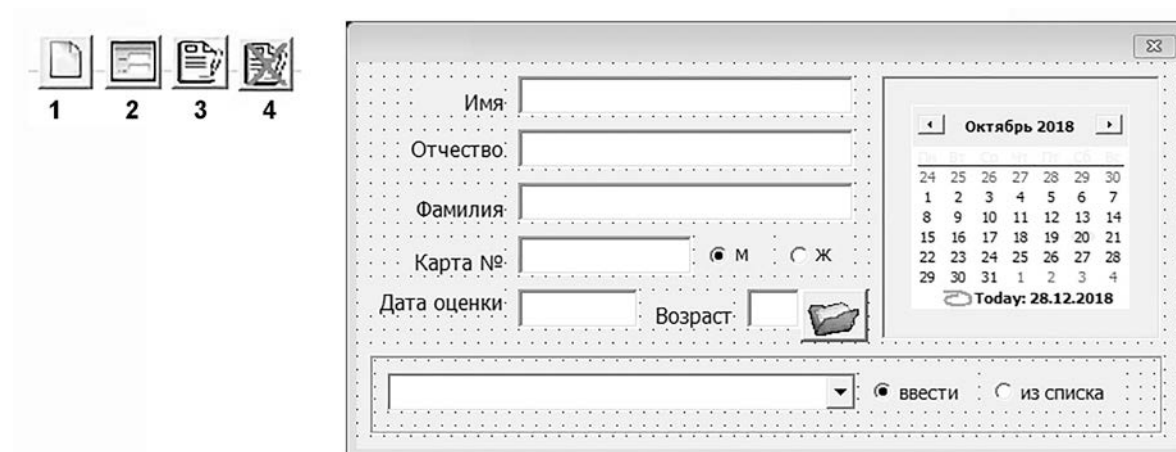


Рис. 1. Взаимодействие врача с программой осуществляется через органы управления: кнопки и форму ввода данных о пациенте. Назначение кнопок: 1 – очистка текущей активной формы (AOFAS или FAOS), 2 – заполнение формы описания пациента; 3 – запись данных в базу; 4 – очистка базы данных – только для авторизованного администратора

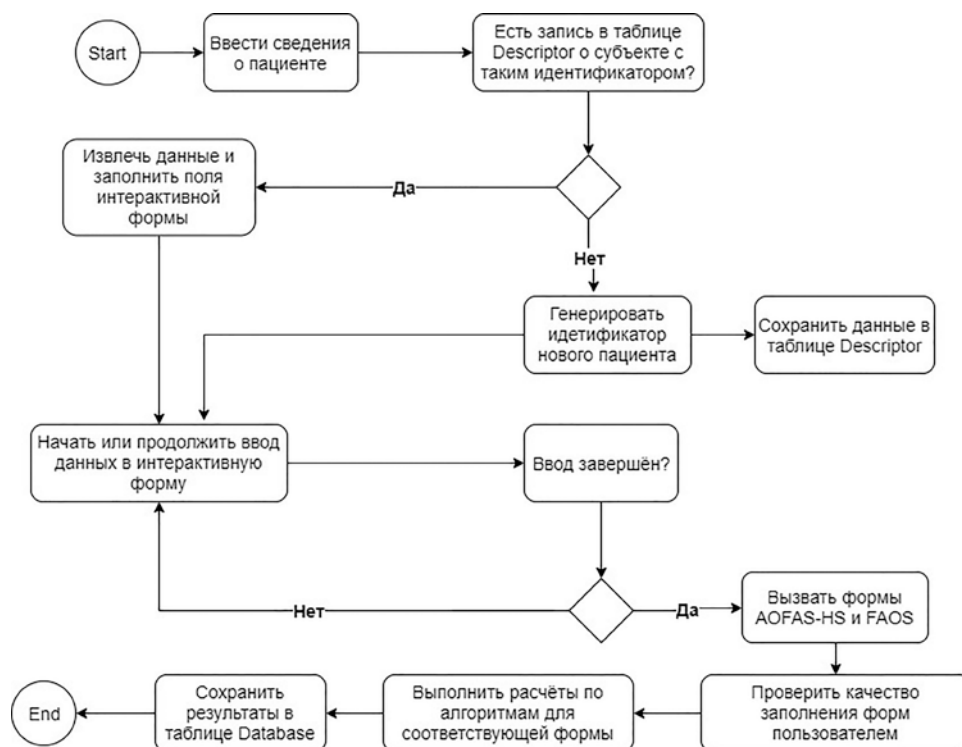


Рис. 2. Взаимодействие пользователя с приложением осуществляется через интерактивную форму, которая вызывает функции проверки наличия записи о пациенте и инициирует её создание или заполнение. Для идентифицированного пациента вызываются формы AOFAS-HS и FAOS с последующей их обработкой функциями расчётов и графической интерпретации

Программная реализация приложения включает в себя классы и функции, осуществляющие контроль ввода данных пользователем, расчёт показателей AOFAS, FAOS и их итоговую вербальную и графическую интерпретацию. В случае получения результатов самотестирования в бумажной форме ввод данных в таблицы AOFAS, FAOS производится вручную или с использованием программных средств для распознавания и конвертации сканированных

изображений в формат Excel, например, ABBYY FlexiCapture [1].

В приложении реализованы следующие действия: ввод данных о новом пациенте или выбор существующего по уникальному коду из таблицы Descriptor; выбор варианта опросника и его заполнение; обработка ответов и сохранение их в зависимости от текущего активного опросника в таблицу Database; графическое отображение профиля ответа средствами sparkline Excel; сравнительный графический анализ результатов по обоим шкалам, доступный на странице Dashboard

На диаграммах ниже представлены примеры алгоритмов, используемых в приложении. Так, обработка выбора ячейки с нужным вариантом ответа осуществляется двойным щелчком левой кнопки мыши по ней (рис. 3). Цвет выбранной ячейки меняется на жёлтый. Отмена выбора также происходит при двойном щелчке по ранее отмеченной ячейке, что удаляет жёлтое окрашивание и позволяет осуществить новый выбор. Расчёт показателей проводится циклически после каждого нового

Авторы шкал AOFAS-HS и FAOS обращают особое внимание на необходимость использования специальных алгоритмов обработки полученных данных, предусматривающих суммирование баллов ответов по функциональным группам, нормализацию показателей и сравнение их с популяционными средними. Такая возможность в приложении обеспечивается специальными функциями.

Полученные из анкет данные сохраняются в переменных, описывающих состояние пациента на момент проведения самоанкетирования Date. Значения переменных, полученных при обработке поступивших анкет, доступны по адресу <https://yadi.sk/i/Z4Vqyil-POVfyw>. Ниже (табл. 2) приведено описание структуры таблицы Database для полей, описывающих результаты AOFAS.

Таблица 2. Типы и описание полей таблицы Database для сохранения результатов обработки анкеты AOFAS-HS

Наименование переменной	Тип переменной	Описание переменной
ID	Long	Идентификатор пациента
Date	Date	Дата проведения анкетирования
q_1...q_25	Byte	Баллы ответов
FASCore	Double	Суммарный балл AOFAS
CoMean	Double	Среднее значение AOFAS
CoStdMean	Double	Стандартизированное среднее значение AOFAS
CoreNorm	Double	Нормализованное значение AOFAS
ShoeScore	Double	Суммарный балл AOFAS пользования обувью
ShMean	Double	Среднее значение показателя пользования обувью
ShoeStdMean	Double	Стандартизированное среднее значение пользования обувью
ShoeNorm	Double	Нормализованное значение AOFAS пользования обувью

Визуализация результатов оценок боли и функционального состояния поддерживается свойствами и методами класса visualize, принимающего измеренные значения из диапазонов итоговых данных AOFAS и FAOS. Класс отражает столбчатые диаграммы (рис. 3) встроенными средствами Excel.

Для шкалы AOFAS диаграмма (рис. 3) отражает базовое значение оценки (1), базовый усреднённый балл оценок (2), средний стандартизированный балл (3), нормализованную величину баллов (4), Средний балл комфортности ношения обуви (5), нормализованный балл комфортности ношения обуви (6). Для шкалы FAOS графически интерпретируются выраженность боли (7), оценки симптомов (8), ежедневной активности (9), спортивной активности (10), качество жизни (11) и усреднённый балл FAOS (12). Вербальная оценка результата генерируется в зависимости от суммы баллов по соответствующей шкале.

Разработанный «Калькулятор для оценки функциональных результатов лечения патологии стоп «AOFAS-FAOS эксперт» внесён в Единый реестр российских программ для электронных вычислительных машин и баз данных (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019618780 от 04.07.2019).

Распределение результатов анкетирования обучающей группы в соответствии с рекомендованными авторами шкал интервалам оценок приведено ниже (табл. 3).



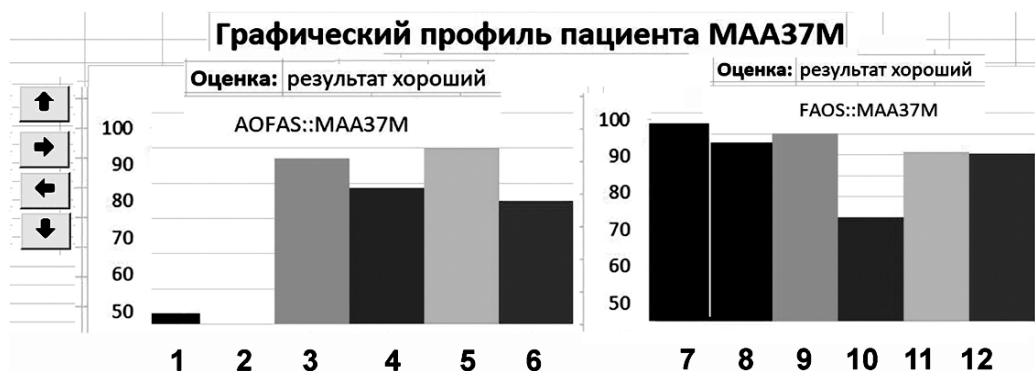


Рис. 3. Визуальный профиль оценок AOFAS и FAOS строится при выборе записи о пациенте. Перемещение по записям осуществляется управляющими кнопками (слева). В заголовке диаграммы указывается код пациента

Таблица 3. Распределение оценок исходов лечения пациентов ретроспективной группы с подтаранным артрозом в зависимости от использованной шкалы

Шкала	Плохо, n	Удовлетв. n	Хорошо, n	Средне время, мин	Шкала удобнее, n
AOFAS	9	25	7	9,0*	27**
FAOS	9	20	12	11,0*	6**

Примечание: \* – средние затраты времени на заполнение шкал отличаются статистически значимо при  $p=0,05$  (Welch Two Sample t-test:  $t = -2,9259$ ,  $df = 13,756$ ,  $p\text{-value} = 0,01123$ ). \*\* – 8 пациентов не дали ответа на вопрос о сравнении удобства заполнения шкал

Диаграммы размахов средних величин балльных оценок AOFAS (стандартизированный средний балл) и FAOS (трансформированный нормализованный балл) приведены на рисунке (рис. 5).

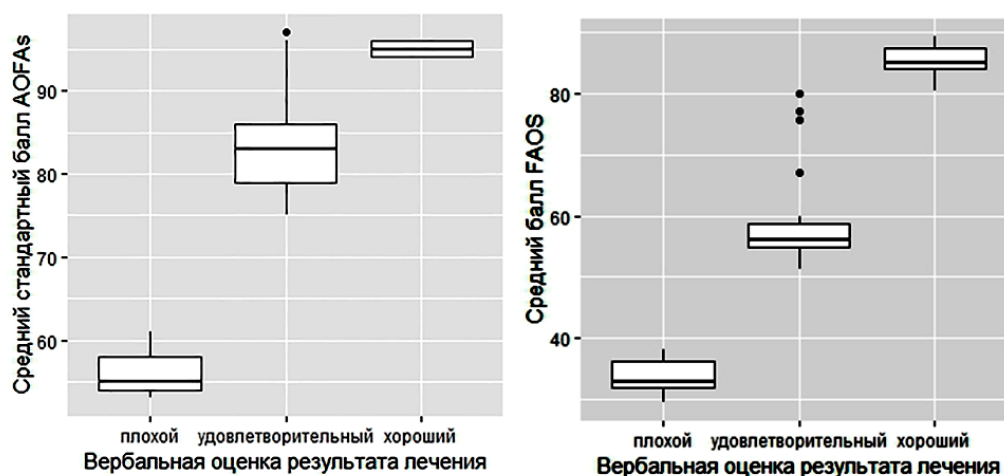


Рис. 4. Величины оценок AOFAS (стандартизированный средний балл) и FAOS (трансформированный нормализованный балл) демонстрируют значимые различия медиан оценок для подгрупп с плохими и хорошими результатами вне зависимости от использованной шкалы

Анализ диаграмм показывает, что обе шкалы обладают хорошей дискриминирующей способностью для «плохих» и «хороших» результатов. В группе «удовлетворительных» результатов интервал значений оценок достаточно широк, имеются выскакивающие варианты, для которых интерпретация может быть затруднена. Кроме того, интервал значений AOFAS, классифицированных как «удовлетворительные», более широк, чем для шкалы FAOS.

## Обсуждение результатов исследования

Количественное представление результатов проведённого лечения как по влиянию на функцию оперированного органа, так и по воздействию на качество жизни субъекта является сложной и противоречивой задачей. Применяемые шкалы применимы в специфическом культурном контексте, предусматривают определенный уровень образованности интервьюируемого и нуждаются в обработке с целью интерпретации полученных результатов [13, 19].

Шкала AOFAS Ankle-Hindfoot Score, комбинирующая субъективные оценки боли и функциональных расстройств, является наиболее широко используемой в научных исследованиях, хотя имеются публикации о её недостаточной валидности и воспроизводимости [9, 16]. Ряд исследователей считают, что эта шкала не лишена зависимости от мнения врача, поскольку в оригинальной версии в неё включены показатели, требующие измерений углов деформации и амплитуды движений в суставах стопы [12]. Однако, пересмотр AOFAS, датируемый августом 2005 г. [5], содержит только вопросы, ответы на которые не требуют участия специалиста. Шкала FAOS валидизирована и доступна на нескольких языках [4, 11, 19]. Она обладает хорошей воспроизводимостью, коррелирует с версиями шкалы SF-36, имеет хорошие психометрические характеристики [4, 10, 19].

Использование обеих шкал затруднено отсутствием русскоязычных калькуляторов и интерпретирующих программ, поскольку расчёт результатов анкетирования не является просто задачей суммирования, но требует анализа количества и качества ответов, вычисления средних величин по группам и нормализации результатов. Кроме того, средние величины по группам показателей могут или должны быть представлены графически - так называемые профили FAOS и AOFAS [17]. В процессе работы детализирован протокол анализа данных, получаемых путём самоанкетирования пациентами. Для этого создано приложение, предназначенное для оценки функции и болевых ощущений у пациентов с патологией стоп. Приложение базируется на использовании анкет AOFAS-HFs и FAOS, учитывает особенности подсчёта баллов и их нормализации, рекомендованные авторами шкал и коллективов, проводивших их валидизацию.

В задачу исследования не входило сравнение дискриминационных возможностей шкал. Следует, однако, отметить, что обе шкалы обеспечивают очень точное разделение групп пациентов по «хорошим» и «плохим» результатам лечения. Дискриминационные возможности шкал в отношении «удовлетворительных» и «хороших» оценок отличаются. Для шкалы AOFAS-HFs интервалы значений переменных, по которым результат классифицируется как «удовлетворительный», весьма широк, что затрудняет дискриминацию «хороших» и «удовлетворительных» результатов. Этот «эффект потолка» для шкалы AOFAS отмечался в ряде исследований [3, 11, 19]. Разработанное приложение предоставляет врачу возможность получить визуальную интерпретацию оценок функции стоп и болевых ощущений пациентов без расчётов и построений. Данные, представленные в табличной форме, доступны для импорта в любые статистические приложения, а также могут обрабатываться средствами Excel для достижения любых исследовательских целей.

## Выводы

1. Шкалы AOFAS-HFs и FAOS применимы для самоанкетирования пациентами в исследованиях, оценивающих результаты лечения патологии стоп.
2. Возможности шкал по распределению результатов на градации в терминах «плохой», «удовлетворительный» и «хороший» результат сравнимы, однако шкала AOFAS-HFs пациентами названа как более удобная.
3. Визуализация результатов оценок и их вербальная интерпретация основаны на алгоритмах, рекомендованных разработчиками шкал. Проведение расчётов программными средствами освобождает врача от временных затрат на обработку данных.

## Литература (references)

1. ABBYY FlexiCapture. Available from: <https://www.abbyy.com/ru-ru/flexicapture>
2. Ceccarelli F., Calderazzi F., Pedrazzi G. Is There a Relation between AOFAS Ankle-Hindfoot Score and SF-36 in Evaluation of Achilles Ruptures Treated by Percutaneous Technique? // Journal of Foot and Ankle Surgery. – 2014. – V.53(1). – P. 16-21.

3. De Boer A.S., Tjioe R.J.C., Van Der Sijde F. et al. The American Orthopaedic Foot and Ankle Society Ankle-Hindfoot Scale; Translation and validation of the Dutch language version for ankle fractures // *BMJ Open*. – 2017. – V.7(2). – P. 1-8.
4. Eechaute C., Vaes P., Van Aerschot L. et al. The clinimetric qualities of patient-assessed instruments for measuring chronic ankle instability: A systematic review // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2007. – N6(2007). [https:// doi:10.1186/1471-2474-8-6](https://doi.org/10.1186/1471-2474-8-6)
5. Foot and ankle. Available from: [https://www.aaos.org/research/outcomes/Foot\\_ankle.pdf](https://www.aaos.org/research/outcomes/Foot_ankle.pdf)
6. Golightly Y.M., Devellis R.F., Nelson A.E. et al. Psychometric properties of the foot and ankle outcome score in a community-based study of adults with and without osteoarthritis // *Arthritis Care & Research*. – 2014. – V.66(3). – P. 39-403.
7. Kenneth J. Hunt, Daniel H. Use of Patient-Reported Outcome Measures in Foot and Ankle Research // *The Journal of Bone and Joint Surgery*. – 2013. – V.95(e118). – P. 1-9.
8. Kitaoka H.B., Alexander I.J., Adelaar R.S. et al. Clinical Rating Systems for the Ankle-Hindfoot, Midfoot, Hallux, and Lesser Toes // *Foot & Ankle International*. 1994. – V. 15(7). – P. 349-353.
9. Lau J.T.C., Mahomed N.M., Schon L.C. Results of an Internet Survey Determining the Most Frequently Used Ankle Scores by AOFAS Members // *Foot & Ankle International*. 2005. – V. 26(6). – P. 479-825.
10. Ling S.K.K., Chan V., Ho K. et al. Reliability and validity analysis of the open-source Chinese Foot and Ankle Outcome Score (FAOS) // *Foot*. – 2018. – V.35 – P. 48-51.
11. Mani S.B., Do H., Vulcano E. et al. Evaluation of the foot and ankle outcome score in patients with osteoarthritis of the ankle // *The Journal of Bone and Joint Surgery*. – 2015. – V. 97-B(5). – P. 662-667.
12. Nilsson A.K., Cöster M.E., Bremander A. et al. Patient-reported outcome after hallux valgus surgery – a two year follow up // *Foot and Ankle Surgery*. – 2018. – P. 4-7.
13. Reynaldo C. R., Danilo M., Jorge M. M. et al. Translation, Cultural Adaptation and Validation of the “American Orthopaedic Foot and Ankle Society’S (Aofas) Ankle-Hindfoot Scale” // *Acta Ortopedica Brasileira*. – 2008. – V.16(2). – P. 107-110.
14. Roos E.M., Brandsson S., Karlsson J. Validation of the foot and ankle outcome score for ankle ligament reconstruction // *Foot & Ankle International*. – 2001. – V.22(10). – P. 788-94.
15. Sample Size Calculator. Available from: <https://www.calculator.net/sample-size-calculator.html>.
16. Shazadeh S.P., Janney C., Jupiter D. et al. A Systematic Review of the Outcome Evaluation Tools for the Foot and Ankle // *Foot and Ankle Specialist*. – 2018. – V12(5). – P. 461-470.
17. Sutherland J.M., Wing K., Younger A. et al. Relationship of Duration of Wait for Surgery and Postoperative Patient-Reported Outcomes for Hallux Valgus Surgery // *Foot & Ankle International*. – 2018. – V39(9). – P. 1047-1055.
18. Van Der Leeden M, Steultjens M.P.M., Terwee C.B., et al. A systematic review of instruments measuring foot function, foot pain, and foot-related disability in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Care & Research*. – 2008. – V.59(9). – P. 1257-1269.
19. Van Bergen C.J.A., Sierevelt I.N., Hoogervorst P. et al. Translation and validation of the German version of the foot and ankle outcome score // *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. – 2014.– V.134(7). – P. 897-901.

### Информация об авторах

*Голубев Георгий Шотаевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, лечебной физкультуры и спортивной медицины ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [dovegg@mail.ru](mailto:dovegg@mail.ru)

*Хади Роман Ахмедович* – кандидат технических наук, доцент, директор НИИ «Спецвузавтоматика». E-mail: [r.hady@fasie.info](mailto:r.hady@fasie.info)

*Айяд Бахаа И.А.* – аспирант кафедры травматологии и ортопедии, лечебной физкультуры и спортивной медицины ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [dr.bahaa2017@yandex.ru](mailto:dr.bahaa2017@yandex.ru)

*Олег Анатольевич Евсеев* – врач-травматолог-ортопед Ростовского городского центра травматологии и ортопедии. E-mail: [olegevseev73@mail.ru](mailto:olegevseev73@mail.ru)

УДК 616-01

19.00.04 Медицинская психология

**СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СКЛОННОСТИ К АФФЕКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ****© Осипова Н.Н.<sup>1</sup>, Крикова А.В.<sup>1</sup>, Беспалова Л.И.<sup>2</sup>, Евстафьев В.В.<sup>2</sup>, Евсеев А.В.<sup>1</sup>, Дмитриева Е.В.<sup>1</sup>, Михеева А.В.<sup>1</sup>, Зайцева В.М.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>ОГБУЗ «Смоленский центр профилактики и борьбы со СПИД», Россия, 214012, Смоленск, ул. Фрунзе, 40*Резюме*

**Цель.** Изучить социально-психологические аспекты склонности к аффективной патологии биполярного спектра ВИЧ-инфицированных.

**Методика.** В ходе эксперимента проведен анализ исследований и отчетов, в которых приводилась информация, касающаяся стигмы и дискриминации по отношению к ВИЧ-инфицированным пациентам. Социологический анонимный опрос здоровых респондентов проводили в 2018 г., участвовало 84 человека средний возраст  $24,72 \pm 1,99$  лет (от 17 до 68 лет); социологический анонимный опрос респондентов с ВИЧ-положительным статусом проводили на добровольной основе в 2018 г. на базе ОГБУЗ «Смоленский центр профилактики и борьбы со СПИД». В опросе приняло участие 36 человек средний возраст  $32,3 \pm 5,9$  лет (от 18 до 55 лет). Проведено исследование склонности к аффективной патологии с использованием скрининговых методов. Статистическая обработка данных включала методы описательной статистики, статистическая значимость признавалась при вероятности  $>95\%$  ( $p < 0,05$ ). Статистический анализ результатов выполнен в Microsoft Excel 16 с использованием надстройки «Анализ данных». Все экспериментальные и клинические процедуры выполнялись в полном соответствии с российскими и международными этическими нормами научных исследований.

**Результаты.** В целом, анализ скрининговых шкал, выявляющих склонность к гипоманиакальным состояниям и биполярному аффективному расстройству, показал, что средние значения в исследуемой выборке не достигают пороговых значений, что свидетельствует об отсутствии склонности к БАР. В дальнейшем было проведено изучение склонности к БАР в мужской и женской выборках. Превышение скринингового порога выявлено в женской выборке по шкале склонности к депрессии Zang ( $52,3 \pm 1,4$ ; ДИ: 49,6-55,0).

**Заключение.** Большинство практически здоровых людей не проявляют дискриминирующего отношения к ВИЧ-инфицированным, готовы к полноценному общению и взаимодействию с ними. В свою очередь ВИЧ-инфицированные пациенты не испытывают со стороны окружающих стигматизирующего воздействия, которое могло бы вызвать психический дискомфорт. Изучение склонности к аффективной патологии к биполярному расстройству выявило превышение скринингового порога по шкале депрессии, что может указывать на сниженный эмоциональный фон нозогенного характера.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфицированные, аффективные расстройства, социально-психологические аспекты

**SOCIO-PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF THE TENDENCY TO AFFECTIVE PATHOLOGY OF HIV-INFECTED****Osipova N.N.<sup>1</sup>, Krikova A.V.<sup>1</sup>, Bepalova L. I. <sup>2</sup>, Evstafiev V.V.<sup>2</sup>, Evseev A.V.<sup>1</sup>, Dmitrieva E.V.<sup>1</sup>, Mikheeva A.V.<sup>1</sup>, Zaitseva V.M.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Smolensk Center for the Prevention and Control of AIDS, 40, Frunze St., 214012, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** To study the socio-psychological aspects of the tendency to the affective pathology of the bipolar spectrum of HIV-infected people.

**Methods.** In the course of the experiment, an analysis of studies and reports was conducted, which provided information regarding stigma and discrimination against HIV-infected patients. A sociological anonymous survey of healthy respondents was carried out in 2018, 84 people participated, with an average age of  $24.72 \pm 1.99$  years (from 17 to 68 years). A sociological anonymous survey of the respondents with HIV-positive status was carried out on a voluntary basis in 2018 at the Smolensk AIDS Prevention and Control Center. The survey involved 36 people with an average age of  $32.3 \pm 5.9$  years (18 to 55 years). A study of addiction with affective pathology using screening methods was conducted. Statistical data processing included descriptive statistics; statistical significance was recognized with a probability of  $> 95\%$  ( $p < 0.05$ ). Statistical analysis of the results was performed in Microsoft Excel 16 using the Data Analysis add-in. All experimental and clinical procedures were performed in full compliance with Russian and international ethical standards of scientific research.

**Results.** In general, the analysis of screening scales revealing a tendency to hypomanic states and bipolar affective disorder showed that the average values in the studied sample do not reach threshold values, which indicates a lack of tendency to BAR. Subsequently, a study of the propensity for BAR in male and female samples was conducted. Exceeding the screening threshold was detected in the female sample on the Zang depression susceptibility scale ( $52.3 \pm 1.4$ ; CI: 49.6-55.0).

**Conclusion.** Most healthy people do not display a discriminatory attitude towards HIV-infected people, they are ready for full communication and interaction with them. In turn, HIV-infected patients do not experience stigmatizing effects from those around them that could cause mental discomfort. A study of the tendency to affective pathology for bipolar disorder revealed an excess of the screening threshold for depression chalet, which may indicate a reduced emotional background of a nosogenic nature.

*Keywords:* HIV-infected, affective disorders, socio-psychological aspects

## Введение

В современном мире с учетом процессов глобализации и активной миграции населения на первое место для общественного здравоохранения встает необходимость локализации заболеваний, которые ранее имели определенную зональную принадлежность, так как их распространение может привести к развитию пандемии, победу над которой научное сообщество на современном этапе своего развития одержать не сможет. Именно к таким заболеваниям и относится ВИЧ, который уже давно перестал быть угрозой исключительно для глобального здравоохранения, на сегодняшний день он представляет собой опасность монументального масштаба для процесса прогрессивного развития человечества. Это происходит за счет неконтролируемого проникновения данного вируса на территории развитых стран, что влечет за собой снижение социально-экономического уровня жизни населения [15].

На сегодняшний день ВИЧ остается одной из глобальных проблем человечества, несмотря на высокий уровень научно-технического развития и успешных проектов в области социальной политики. Согласно статистике ВОЗ, на сегодняшний день в мире проживает 36,9 млн. человек, имеющих ВИЧ-положительный статус, более половины из их числа составляют женщины. Основной процент заболевших приходится на страны Африки, где 75% всех случаев заражения приходится на девочек в возрасте от 15 до 19 лет, что в очередной раз доказывает необходимость проведения активной информационной и медицинской пропаганды среди населения, которая позволит обеспечить снижение числа вновь заболевших [12].

Активная борьба с ВИЧ при помощи различных социальных программ, развития фармацевтической промышленности в области антиретровирусной терапии и повышения информационной грамотности населения привела к значительным результатам в отношении снижения числа вновь заболевших, а также к увеличению процента пациентов, получающих лекарственную терапию. Так согласно статистике ВОЗ, в 2017 г. 59% всех людей, живущих с ВИЧ, получили доступ к лечению, при этом 80% беременных женщин с ВИЧ-положительным статусом стали получать антиретровирусную терапию, чтобы предотвратить возможность передачи вируса от матери к плоду [12]. Число новых случаев инфицирования удалось снизить на 47% по сравнению с данными на 1996 г., когда данный показатель достигал своего максимального уровня [11].

Положительные общемировые тенденции в отношении вопроса профилактики и лечения ВИЧ/СПИДа дают надежду на возможность достижения целей, поставленных ЮНЭЙДС, которые предполагают полную победу над эпидемией СПИДа к 2030 г. Но все радужные перспективы

сталкиваются с реальными проблемами, заключающимися в активной стигматизации и дискриминации населения, имеющего ВИЧ-положительный статус.

Целью исследования явилось изучение социально-психологических аспектов склонности к аффективной патологии биполярного спектра ВИЧ-инфицированных.

## Методика

В ходе эксперимента проведен анализ исследований и отчетов, в которых приводилась информация, касающаяся стигмы и дискриминации по отношению к ВИЧ-инфицированным пациентам. Проанализированы статистические данные, предоставленные ВОЗ, ЮНЭЙДС, ЮНИСЕФ. Проведено очное анкетирование респондентов с целью изучения отношения практически здоровых людей к ВИЧ-инфицированным, а также оценки отношения окружающих у ВИЧ-инфицированных. Социологический анонимный опрос здоровых респондентов проводили в 2018 г., участвовало 84 человека средний возраст  $24,72 \pm 1,99$  лет (от 17 до 68 лет); социологический анонимный опрос респондентов с ВИЧ-положительным статусом проводили на добровольной основе в 2018 г. на базе ОГБУЗ «Смоленский центр профилактики и борьбы со СПИД». В опросе приняло участие 36 человек средний возраст  $32,3 \pm 5,9$  лет (от 18 до 55 лет). Проведено исследование склонности с аффективной патологии (выявление гипоманиакальных состояний) с использованием скрининговых методов: вопросник расстройства настроения (Mood Disorder Questionnaire (MDQ; R.M. Hirschfeld, 2000) [5].

Статистическая обработка данных включала методы описательной статистики, статистическая значимость признавалась при вероятности  $>95\%$  ( $p < 0,05$ ). Статистический анализ результатов выполнен в Microsoft Excel 16 с использованием надстройки «Анализ данных». Все экспериментальные и клинические процедуры выполнялись в полном соответствии с российскими и международными этическими нормами научных исследований.

## Результаты исследования

При моделировании эксперимента на первом этапе были составлены анкеты для практически здоровых респондентов. Вопросы анкеты и ответы на них представлены в табл. 1. В социологическом опросе приняло участие 84 человека средний возраст  $24,72 \pm 1,99$  лет (возрастной диапазон от 17 до 68 лет).

Таблица 1. Результаты анкетирования практически здоровых респондентов

Вопрос	Вариант ответа в % (n=84)			p
	Да	Нет	Не знаю	
Можно ли по внешнему виду определить человека, зараженного ВИЧ-инфекцией?	$6,0 \pm 2,6$	$89,3 \pm 3,4$	$4,8 \pm 2,3$	$p < 0,05$
Допускаете ли вы для себя возможность заражения ВИЧ-инфекцией?	$26,2 \pm 4,8$	$66,7 \pm 5,1$	$7,1 \pm 2,8$	$p < 0,05$
Как Вы считаете, можно ли полноценно жить с ВИЧ-инфекцией?	$26,2 \pm 4,8$	$72,6 \pm 4,9$	$1,2 \pm 1,2$	$p < 0,05$
Если друг, сосед или коллега окажется ВИЧ-инфицированным, Вы будете продолжать общаться с ним?	$83,3 \pm 4,1$	$15,5 \pm 3,9$	$1,2 \pm 1,2$	$p < 0,05$
Как Вы считаете, нужно ли изолировать от общества ВИЧ-положительный людей, больных СПИДом?	$13,1 \pm 3,7$	$85,7 \pm 3,8$	$1,2 \pm 1,2$	$p < 0,05$

Примечание: результаты представлены в виде  $P_i \pm m_p$  – количество респондентов,  $P_i$  – частоты утвердительных ответов,  $m_p$  – средняя квадратическая ошибка частоты, p – статистическая значимость

При анализе ответов респондентов установлено, что многие уверены в том, что в большинстве случаев ( $89,3 \pm 3,4$ ) по внешнему виду нельзя определить человека, зараженного ВИЧ-инфекцией.

Более половины респондентов ( $66,7\pm 5,1$ ) не допускают для себя возможность заражения ВИЧ-инфекцией, но есть и такие ( $26,2\pm 4,8$ ) кто такую возможность для себя допускает. На вопрос, касающийся жизни с ВИЧ-инфекцией, более половины анкетированных утвердительно ( $72,6\pm 4,9$ ) ответили, что можно полноценно жить с данным диагнозом. В  $83,3\%$  случаев респонденты продолжают общение с ВИЧ-инфицированным другом, соседом или коллегой, в  $15,5\%$  случаев получили отрицательный ответ и  $1,2\%$  респондентов затруднились ответить. В конце анкеты был задан вопрос: «Нужно ли изолировать от общества ВИЧ-положительных людей, больных СПИДом?». Большая часть анкетированных ( $85,7\pm 3,8$ ) считает – «нет», в  $13,1\%$  случаев считают, что лиц с таким диагнозом необходимо изолировать, в  $1,2\%$  случаев получили ответ «не знаю».

Предвзвешенности, связанные с распространением большого количества мифов в отношении данного заболевания и пациентов, приводят к маргинализации значительной части общества. Это, в свою очередь, приводит к ограничению доступности медицинской помощи и психологическому угнетению пациентов с ВИЧ. Более  $50\%$  пациентов сообщают о проявлениях дискриминирующего отношения к ним со стороны общества. Опираясь на результаты социологических и статистических исследований, проведенных в 50 странах мира обществами по борьбе с ВИЧ и СПИДом, можно сделать вывод о том, что примерно каждый восьмой человек, живущий с ВИЧ, отказывается от медицинских услуг из-за стигмы и дискриминации [10].

Стигма и сегрегация также делают нашу планету уязвимой к ВИЧ. Основная часть инфицированного населения сталкивается с дискриминацией на основе состояния их здоровья, расы, возраста, пола, сексуальной или гендерной идентичности. Данные проблемы возникают не только в общественной среде, которая имеет весьма ограниченный спектр знаний об особенностях данного заболевания, но и в медицинских организациях, что значительно снижает качество медицинского обслуживания.

Часть жертв такого общественного давления начинает сводить к минимуму свое общение с семьей, сверстниками и коллегами, а та часть, которая сделала информацию о своем диагнозе доступной для своего окружения, сталкивается с пренебрежительным отношением на работе, в образовательных организациях, угнетением их прав и со значительным психологическим насилием [9]. Все это приводит к тому, что доступ к бесплатному тестированию на ВИЧ, лекарственным препаратам и медицинской помощи становится ограниченным из-за страха людей перед общественным мнением. Так отказ от прохождения теста на ВИЧ становится причиной того, что большому числу пациентов сообщают об их диагнозе на поздних стадиях развития заболевания, часто в таких случаях он находится на стадии СПИДа. Данные факторы снижают эффективность лечения и повышают смертность, также это увеличивает вероятность распространения ВИЧ среди здоровой части населения [13].

Второй этап эксперимента включал анкетирование людей с ВИЧ-положительным статусом и находящихся на лечении в ОГБУЗ «Смоленский центр профилактики и борьбы со СПИД». Путем добровольного согласия получено 36 анкет полностью пригодных для статистической обработки. На данном этапе в эксперименте участвовало 20 мужчин и 16 женщин. Возрастной диапазон от 18 до 55 лет (средний возраст  $32,3\pm 5,9$  лет). Социальный статус:  $5,6\%$  – студент,  $75\%$  – работают,  $11,1\%$  – временно не работают,  $8,3\%$  – домохозяйки. Образование:  $13,9\%$  – среднее,  $47,2\%$  – средне специальное,  $8,3\%$  – неполное высшее,  $30,6\%$  – высшее (табл. 2).

В ходе эксперимента установлено, что более половины респондентов ( $69,4\pm 1,4$ ) не чувствовали себя некомфортно со стороны окружающих из-за ВИЧ-статуса, не испытывали на себе ( $97,2\pm 1,6$ ), что бы знакомые стали реже прикасаться к ним при общении, зная о положительном ВИЧ-статусе, не было случаев ограничения социальной активности ( $80,6\pm 1,5$ ), не были прекращены взаимоотношения с супругом/партнером/семьей после установления ВИЧ-статуса, но все есть такие кто испытывает дискомфорт со стороны общества ( $30,6\pm 0,9$ ) и ограничения и потеряны взаимоотношения в  $19,4\%$  случаев соответственно. При ответе на вопрос: «Изменяют ли некоторые люди свое отношение к Вам, когда узнают о Вашем ВИЧ-статусе?» в  $72,2\%$  случаев респонденты ответили – «нет», в  $27,8\%$  – «да». В  $94,4\%$  случаев респондентам не приходилось испытывать случаи физического или психологического насилия из-за положительного ВИЧ-статуса. Все респонденты ответили, что не было попыток выселения их с места постоянного проживания в связи с диагнозом. Большая часть респондентов ( $86,1\pm 1,6$ ) не ощущают себя одиночками из-за негативного отношения общества, связанного с положительным ВИЧ-статусом, многие ( $63,9\pm 1,3$ ) считают себя виновными в данной ситуации. Следующий вопрос касался системы здравоохранения, в частности, респондентам был задан вопрос: «Были ли случаи игнорирования со стороны медицинских работников при медицинском обслуживании?». О том, что такие ситуации не возникали, ответило большинство ( $83,3\pm 1,5$ ) анкетированных, а также не ощутили меньше заботы или ухода при оказании медицинской помощи ( $77,8\pm 1,5$ ), неуважительного ( $72,2\pm 1,4$ ), пренебрежительного ( $67,7\pm 1,4$ ) отношения к себе или случаи

чрезмерного использования мер безопасности со стороны медицинского работника ( $77,8 \pm 1,5$ ). Тем не менее, часть респондентов отметили обратное относительно отношения медицинских работников.

Таблица 2. Результаты анкетирования ВИЧ-положительных респондентов

Вопрос	Вариант ответа в % (n=36)		
	Да	Нет	p
Приходилось ли Вам чувствовать себя некомфортно из-за отношения окружающих из-за Вашего ВИЧ-статуса?	30,6±0,9	69,4±1,4	p<0,05
Были ли случаи, когда Ваши знакомые стали реже прикасаться к Вам при общении, зная о Вашем ВИЧ-статусе?	2,8±0,3	97,2±1,6	p<0,05
Изменяют ли некоторые люди свое отношение к Вам, когда узнают о Вашем ВИЧ-статусе?	27,8±0,8	72,2±1,4	p<0,05
Были ли случаи ограничения Вашей социальной активности из-за ВИЧ-статуса?	19,4±0,7	80,6±1,5	p<0,05
Были ли прекращены взаимоотношения с супругом/партнером/семьей после установления Вашего ВИЧ-статуса?	19,4±0,7	80,6±1,5	p<0,05
Происходили ли случаи физического или психологического насилия по отношению к Вам из-за положительного ВИЧ-статуса?	5,6±0,4	94,4±1,6	p<0,05
Сталкивались ли Вы с отказом в приеме на работу или с увольнением из-за положительного ВИЧ-статуса?	5,6±0,4	94,4±1,6	p<0,05
Были ли попытки выселения Вас с места постоянного проживания, связанные с Вашим диагнозом?	0	100±1,7	p<0,05
Чувствуете ли Вы себя одиноким, из-за негативного отношения общества, связанного с положительным ВИЧ-статусом?	13,9±0,6	86,1±1,6	p<0,05
Чувствуете ли Вы себя виноватым, потому что у Вас ВИЧ?	63,9±1,3	36,1±1,9	p<0,05
Были ли случаи игнорирования со стороны медицинских работников при медицинском обслуживании?	16,7±0,7	83,3±1,5	p<0,05
Получали ли Вы меньше заботы или ухода при оказании Вам медицинских услуг?	22,2±0,8	77,8±1,5	p<0,05
Проявляли ли сотрудники медицинских организаций неуважительное отношение?	27,8±0,9	72,2±1,4	p<0,05
Чувствовали ли Вы пренебрежительное отношение со стороны медицинских работников?	33,3±0,9	67,7±1,4	p<0,05
Были ли случаи чрезмерного использования мер безопасности со стороны медицинского работника при работе с Вами?	22,2±0,8	77,8±1,5	p<0,05

Примечание: результаты представлены в виде  $P_i \pm m_p$ ; n – количество респондентов;  $P_i$  – частота утвердительных ответов;  $m_p$  – средняя квадратическая ошибка частоты; p – статистическая значимость

Аффективная патология у ВИЧ-инфицированных значительно повышает риск распространения ВИЧ в связи рискованным сексуальным поведением, импульсивностью, гиперсексуальностью, употреблением ПАВ, сопровождающих маниакальные и гипоманиакальные состояния [2]. Известно, что маниакальные и гипоманиакальные состояния распространены среди ВИЧ-инфицированных на ранних стадиях заболевания и по мере прогрессирования заболевания увеличивается. Однако, несмотря на высокую распространенность аффективной патологии среди ВИЧ-инфицированных пациентов, как депрессивные, так и маниакальные и гипоманиакальные состояния часто не диагностируются и не лечатся. В настоящее время поиск оптимальных скрининговых методов для выявления аффективной патологии у ВИЧ-инфицированных является



одной из актуальных проблем. Рискованное поведение, в том числе проявляющееся расторможенным сексуальным поведением с множеством сексуальных партнеров часто связано с текущим гипоманиакальным эпизодом при биполярном аффективном расстройстве. Однако раннее распознавание гипоманиакальных состояний, как правило, представляет большую проблему, так как пациенты не обращаются за медицинской помощью, большинству из них состояния гипомании нравятся и они не считают его болезненным. Выявление гипоманиакальных состояний в настоящее время представляет одну из серьезных проблем в психиатрии и для ее решения, в частности могут быть использованы скрининговые методы диагностики, позволяющие достаточно быстро выявить указанную патологию [1].

Следующим этапом исследования было исследование ВИЧ-инфицированных на склонность к гипоманиакальным состояниям и биполярному аффективному расстройству в целом (табл. 3).

Таблица 3. Показатели средних значений скрининга склонности к биполярному аффективному расстройству в мужской и женской выборках

Шкала n=36	Средний балл по шкале		95% доверительный интервал		F-тест	p
	Мужчины, n=20	Женщины, n=16	Мужчины, n=20	Женщины, n=16		
MDQ	4,4±0,6	2,9±0,4	3,3-5,6	2,2-3,7	2,33	0,066*

Примечание: средний балл по шкале представлен в виде  $\text{среднее} \pm \text{стандартная ошибка среднего}$ ; F-тест: критерий Фишера; p – статистическая значимость: \* –  $p > 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,05$

Анализ скрининговой шкалы, выявляющей склонность к гипоманиакальным состояниям и биполярному аффективному расстройству, показал, что средние значения в исследуемой выборке не достигают пороговых значений, что свидетельствует об отсутствии склонности к гипоманиакальным состояниям. Однако, распространенность депрессивных состояний у ВИЧ-инфицированных женщин достигает от 20 до 37% [7]. Имеются сведения, что около 45% ВИЧ-инфицированных лиц с диагнозом депрессии не имеют об этом упоминания в медицинской документации.

Известно, что ВИЧ-инфекция сама по себе может провоцировать развитие психической патологии и как следствие реагирования на болезнь, необходимость лечения, последствия социальной стигматизации и как возможные осложнения при медикаментозной терапии и формирующихся энцефалопатических проявлений. Существует мнение ряда авторов, в котором каждый новый случай ВИЧ-инфекции должен рассматриваться как психиатрический случай, требующий специализированного лечения и психотерапевтической коррекции.

## Обсуждение результатов исследования

При анализе научных источников информации в качестве примера можно рассмотреть данные, предоставленные медицинским сообществом Великобритании. Данный вопрос для него является особенно актуальным, так как на сегодняшний день оно прочно укрепилось в десятке стран с наиболее высокой скоростью распространения данного вируса среди населения. Несмотря на то, что за последние несколько лет процент диагностики ВИЧ на поздней стадии развития инфекции упал с 56% до 39%, такое значение для страны со столь высоким уровнем развития здравоохранения на сегодняшний день является неприемлемым [8].

Существует также понятие политической стигмы. Чаще всего сталкиваясь с дискриминацией в обществе, человек может найти защиту в законодательной базе страны, но около 60% стран имеют в своем распоряжении дискриминирующие законы в отношении ВИЧ-инфицированного населения.

На сегодняшний день 35 стран применяют ограничительные меры при попытке въезда или проживании на их территории данной группы лиц. 17 стран сообщают о незамедлительной депортации иностранных граждан в случае обнаружения у них ВИЧ-инфекции [14]. Перечисленные меры при их применении к пациентам с ВИЧ-положительным статусом потенциально могут привести к серьезным последствиям, связанным с ухудшением состояния больных в случае прерывания курса лечения или же отправки их в страны, уровень развития медицины которых не позволяет обеспечить пациентов необходимыми медицинскими услугами и лекарственной терапией.

Огромную роль в профилактике распространения заболевания и помощи инфицированным играют работники сферы здравоохранения. К сожалению, некоторым из пациентов пришлось столкнуться с так называемой медицинской стигмой. Эта проблема ощущается особенно остро, т.к. очень часто такое поведение медицинских работников приводит к полному отказу от лечения среди больных.

Для женщин с положительным ВИЧ-статусом отказ от оказания медицинских услуг в области репродуктивного здоровья может привести к необратимым последствиям. Имеются данные о том, что около 38% женщин с установленным ВИЧ-положительным статусом подвергаются в Азиатско-Тихоокеанском регионе принудительной стерилизации [4]. На сегодняшний день данный метод активно применяется в странах Африки. Представители организаций здравоохранения указанных регионов утверждают, что мероприятия оказывают благотворное влияние на общую ситуацию с распространением ВИЧ. Но мировое сообщество стремится побороть дискриминацию женщин и нарушение их прав в вопросах деторождения. Началом активной борьбы стало судебное разбирательство в Намибии, в ходе которого пострадавшие пациентки смогли добиться от суда признания незаконности принудительной стерилизации ВИЧ-инфицированных женщин в ходе проведения операции кесарева сечения.

Анализ деятельности медицинских работников в Индии показал, что 67% работников государственных медицинских организаций считают, что необходимо запретить женщинам, живущим с ВИЧ, иметь детей [6]. Еще одно исследование, проведенное Министерством общественного здравоохранения Таиланда установило, что более 80% медицинских работников хотя бы раз проявляли дискриминирующее отношение к ВИЧ-положительным пациентам, а 20% опрошенных отказались предоставлять медицинские услуги людям, живущим с указанной инфекцией [3]. Не менее важным является вопрос сохранения конфиденциальности информации о больном. Исследования, проведенные ВОЗ в странах Юго-Восточной Азии показали, что около 34% опрошенных пострадали от нарушения конфиденциальности работниками медицинских организаций [4].

## Заключение

Социальные аспекты склонности к психическим расстройствам, в частности аффективной патологии биполярного спектра могут быть связаны с негативным отношением к ВИЧ-инфицированным. Результаты проведенного исследования показали, что большинство практически здоровых людей не проявляют дискриминирующего отношения к ВИЧ-инфицированным, готовы к полноценному общению и взаимодействию с ними. В свою очередь ВИЧ-инфицированные пациенты не испытывают со стороны окружающих стигматизирующего воздействия, которое могло бы вызвать психический дискомфорт. Изучение склонности к гипоманиакальным состояниям с помощью скрининговых методов не выявило превышение пороговых значений, что свидетельствует об отсутствии склонности к аффективному расстройству биполярного спектра на момент исследования и требует дальнейшего комплексного изучения.

## Литература (references)

1. Гречаный С.В. Аффективные психические расстройства при ВИЧ-инфекции. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2013. – Т.5, №4. – С. 14-22. [Grechanyj S.V. *VICH-infekciya i immunosupressii*. HIV infection and immunosuppression. – 2013. – V.5, N4. – P. 14-22. (in Russian)]
2. Незнанов Н.Г., Халезова Н.Б., Хобейш А.А. и др. Эндогенные психические расстройства и ВИЧ-инфекция: проблемы коморбидности и лечения // Психические расстройства в общей медицине. – 2017. – №1-2. – С. 24-30. [Neznanov N.G., Halezova N.B., Hobejsh A.A. i dr. *Psichicheskie rasstrojstva v obshchej medicine*. Mental disorders in general medicine. – 2017. – N1-2. – P. 24-30. (in Russian)]
3. Earnshaw V.A., Smith L.R., Chaudoir S.R. et al. HIV stigma mechanisms and well-being among PLWH: a test of the HIV stigma framework // *AIDS and Behavior*. – 2013. – V.17(5). – P. 1785–1795.
4. Hatcher A.M., Smout E.M., Turan J.M. et al. Intimate partner violence and engagement in HIV care and treatment among women: a systematic review and meta-analysis // *AIDS*. – 2015. – V.29(16). – P. 2183-2194.
5. Hirschfeld R.M.A., Williams J.B., Spitzer R.L. et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire // *American Journal of Psychiatry*. – 2000. – V.157. – P. 1873-1875.

6. Rao D., Feldman B.J., Fredericksen R.J. et al. A structural equation model of HIV-related stigma, depressive symptoms, and medication adherence // *AIDS and Behavior*. – 2012. – V.16(3). – P. 711-716.
7. Ribeiro C.M.F., Gurgel W.S., Luna J.R.G. et al. Is bipolar disorder a risk factor for HIV infection? // *Journal of Affective Disorders*. – 2013. – N146(1). – P. 66-70.
8. Sweeney S., Vanable P. The association of HIV-related stigma to HIV medication adherence: a systematic review and synthesis of the literature // *AIDS and Behavior*. – 2016. – V.20. – P. 29-50.
9. Turan B., Stringer K.L., Onono M. et al. Linkage to HIV care, postpartum depression, and HIV-related stigma in newly diagnosed pregnant women living with HIV in Kenya: a longitudinal observational study // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2014. – V.14(1). – P. 400.
10. <http://www.aidsmap.com> URL: <http://www.aidsmap.com/stigma/What-is-stigma/page/1260706/>
11. <http://www.unaids.org> URL: [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/global-aids-monitoring\\_ru.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/global-aids-monitoring_ru.pdf)
12. <http://www.who.int/hiv/strategy2016-2021/ghss-hiv/ru/>
13. <https://spid-vich-zppp.ru> URL: <https://spid-vich-zppp.ru/statistika/epidemiya-vich-spida-v-rossii-2017.html>
14. <https://www.avert.org> URL: [https://www.avert.org/professionals/hiv-social-issues/stigma-discrimination#footnote18\\_tm5g3gf](https://www.avert.org/professionals/hiv-social-issues/stigma-discrimination#footnote18_tm5g3gf)
15. <https://www.hiv.gov> URL: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/data-and-trends/global-statistics>

### Информация об авторах

*Осипова Наталья Николаевна* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой клинической психологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [nativen@yandex.ru](mailto:nativen@yandex.ru)

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

*Беспалова Людмила Ивановна* – врач-аллерголог-иммунолог, заведующая отделением ОГБУЗ «Смоленский центр профилактики и борьбы со СПИД». E-mail: [anna.krikova@mail.ru](mailto:anna.krikova@mail.ru)

*Евстафьев Владимир Васильевич* – врач-психотерапевт ОГБУЗ «Смоленский центр профилактики и борьбы со СПИД». E-mail: [vle139@yandex.ru](mailto:vle139@yandex.ru)

*Евсеев Андрей Викторович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, заведующий научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [huroxia@yandex.ru](mailto:huroxia@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](mailto:vernulas@mail.ru)

*Михеева Анна Витальевна* – студентка фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [nativen@yandex.ru](mailto:nativen@yandex.ru)

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

УДК 616.126-002 + 053.2

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, 14.01.08 Педиатрия

**СЛУЧАЙ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА У ПАЦИЕНТА ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА  
© Данилов А.И., Бекезин В.В., Пересецкая О.В., Плескачевская Т.А., Старкова А.Э.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28**Резюме*

**Цель.** Представить клиническое наблюдение инфекционного эндокардита у пациента в подростковом возрасте.

**Методика.** По материалам карты стационарного больного, результатам обследования в рамках проведения клинических, микробиологических и визуализирующих методов диагностики и назначенной антимикробной терапии изучено клиническое наблюдение случая инфекционного эндокардита у пациента 16 лет, находившегося на стационарном лечении в инфекционном стационаре, а позже в ОГБУЗ «Детская клиническая больница».

**Результаты.** Лихорадка с гектическими цифрами, сопровождающаяся выраженным ознобом, головной болью, миалгией и оссалгией явилась причиной госпитализации в инфекционный стационар с подозрением на менингококковую инфекцию. В инфекционном отделении к выраженной интоксикации присоединился геморрагический синдром с локализацией геморрагий на дистальных отделах конечностей. В результате проведения микробиологической диагностики менингококковая инфекция не подтвердилась, из крови выделен *Staphylococcus aureus*. Отрицательная динамика при проведении аускультации сердца, выражающаяся в значительном возрастании интенсивности систолического шума, который стал заглушать I тон и приобрёл дующий тембр, а также выявленные вегетации на створках и хордах митрального клапана в ходе динамического наблюдения при проведении эхокардиографии позволили поставить диагноз инфекционного эндокарда. Пациент переведен в педиатрический стационар общесоматического профиля.

**Заключение.** На фоне проводимой терапии самочувствие пациента значительно улучшилось, нормализовалась температура, появился аппетит, сократились размеры печени и селезёнки, получены дважды отрицательные результаты гемокультуры, в анализах крови нормализовался уровень лейкоцитов и лейкоцитарная формула. При аускультации сердца продолжал выслушиваться грубый систолический шум дующего тембра, занимающий всю систолу, заглушающий I тон на верхушке, а также в III, IV межреберье. Кроме того, выросла недостаточность кровообращения в виде тахикардии и дилатации левых отделов сердца. В соответствии с этим после проведения телеконсультации больной направлен для продолжения лечения в НЦ СССР им. Бакулева.

*Ключевые слова:* инфекционный эндокардит, бактериологическое исследование крови, эхокардиография, антимикробная терапия, хирургическое лечение

## CASE OF INFECTIVE ENDOCARDITIS IN ADOLESCENT

Danilov A.I., Bekezin V.V., Peresetsky O.V., Pleskachevsky T.A., Starkova A.E.

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

**Objective.** To present a clinical case of infective endocarditis in an adolescent.

**Methods.** According to the case history of the inpatient, the results of the survey in the framework of the clinical, microbiological and imaging methods of diagnostics and prescribed antimicrobial therapy, a clinical case of infective endocarditis in a patient aged 16 years hospitalized in the infectious hospital, and later in the Children's clinical hospital was studied.

**Results.** Fever with hectic numbers, accompanied by severe chills, headache, myalgia and ossalgia was the cause of hospitalization in the infectious hospital with suspected meningococcal infection. In the infectious department, severe intoxication was joined by the hemorrhagic syndrome with localization of hemorrhages on the distal extremities. As a result of microbiological diagnosis, meningococcal infection was not confirmed, staphylococcus aureus was isolated from the blood. Negative dynamics during

auscultation of the heart, expressed in a significant increase in the intensity of systolic noise, which began to drown out the I tone and acquired a blowing timbre, as well as identified vegetation on the valves and chords of the mitral valve during dynamic observation during echocardiography allowed to diagnose infectious endocardium. The patient was referred to the pediatric hospital of general somatic profile.

**Conclusions.** On the background of the therapy the patient felt much improved, fever disappeared, his appetite improved; the size of the liver and spleen decreased; twice negative results of blood cultures were obtained; blood tests revealed normal levels of leukocytes and leukocyte formula. Auscultation of the heart revealed a rough systolic murmur of the blowing timbre, which occupies the entire systole, drowning I tone at the apex, and also in III, IV intercostal space. In addition, increased circulatory failure in the form of tachycardia and dilatation of the left heart was noted. In accordance with this, after teleconsultation, the patient was referred to continue treatment in the Bakulev national medical research centre of cardiovascular surgery.

**Keywords:** infective endocarditis, microbiological diagnosis, echocardiography, antimicrobial therapy, surgical treatment

## Введение

Инфекционный эндокардит (ИЭ) является серьезной проблемой в клинике детских болезней. что обусловлено высоким уровнем летальности и развитием тяжелых осложнений. В России за последние годы по данным педиатрических стационаров заболеваемость ИЭ увеличилась в несколько раз и составляет 0,55 на 1000 госпитализированных [3]. Среди возбудителей ИЭ как в взрослой популяции, так и у детского контингента наиболее часто выделяют грам(+) микроорганизмы, ведущим из которых является *Staphylococcus aureus*. В последние годы отмечается рост резистентности большинства возбудителей ИЭ к антимикробным препаратам, применяемым в клинической практике. При этом основную проблему представляют метициллинорезистентные штаммы стафилококков и штаммы *Enterococcus* spp. с высоким уровнем резистентности к аминогликозидам [1, 6].

В настоящее время все чаще ИЭ развивается на непораженных клапанах. Вместе с тем, недостаточная изученность патогенетических механизмов и клинических проявлений первичного ИЭ у детей. множественность вариантов течения создают немалые трудности своевременной диагностики данной патологии [4].

Высокие цифры летальности при ИЭ во многом обусловлены развитием тяжелых осложнений, среди которых наиболее часто отмечается развитие и прогрессирование сердечной недостаточности. Особо следует отметить возможность развития инфекционных аневризм, как правило в области церебральных сосудов с потенциальным возникновением геморрагических осложнений [5, 10].

## Методика

По материалам карты стационарного больного, результатам обследования в рамках проведения клинических, микробиологических и визуализирующих методов диагностики и назначенной антимикробной терапии изучено клиническое наблюдение случая инфекционного эндокардита у пациента 16 лет, находившегося на стационарном лечении в инфекционном стационаре с подозрением на менингококковую инфекцию.

После исключения менингококковой инфекции и подтверждении первичного ИЭ с поражением митрального клапана пациент был переведен в ОГБУЗ «Детская клиническая больница», а в дальнейшем учитывая отрицательную динамику при проведении аускультации сердца и эхокардиографии направлен в НИЦ СССХ им. Бакулева.

## Описание клинического наблюдения и его обсуждение

Пациент заболел остро, без видимых причин появилась лихорадка на гектических цифрах, сопровождающаяся выраженным ознобом, головной болью, миалгиями, оссалгиями. Через двое суток был госпитализирован в инфекционный стационар с подозрением на менингококковую

инфекцию. В инфекционном отделении к выраженной интоксикации присоединился геморрагический синдром с локализацией геморрагий на дистальных отделах конечностей (при этом на кончиках пальцев рук и ног, а также на пятках геморрагии переходили в некроз), артриты коленных суставов, правого голеностопного сустава, межфалангового сустава III пальца левой руки, гепатолиенальный синдром. Менингококковая инфекция не подтвердилась.

При проведении бактериологического исследования крови выделен *S. aureus*, чувствительный к оксациллину, линкомицину, цiproфлоксацину, ванкомицину. В общем анализе крови в течение недели высокий лейкоцитоз (максимально до  $19,5 \times 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом влево до юных форм, ускорено СОЭ (максимально до 38 мм/ч). Ревматоидный фактор положительный, СРБ – 48 г/л (норма до 6 г/л).

При проведении эхокардиографии камеры сердца не дилатированы, общая сократительная способность сохранена. Выявлен пролапс митрального клапана I степени без гемодинамических нарушений. В ходе проведения ультразвукового исследования желудочно-кишечного тракта выявлена гепатоспленомегалия. Был выставлен диагноз «Сепсис, вызванный *S. aureus*, септикопиемия». В течение госпитализации в инфекционном отделении пациенту была назначена антимикробная терапия (первые двое суток пенициллин, последующие 4 сут. цефазолин в сочетании с амикацином, после чего ванкомицин в сочетании с амикацином). С противошоковой целью был назначен дексаметазон, также пациент получал метаболическую терапию (рибоксин, парацетам), антикоагулянты (фраксипарин) и диклофенак.

На фоне проводимой терапии состояние стабилизировалось – значительно уменьшилась интоксикация, температура тела с тенденцией к нормализации, явления артрита подверглись обратному развитию, купировались цефалгии, миалгии, геморрагические элементы начали разрешаться. Для дальнейшего лечения переведен в отделение старшего возраста ОГБУЗ «Детская клиническая больница», где состояние больного оценили, как тяжёлое. Кожные покровы бледные, с землистым оттенком. В нижней трети голени, на стопах отмечалась необильная мелкая разрешающаяся геморрагическая сыпь. На кончиках пальцев рук, ног, подошве – крупные геморрагии с переходом в некроз, многие из которых начали отслаиваться. На слизистой твёрдого нёба энантема с белым крошковидным налётом (кандидоз полости рта). Увеличен в объёме межфаланговый сустав III пальца левой руки, при пальпации тёплый, безболезненный, активные движения в полном объёме.

Первые 2 нед. нахождения в отделении давал периодические подъёмы температуры по вечерам, максимально до  $38^{\circ}\text{C}$ . Из крови дважды был выделен *S. aureus*, чувствительный к оксациллину, эритромицину, линкомицину, цiproфлоксацину, цефазолину, ванкомицину. За первые 4 дня госпитализации при проведении аускультации сердца интенсивность систолического шума значительно возросла, шум стал заглушать I тон, приобрёл дующий тембр, по длительности – занимает всю систолу, проводится на спину и в аксиллярную область. В последующие несколько дней к основному шуму присоединились дополнительные музыкальные шумы по типу писка, стопа. Постепенно появилась умеренная тахикардия – 90-100/мин.

В ходе динамического наблюдения при проведении эхокардиографии отмечалась отрицательная динамика в виде прогрессирования дилатации левых отделов сердца (рис.). В связи с чем было проведено исследование на аппарате с большей разрешающей способностью.

Выявлены множественные вегетации на створках и хордах (мелкие до 3 мм), конце папиллярной мышцы (средних размеров – до 8 мм) митрального клапана. Нельзя исключить перфорацию передней митральной створки вблизи фиброзного кольца, вегетации средних размеров (8 мм) в зоне перфорации. Умеренно-выраженная митральная недостаточность. Дилатация левого предсердия, гипертрофия миокарда и объёмная перегрузка левого желудочка. Незначительная трикуспидальная регургитация.

При проведении электрокардиографии обнаружено нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса, обменно-дистрофические изменения в миокарде желудочков. В коагулограмме склонность к гиперкоагуляции.

Учитывая выраженную эмоциональную неустойчивость и тревожность, пациент проконсультирован неврологом, установившим астено-невротический синдром. На основании проведенных диагностических мероприятий выставлен диагноз первичного ИЭ с поражением митрального клапана, стафилококковой этиологии, осложнившийся перфорацией передней створки митрального клапана вблизи фиброзного кольца и недостаточностью митрального клапана III степени. В литературе описаны похожие клинические случаи у взрослых [7, 9].

В ходе назначения антимикробной терапии, после перевода из инфекционного стационара продолжена терапия ванкомицином в сочетании с амикацином. В результате повторного

выделения *S. aureus* принято решение сменить схему. Назначен линезолид в течение 5 дней парентерально, после перорально. Через 3 недели к линезолиду добавлен меропенем. В качестве противогрибковых препаратов, назначенных по поводу кандидоза ротовой полости, пациент однократно принял кетоконазол и обрабатывал слизистые нистатином.

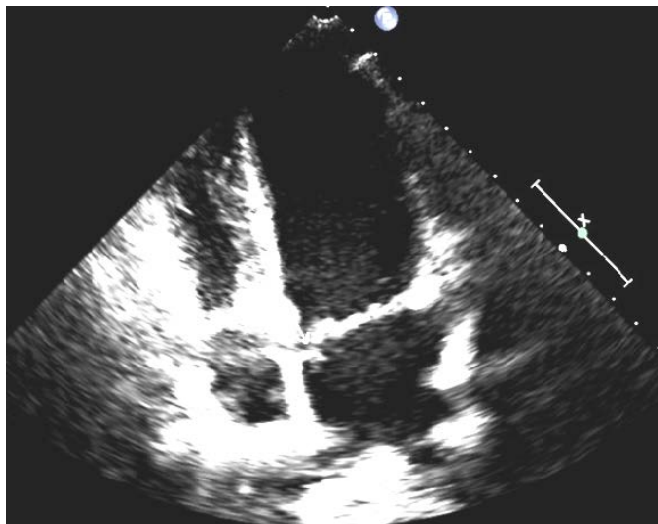


Рис. Поражение митрального клапана (вегетации на створках), визуализируемое в ходе проведения эхокардиографии

Несмотря на относительно положительную динамику инфекционного процесса, в предложенных схемах антимикробной терапии имеется несколько несоответствий существующим рекомендациям. Прежде всего следует отметить, что синергизмом в отношении грамположительных кокков из аминогликозидов обладают только препараты I и II поколения. В связи с чем, назначение амикацина следует признать некорректным [2]. Назначенный при смене ванкомицина, линезолид активен в отношении грамположительных микроорганизмов, но вместе с тем, он обладает бактериостатическим действием, что согласно современным рекомендациям существенно ограничивает его использование при ИЭ [2, 8]. Подключение в конце госпитализации меропенема, несмотря на широкий спектр карбапенемов, также следует признать, не соответствующим разработанным рекомендациям [8].

## Заключение

Несмотря на успехи антимикробной терапии и хирургического лечения, внутригоспитальная летальность при ИЭ составляет более 20%. В этой связи чрезвычайно важной представляется совместная эффективная работа специалистов различного профиля. Большое значение имеет эффективная работа микробиологических лабораторий с целью получения достоверных сведений о возбудителях и их чувствительности к антимикробным препаратам, что позволит оптимизировать антимикробную терапию пациентов с ИЭ и повысить эффективность их лечения. Механизмы развития патологического процесса в неповрежденном эндотелии клапанного аппарата и пристеночного эндокарда при первичном ИЭ у детей остаются не до конца изучены. В связи с этим, крайне необходимо дальнейшее изучение проблемы ИЭ в педиатрической практике.

## Литература (references)

1. Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Дехнич А.В. Практика ведения пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации // Антибиотики и химиотерапия. – 2017. – Т.62, №1-2. – С. 7-11. [Danilov A.I., Kozlov R.S., Kozlov S.N., Deknich A.V. *Antibiotiki i himioterapiya*. Antibiotics and chemotherapy. – 2017. – V.62, N1-2. – P. 7-11. (in Russian)]

2. Данилов А.И., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Обновленные рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с инфекционным эндокардитом // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №1. – С. 63-69. [Danilov A.I., Kozlov S.N., Evseev A.V. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. Bulletin of the Smolensk state medical academy. – 2017. – V.16, N1. – P. 63-69. (in Russian)]
3. Соболева М.К., Сидоренко С.В., Белов Б.С., Медынцева Л.В. Современный инфекционный эндокардит у детей и подростков // *Russkij medicinskij zhurnal*. Русский медицинский журнал. – 2012. – Т.20, №33 – С. 1596-1602. [Soboleva M.K., Sidorenko S.V., Belov B.S., Medinceva L.V. *Russian medical journal*. – 2012. – V.20, N33 – P. 1596-1602.
4. Якушин С.С., Филоненко С.П., Косов И.Н. Инфекционный эндокардит: эволюция болезни или улучшение диагностики? // *Терапевтический архив*. – 1996. – Т.68, №5. – С. 33-35. [Yakushin S.S., Filonenko S.P., Kosov I.N. *Terapevticheskij arhiv*. Therapeutic archive. – 1996. – V.68, N5. – P. 33-35. (in Russian)]
5. Cresti A., Chiavarelli M., Scalse M. et. al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. – 2017. – V.7, N1. – P. 27-35.
6. Danilov A., Dekhlich A., Drozdovich E., Rog A. Aetiology of infective endocarditis in Russia: Materials of the 23rd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – Barcelona, 2014. – Abstr. R006.
7. Durack D., Lukes D.K., Bright D.K. et. al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service // *American Journal of Medicine*. – 1994. – V.96, N3. – P. 200-209.
8. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et. al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) // *European Heart Journal*. – 2015. – V.36(44). – P. 3075-3128.
9. Li J., Sexton D.J., Mick N. et. al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis // *Clinical Infectious Disease*. – 2000. – V.30, N4. – P. 633-638.
10. Fukuda W., Daitoku K., Minakawa M. et. al. Management of infective endocarditis with cerebral complications // *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2014. – V.20, N3. – P. 229-236.

### Информация об авторах

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

*Бекезин Владимир Владимирович* – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

*Пересецкая Ольга Владимировна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

*Плескачевская Татьяна Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

*Старкова Алена Эдуардовна* – клинический ординатор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nas.1994.06@mail.ru



УДК 616.92/93

14.01.09 Инфекционные болезни

**СЛУЧАЙ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО МИКСТ-ГЕПАТИТА В+D+C С ИСХОДОМ В ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ И ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК**

© Каплунов К.О.

*Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1**Резюме*

**Цель.** Обмен клиническим опытом с врачами инфекционного профиля, гепатологами, онкологами по ведению больных хроническими вирусными гепатитами с вероятными неблагоприятными исходами.

**Методика.** Комплексное изучение материалов амбулаторной карты пациента, результатов клинико-эпидемиологических и лабораторных (общеклинических, серологических, молекулярно-генетических) методов исследований пациента. Терапия описываемого больного не проводилась.

**Результаты.** В наблюдении приводится клинический случай хронического вирусного микст-гепатита В+D+C с исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак у 43-летнего мужчины, ранее являвшегося потребителем инъекционных наркотиков. Первично диагноз хронического микст-гепатита В+С был установлен в процессе онкопоиска в условиях областного онкодиспансера, где было впервые диагностировано ЗНО печени. Больной перенес резекцию 5-6-7 сегментов печени. В настоящее время за больным установлено динамическое наблюдение как со стороны онкологической, так и инфекционной служб. При очередном обследовании впервые обнаружены признаки репликации HBV-инфекции, больной обследован на дельта-инфекцию, которая также диагностирована в репликативной фазе.

**Заключение.** В процессе диагностического поиска диагноз был верифицирован: Хронический вирусный микст-гепатит В+D+C, репликативная фаза по HBV+HDV-инфекциям, минимальной биохимической активности с исходом в цирроз печени (класс А по Child-Pugh) и гепатоцеллюлярный рак (Т3N0M0). Проводится динамическое наблюдение, решается вопрос о назначении противовирусной терапии HBV-инфекции.

*Ключевые слова:* хронический вирусный микст-гепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак

**CASE OF A CHRONIC VIRAL MIXED HEPATITIS B+D+C WITH AN OUTCOME TO CIRRHOSIS AND HEPATOCELLULAR CANCER**

Kaplunov K.O.

*Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., 400131, Volgograd, Russia**Abstract*

**Objective.** An exchange of clinical experience with doctors of the infectious profile, hepatologists, oncologists on management of patients with chronic viral hepatitis with probable adverse outcomes.

**Method.** A comprehensive study of the patient's outpatient records, the results of clinical and epidemiological and laboratory (general clinical, serological, molecular genetic) methods of study of the patient. Therapy of the described patient was not carried out.

**Results.** The observation presents a clinical case of chronic viral mixed hepatitis B+D+C with an outcome in cirrhosis of the liver and hepatocellular cancer in a 43-year-old man who was previously a user of injectable drugs. Initially, the diagnosis of chronic mixed hepatitis B+C was established in the process of oncological examination in the conditions of the regional oncologic dispensary, where oncology of the liver was first diagnosed. The patient underwent resection of 5-6-7 segments of the liver. Currently, the patient is being dynamically monitored by both oncological and infectious services. During a regular examination, signs of replication of HBV infection were detected for the first time, the patient was examined for Delta infection, which was also diagnosed in the replication phase.

**Conclusion.** During the diagnostic search, the verified diagnosis was chronic viral mixed hepatitis B+D+C, replication phase for HBV+HDV infections, minimal biochemical activity with an outcome in

cirrhosis of the liver (Child-Pugh class A) and hepatocellular cancer (T3N0M0). Dynamic observation is carried out, the necessity of antiviral therapy of HBV infection is considered.

*Keywords:* chronic viral mixed hepatitis, liver cirrhosis, hepatocellular cancer

## Введение

Хронический вирусный микст-гепатит является наиболее тяжелой формой вирусного поражения печени, отличаясь неблагоприятным прогнозом и прогрессирующим течением с частым исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). По данным современных российских источников из более чем 5 млн больных хроническим гепатитом В в РФ в 16.6%, 11.3% и 4% одновременно обнаруживаются маркеры HDV-инфекции, HCV-инфекции и всех трех вирусов соответственно [2].

Остаются недостаточно изученными патогенетические механизмы развития поражения печени при хроническом вирусном микст-гепатите [1]. Наличие двух или более вирусов гепатита, реплицирующихся в условиях одного гепатоцита, приводит к сложному процессу взаимодействия между ними [3]. Кроме того известно, что при хроническом вирусном гепатите В и С, наряду с поражением печени, может наблюдаться ряд внепеченочных проявлений, которые могут, в части случаев, определять клиническую картину и прогноз заболевания [6-8]. В условиях микст-гепатита, когда в одного и того же больного могут отмечаться внепеченочные проявления, свойственные как HBV-, так и HCV-инфекции, это может создавать значительные диагностические трудности, а также усложнить терапевтическую тактику.

Имеющиеся данные о естественном течении, прогнозе и риске развития цирроза печени и его осложнений при различных формах вирусного микст-гепатита недостаточны [4, 5]. До сих пор отсутствуют эффективные методы противовирусной терапии, поскольку не разработаны исчерпывающие регламентирующие документы по лечению хронического вирусного микст-гепатита. Предлагаем описание случая инфицирования больного одновременно тремя гемоконтактными вирусами гепатита с исходом в цирроз печени и ГЦК.

Цель – обмен клиническим опытом с врачами инфекционного профиля, гепатологами, онкологами по ведению больных хроническими вирусными гепатитами с вероятными неблагоприятными исходами.

## Методика

Проведено комплексное изучение материалов амбулаторной карты пациента, результатов клинико-эпидемиологических и лабораторных (общеклинических, серологических, молекулярно-генетических) методов исследований пациента. Терапия описываемого больного не проводилась.

## Описание клинического случая

В июле 2018 г. в поликлинику ГБУЗ «Городищенской ЦРБ» обратился пациент Л., 42 года. При поступлении жаловался на периодически возникающее чувство тяжести в правом подреберье.

Из анамнеза болезни известно, что считает себя больным с 2017 г., когда впервые отметил появление вышеуказанных жалоб. Самостоятельно не лечился. Пациент многократно амбулаторно обследовался у участкового терапевта – диагноз верифицирован не был, направлен на консультацию онколога в онкодиспансер. В ГБУЗ ВОКОД было выполнено КТ ОБП и забрюшинного пространства с контрастным усилением, заключение: КТ-картина объемного образования S5,6 печени, выставлен диагноз ЗНО правой доли печени, хронический вирусный микст-гепатит В+С. Больной направлен в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина», где после должного дообследования онкологический диагноз был верифицирован: Гепатоцеллюлярный рак T3N0M0. 17.08.2018 была выполнена резекция 5-7 сегментов печени. Послеоперационное гистологическое обследование подтвердило диагноз: умеренно дифференцированный гепатоцеллюлярный рак с участками трабекулярного и солидного строения.

При контрольном обследовании по данным УЗИ ОБП от 07.12.2018 в зоне резекции определяется изоэхогенное образование размерами 24×24×28 мм, что было расценено как рецидив, планировалось повторное хирургическое лечение в объеме атипичной резекции печени. Однако после выполнения КТ и МРТ ОБП данных за опухолевый процесс не получено (регенераторный узел?), хирургическое вмешательство не было показано, рекомендовано динамическое наблюдение.

Из анамнеза жизни известно, что больной ранее не обращался за медицинской помощью, отмечал нечастые ОРВИ, в 2017 г. перенес трансуретральную уретеролитоэкстракцию. Из парентеральных факторов риска отметил парентеральную наркотическую зависимость, последние инъекции в начале 1990-х годов. Аллергологический анамнез не отягощен. Лекарственной непереносимости не выявлено. Домашних животных не имеет. Санитарно-гигиенические условия удовлетворительные.

При первичном объективном исследовании в июле 2018 г. состояние расценивалось как удовлетворительное. Кожные покровы бледноватые, сыпи не было. Определялась краевая субиктеричность склер. При аускультации во всех отделах выслушивалось везикулярное дыхание. ЧДД – 18/мин. Перкуторно над легкими – ясный легочный звук. Тоны сердца приглушены, шумы не выслушивались. Границы абсолютной и относительной сердечной тупости не изменены. ЧСС – 81/мин., ритмичный, удовлетворительных качеств. АД – 125/85 мм. рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Размеры печени по Курлову 10×9×7 см, при пальпации безболезненная, край плотный. Селезенка не увеличена. Поколачивание по поясничной области было безболезненным билатерально. Неврологический статус – без особенностей.

Было назначено лабораторное обследование в объеме: ОАК, ОАМ, биохимия крови, альфа-фетопротеин, серологическое исследование крови (суммарные антитела к ВИЧ, ВГС, HBsAg, анти-HAV IgM), молекулярно-генетическое исследование крови методом ПЦР (ДНК HBV, РНК HCV). УЗИ ОБП. Рекомендована компрессионная эластография печени.

Результаты анализов: ОАК, ОАМ, биохимия крови без патологии; анти-HIV отрицательно; альфа-фетопротеин более 300 МЕ/мл – значительное увеличение; анти-HCV, HBsAg положительно. ПЦР к HBV, HCV отрицательно. Результат УЗИ ОБП: состояние после резекции 5-7 сегментов печени. Размеры не увеличены. Контур печени неровный, структура паренхимы неоднородная с признаками цирротических изменений. Эластография печени не выполнялась.

Был выставлен диагноз: Хронический вирусный микст-гепатит В+С: нерепликативная фаза, без биохимической активности. Исходы: Цирроз печени (класс А по Child-Pugh), гепатоцеллюлярная карцинома T3N0M0. Поскольку показаний для противовирусной и гепатопротективной терапии не было, больному назначено динамическое диспансерное наблюдение с лабораторным обследованием раз в 3 мес.

При очередном лабораторном мониторинге 10.09.2019 методом ПЦР была обнаружена репликативная активность HBV-инфекции (ДНК HBV – 255 МЕ/мл, при этом обратило на себя внимание нетипируемость генотипа вируса), больной дообследован методом ПЦР в объеме: биохимия крови, альфа-фетопротеин, РНК HDV, РНК HGV. В результате РНК HGV – отрицательно, была обнаружена репликация HDV-инфекции: РНК HDV – обнаружено (количественное определение лабораторно недоступно). Также обращало на себя внимание появление ранее отсутствующего цитолитического синдрома (АлАТ – 82 Ед/л, АсАТ – 53 Ед/л), также высокий уровень альфа-фетопротеина – более 300 МЕ/мл. Клинический диагноз был уточнен: Хронический вирусный микст-гепатит В+D+С, репликативная фаза по HBV (низкая вирусная нагрузка, генотип вируса не типирован) + HDV-инфекция, интегративная фаза по HCV-инфекции, минимальной биохимической активности (с преобладанием цитолитического синдрома) с исходом в цирроз печени (класс А по Child-Pugh) и гепатоцеллюлярный рак (T3N0M0).

## Обсуждение клинического случая

Изучением проблемы хронических вирусных микст-гепатитов активно занимаются как отечественные, так и зарубежные специалисты. Так, диссертационное исследование о сравнительной клинической характеристике вариантов хронического HBV-, HCV-, HDV-микст гепатита (Есмембетов К.И., 2013) показывает, что тройной инфекции HBV/HCV/HDV, особенно у молодых мужчин с употреблением внутривенных наркотиков в анамнезе, что имело место в нашем кейсе, свойственна высокая активность печеночного процесса с быстрым развитием цирроза

печени и декомпенсации. Следует отметить, что в нашем случае цирроз печени был диагностирован относительно недавно, и декомпенсация, видимо, еще не настала.

В аналогичном исследовании современных клинико-эпидемиологических аспектов хронических вирусных микст-гепатитов (Авдеева М.Г., Городин В.Н., Кулбужева М.И. и др., 2015) было отмечено, что прогрессированию процесса с трансформацией в цирроз печени способствует одновременная репликация более чем одного типа вируса гепатита, в большей степени одновременная репликация вирусов HBV+HDV, что также имеет место в нашем случае. В разрез с данным утверждением мы находим тот факт, что цирроз печени и ГЦК у больного развились относительно рано, на фоне нереплекативной фазы по всем имеющимся вирусным гепатитам.

В недавнем зарубежном исследовании (Жээналиева Г.М., Канатбекова А. К., Абдикеримова М.М. и др., 2019) клинический акцент сделан на внепеченочной симптоматике (астеновегетативный синдром и т.п.). Как отмечалось ранее, у нашего больного отсутствовали значимые субъективные жалобы на здоровье на фоне тяжелого инфекционного и онкологического процессов в печени. При этом выявить хоть сколько-нибудь выраженные внепеченочные проявления болезни не удалось.

В завершении хотелось бы отметить несколько важных уточнений. Учитывая факт потребления инъекционных наркотиков в анамнезе, разумно предположить парентеральный путь инфицирования всеми гемоконтактными вирусами гепатита. Вопрос о форме HDV-инфекции остается открытым: поскольку диагностика дельта-инфекции осуществлена существенно позже гепатитов В и С, логично предположить супер-инфицирование дельта-агентом. При этом, с одной стороны, недавнее употребление парентеральных наркотиков, как и незащищенные половые контакты, больной отрицает. С другой стороны, учитывая неблагоприятные исходы имеющихся вирусных гепатитов, оказывающих взаимное синергическое влияние, можно думать о единовременном инфицировании всеми вирусами парентеральным путем, т.е. о ко-инфекции HDV. Остается неизвестным триггер, запустивший репликацию HBV+HDV-инфекции, повлекшую появление хоть и незначительного, но ранее отсутствующего цитолитического синдрома.

Отметим факт отсутствия возможности генотипирования HBV-инфекции при наличии репликации вируса. Несмотря на то, что региональные лабораторные возможности ограничены определением А, В, С и D генотипов, из которых D и А наиболее распространены на территории России, можно предположить редкий генотип HBV-инфекции (Е, F, G, H, I, J), что, в свою очередь, могло бы негативно отразиться на прогнозе имеющегося микст-гепатита.

Кроме того, на протяжении всего периода диспансерного наблюдения обращало на себя внимание несоответствие тяжести болезни и субъективного состояния больного: кроме периодически появляющегося чувства тяжести в правом подреберье, у больного никогда не проявлялась симптоматика, связанная с тяжелым онкологическим процессом в печени.

## Заключение

Таким образом, можно отметить, что на фоне более тяжелого течения и прогноза, которые демонстрируют больные с хроническим вирусным микст-гепатитом, наблюдается недостаток исследований в области патогенеза, естественного течения и эффективных методов лечения этой сложной группы пациентов. Необходимо дальнейшее изучение особенностей эпидемиологии, клинической картины и течения различных вариантов хронического HBV+HDV+HCV-микст гепатита.

## Литература (references)

1. Абдурахманов Д.Т., Крель П.Е., Лопаткина Т.Н. и др. Хронический гепатит D: клиническая характеристика, течение и прогноз // Клиническая гепатология. – 2009. – №1. – С. 47-50. [Abdurahmanov D.T., Krel' P.E., Lopatkina T.N. i dr. *Klinicheskaya gepatologiya*. Clinical hepatology. – 2009. – N1. – P. 47-50. (in Russian)]
2. Каплунов К.О., Крамарь Л.В. Основы инфекционных болезней с эпидемиологией у детей. Учебное пособие. – Волгоград: ВолгГМУ. – 2018. – 112 с. [Kaplunov K.O., Kramar' L.V. *Osnovy infekcionnyh boleznej s epidemiologiej u detej*. Uchebnoe posobie. Basics of infectious diseases with epidemiology in children. Study guide – Volgograd: VolgGMU. – 2018. – 112 p. (in Russian)]
3. Каплунов К.О. Чернявская О.А., Иоанниди Е.А. и др. Случай фульминантного течения острого микст-гепатита А+В // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2015. – №4(48). – С. 56-59. [Kaplunov

- К.О. СЧерныавская О.А., Иоанниди Е.А. i dr. *Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal*. Volgograd journal of medical scientific research. – 2015. – N4(48). – P. 56-59. (in Russian)]
4. Крамарь Л.В., Каплунов К.О., Секретева В.М. Клинический случай сочетанного течения острого вирусного гепатита А и гастроинтестинальной формы острого сальмонеллеза // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2015. – №4(48). – С. 50-52. [Kramar' L.V., Kaplunov K.O., Sekreteva V.M. *Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal*. Volgograd journal of medical scientific research. – 2015. – N4(48). – P. 50-52. (in Russian)]
  5. Bellecave P., Gouttenoire J., Gajer M. et al. Hepatitis B and C virus coinfection: a novel model system reveals the absence of direct viral interference // *Hepatology*. – 2009. – V.50, N1. – P. 46-55.
  6. Buti M., Homs M., Rodriguez-Frias F. et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study // *Journal of Viral Hepatology*. – 2011. – V.18, N6. – P. 434-442.
  7. Cho L.Y., Yang J.J., Ko K.P. et al. Coinfection of hepatitis B and C viruses and risk of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis // *International journal of cancer*. – 2011. – V.128, N1. – P. 176-184.

### **Информация об авторе**

*Каплунов Кирилл Олегович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kkaplunovtmss@yandex.ru

УДК 616.366-003.7-089.87-053.8

14.01.17 Хирургия

**МИНИИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА**© **Оморов Р.А.<sup>1</sup>, Айтикеев А.У.<sup>1</sup>, Алиев М.Ж.<sup>2</sup>, Токтосунов А.С.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>*Кыргызская Государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Кыргызская Республика, 720020, Бишкек, ул. Ахунбаева, 92*<sup>2</sup>*№1 городская клиническая больница, Кыргызская Республика, Бишкек, 720054, ул. Ю. Фучика 15**Резюме*

**Цель.** Оценить сравнительные результаты малоинвазивных методов лечения желчнокаменной болезни у лиц пожилого и старческого возраста.

**Методика.** Под наблюдением находились 2 группы больных: 1-я холецистэктомия из минилапаротомного у 132 больных и 2-я группа из лапароскопического доступа у 106, все больные были старше 60 лет с сопутствующими патологиями. При остром холецистите профилактика включала введение антибиотиков внутримышечно, применение ультравысокочастотного магнитного поля на послеоперационную рану и ингаляционный вид терапии верхних дыхательных путей (3-4 сеансов).

**Результаты.** Воспалительные осложнения выявлены после холецистэктомии с минилапаротомным доступом у 10 (7,6%), летальный исход у 1 (0,7%), а во 2-й группе лапароскопической холецистэктомии у 7 (6,6%), летальность 1 (0,9%).

**Заключение.** Эндовидеохирургический вид лечения является более щадящим методом, но должно учитываться сочетанные болезни, показания и противопоказания. В оперативном лечении ЖКБ у больных старшего возраста можно использовать как минилапаротомный доступ, так и эндовидеохирургическое вмешательство. Не следует противопоставлять один метод другому, так как оба метода должны выполняться с учетом противопоказаний и тщательным выполнением техники этапов операций. Сопутствующие патологии являются ценным показателем при подготовке больных к операции.

*Ключевые слова:* желчнокаменная болезнь, минилапаратомия, лапароскопическая холецистэктомия, осложнения, летальность, ультравысокочастотное магнитное поле, ингаляция

**MINIMALLY INVASIVE METHODS IN THE TREATMENT OF GALLSTONE DISEASE IN OLDER PATIENTS**Omorov R.A.<sup>1</sup>, Aitikeev A.U.<sup>1</sup>, Aliyev M.Zh.<sup>2</sup>, Toktosunov A.S.<sup>1</sup><sup>1</sup>*Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaeva, 92, Akhunbaeva St., 720020, Bishkek, Kyrgyz Republic*<sup>2</sup>*City Clinical Hospital N1,15, Yu. Fuchika St., 720054, Bishkek, Kyrgyz of Republic**Abstract*

**Objective.** To evaluate the comparative results of minimally invasive methods of treatment of cholelithiasis in the elderly and senile patients.

**Methods.** Under observation there were 2 groups of patients: 1st group included 132 patients with cholecystectomy from minilaparotomic access and 2nd group –106 patients with cholecystectomy from laparoscopic access; all patients were aged over 60 years with concomitant pathologies. In acute cholecystitis, prophylaxis included the administration of antibiotics intramuscularly, the ultrahigh-frequency magnetic field of the surgical wound and the inhalation therapy of the upper respiratory tract (3-4 sessions).

**Results.** Inflammatory complications were identified after cholecystectomy with mini-appliance access in 10 cases (7.6%), fatal outcome – in 1 (0.7%), and in the 2nd group from laparoscopic cholecystectomy in 7 cases (6.6%), mortality – in 1 case (0.9%).

**Conclusions.** Endovascular surgical treatment is a more mild method, but combined diseases, indications and contraindications should be taken into account.

In surgical treatment of cholelithiasis in older patients, both mini-apparatus access and endovascular surgery can be used. In our opinion, one method should not be opposed to another, since both methods should be performed taking into account contraindications and thorough implementation of the technique of the stages of operations. Concomitant pathologies are a valuable indicator in preparing patients for surgery.

*Keywords:* gallstone disease, minilaparotomy, laparoscopic cholecystectomy, complications, mortality, ultrahigh-frequency magnetic field, inhalation

## Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) распространённое заболевание во многих странах мира и большинство исследователей отмечают ее рост в последующие годы [4-7]. В лечении этого заболевания многие хирурги отдают предпочтение минилапаротомной и лапароскопической холецистэктомии, как менее травматичному вмешательству [1-3, 8]. У больных молодого и среднего возраста эти методики используются довольно широко, но что касается больных старшего возраста, то эти сообщения в основном освещают частоту осложнений, особенно при использовании эндовидеохирургических вмешательств.

Цель исследования – оценить результаты малоинвазивных методов лечения больных ЖКБ пожилого и старческого возраста.

## Методика

Оперативное лечение выполнено у 238 больных ЖКБ, из них женщин составили 186, мужчин – 52, большинство больных были пожилого возраста в сравнении со старческим.

По полу и возрасту, давности заболевания обе группы были равнозначны, а по характеру процесса более тяжёлая была группа больных, которым холецистэктомия произведена из минилапаротомного доступа. Из числа поступивших острый холецистит имел место у 79 больных, хронический у 159, среди них были деструктивные формы калькулезного холецистита у 21 (%) (гангренозный холецистит – 8, местный перитонит – 9, перивезикулярный абсцесс – 4) больного и у 4 (%) холедохолитиаз.

Сопутствующие заболевания обнаружены у 223 (93%) поступивших (преимущественно была сердечно-сосудистая патология и хронические бронхолегочные заболевания).

В обследовании больных использовали данные объективного исследования, общий анализ крови с вычислением лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), определение печеночных и почечных тестов, ЭКГ, УЗИ, с особым вниманием на размеры желчного пузыря, желчных протоков, толщину стенок пузыря, количество конкрементов и их локализацию, обзорную рентгенографию грудной клетки, при неясных случаях провели КТ, МРТ органов брюшной полости и консультацию кардиолога или терапевта. Результаты исследования обработаны с вычислением относительных величин (%).

## Результаты исследования и их обсуждение

Все больные оперированы под эндотрахеальным наркозом, у 132 холецистэктомия выполнена из минилапаротомного доступа (5-6 см), с использованием ранорасширителей и осветительной системы [4, 6]. Из этого доступа выполняли холецистэктомию как при хроническом, так и при остром холецистите.

Противопоказанием для этого типа операции был разлитой перитонит, при остром холецистите, а при хроническом – синдром Мириizzi. По характеру заболевания эта группа больных в сравнении с лапароскопической была более тяжёлой. Типы операций и характер осложнений даны в таблице.

Таблица. Типы операций и характер осложнений у больных старшего возраста при минилапаратомном доступе

Тип операции	Всего		из них возникли осложнения					
	абс.ч.	%	плеврит	пневмония	ЧНА	нагноение раны	инфильтрат	ОИМ
Холецистэктомия	128	97,0	1	1	-	-	3	1
Холецистэктомия + внутреннее дренирование	2	1,5	-	-	1	1	-	-
Холецистэктомия + наружное дренирование	2	1,5	-	-	-	1	1	-
Всего	132	100,0	1	1	1	2	4	1

Примечание: ЧНА – частичная несостоятельность анастомоза; ОИМ – острый инфаркт миокарда

При хроническом холецистите больные получали периоперационную антибиотикопрофилактику (за 60 мин. до начала кожного разреза и к концу операции, цефазолин).

При деструктивных формах холецистита назначали цефтриаксон на протяжении 4-5 сут. [5], а в послеоперационном периоде независимо от формы холецистита, начиная со вторых суток ультравысокочастотное магнитное поле на область послеоперационной раны (3-4 сеанса) и ингаляции верхних дыхательных путей с целью профилактики воспаления.

По литературным данным приводятся осложнения в послеоперационном периоде [1, 5] и наше исследование то же указывает, что [6] в данной группе минилапаратомным доступом в послеоперационном периоде осложнения возникли у 10 больных (7,6%), у 4-х инфильтрат раны, нагноение раны у 2-х, 1 плеврит, который излечен плевральной пункцией, частичная несостоятельность анастомоза у 1-го, по одному пневмония и инфаркт миокарда, которые излечены к концу выписки из стационара.

При использовании минилапаротомного доступа у 4-х больных, у которых ЖКБ была осложнена холедохолитиазом, двум из них выполнена холедохолитотомия с наружным дренированием по Вишнеvesкому. Холецистэктомия с внутренним дренированием (холедоходуоденоанастомоз по Юрашу-Виноградову) выполнена у 2-х, так как имело место наличие мелких замазкообразных конкрементов в холедохе. У 3-х больных затруднений с выполнением дренирования холедоха не было, у одного возникла необходимость в расширении раны. После холецистэктомии с внутренним дренированием на 7 сут. после операции возникла частичная несостоятельность швов анастомоза, повторная операция не выполнялась, так как дренажи обеспечивали адекватное дренирование, и несостоятельность самостоятельно зажила.

Летальность в этой группе была одна, и обусловлена острым инфарктом миокарда, который возник на 5 сут. после операции по поводу острого гангренозного холецистита. Больному было 86 лет, длительное время страдал общим атеросклерозом, принятые меры лечения в отношении острого обширного инфаркта миокарда оказались не эффективными в результате чего больной умер. Среднее пребывание в стационаре всей группы больных составило 8,0±0,91 койко-дней.

Лапароскопическая холецистэктомия выполнена нами у 106 больных. В этой группе так же преобладали женщины и лица пожилого возраста. Противопоказанием к выполнению этого типа операции служило ожирение 3-4 степени, сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации и в анамнезе перенесенные операции по поводу разлитого перитонита, а при остром холецистите учитывали и давность заболевания (не более 3 сут.) [2, 4].

Анализ результатов данной группы показал, что осложнения имели место у 7-ми (6,6%) больных (кровотечение – 1, желчеистечение – 1, острый панкреатит – 1 и еще у одного острая почечная недостаточность, инфильтрат троакарных ран выявлен у 2, острая сердечнососудистая и дыхательная недостаточность у 1-го больного). Возникшее кровотечение было кратковременным, не более 150 мл. и было остановлено гемостатической терапией, желчеистечение у 1-го больного, которое с течением времени уменьшилось, и на 7 сутки прекратилось, при контрольном УЗИ наличие жидкости в брюшной полости не было. Более сложным было течение послеоперационного панкреатита, признаки которого появились уже в первые сутки после операции, ему назначены ингибиторы ферментов поджелудочной железы, длительная антибактериальная и инфузионная терапии [4, 8], что позволило предотвратить прогрессирование процесса. При возникшей почечной недостаточности так же удалось предотвратить ее



прогрессирование. Один больной умер от полиорганной недостаточности, развившейся в результате компартмент-синдрома, повторных операций не было. Среднее пребывание в стационаре составило  $6,2 \pm 0,37$  койко-дней.

## Заключение

В лечении желчнокаменной болезни у больных старшего возраста можно использовать как минилапаротомный доступ, так и эндовидеохирургическое вмешательство. При малоинвазивных доступах в лечении желчнокаменной болезни у больных старшего возраста частота осложнений и летальности почти на одинаковом уровне. Не следует противопоставлять один метод другому, так как оба метода должны выполняться с учетом противопоказаний и тщательным выполнением техники этапов операций. Минилапаротомный доступ имеет меньше противопоказаний по сравнению с лапароскопическим.

## Литература (references)

1. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей. – М.: Издательский дом Видар, 2006. – 568 с. [Galperin, E.I., Vetshev P.S. *Rukovodstvo po hirurgii zhelchnyh putey*. Biliary Surgery Guide. – Moscow, 2006. – 568 p. (in Russian)]
2. Григорьев Н.С., Сидаренко А.Б., Лобаков А.И. Лапароскопическая холецистэктомия при полном обратном расположении внутренних органов // Альманах клинической медицины. – 2016. – №40. – С. 138-140. [Grigorev N.S., Sidarenko A.B., Lobakov A.I. *Almanah klinicheskoy mediciny*. Almanac of clinical medicine. – 2016. – N40. – P. 138-140. (in Russian)]
3. Луцевич О.Э., Толстых М.П., Вторенко В.И. Хронический калькулезный холецистит у больных при полном обратном расположении органов // Хирургия. – 2017. – №3. – С. 97-101. [Lucevic O.E., Tolstyh M.P., Vtorenko V.I. *Hirurgiya*. Surgery. – 2017. – N3. – P. 97-101. (in Russian)]
4. Мамакеев М.М., Абдуллаев Д.С., Тилеков Э.А. Опыт лапароскопической холецистэктомии // Хирургия рубежа XX и XXI века: Материалы III конгресса хирургов Кыргызской Республики. Бишкек. – 2000. – С. 369-371. [Mamakееv M.M., Abdullaev D.S., Tilekov E.A. *Hirurgiya rubezha XX i XXI veka: Materialy III kongressa hirurov Kyrgyzskoy Respubliki*. Surgery at the turn of the 20th and 21st centuries: Materials of the III Congress of Surgeons of the Kyrgyz Republic. Bishkek, 2000. – P. 369-371. (in Russian)]
5. Нестеренко Ю.А., Михайлусов С.В., Бурова Е.А. Лечение калькулезного холецистита и его осложнений // Хирургия. – 2013. – №10. – С. 41-44. [Nesterenko Yu.A., Mihajlusov S.V., Burova E.A. *Hirurgiya*. Surgery. – 2013. – N10. – P. 41-44. (in Russian)]
6. Оморов Р.А., Аvasов Б.А., Бейшенбаев Р.К. Хирургия желчнокаменной болезни: эволюция доступов, падающие технологии // Maxima. – Бишкек, 2009. – 128с. [Omorov R.A., Avasov B.A., Beyshenbayev R.K. *Maxima*. Maxima – Bishkek, 2009. – 128 p. (in Russian)]
7. Potier R., Reineau O. Obstructive cholelithiasis and cholecystitis in a Kinkajou (potos flavus) // Journal of Zoo and Wildlife Medicine. – 2015. – V.46, N1. – P. 175-178.
8. Zanghi A., Cavallaro A., DiMattia P. Laparoscopic cholecystectomy: ultrasonic energy versus monopole electro-surgical energy // Journal European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2014. – V.18, N2. – P. 54-59.

## Информация об авторах

*Оморов Рахатбек Арзыбекович* – член-корреспондент Национальной академии наук, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. E-mail: Rahatbekomorov@mail.ru

*Айтикеев Адилет Усенович* – аспирант кафедры факультетской хирургии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. E-mail: aitike\_89@mail.ru

*Алиев Муса Жумашиевич* – кандидат медицинских наук, врач хирургического отделения №1 городской клинической больницы, Кыргызская Республика, г. Бишкек. E-mail: musa-aliev-69@mail.ru

*Токтосунов Арсен Сапарбекович* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. E-mail: arsen\_toktosunov@mail.ru

УДК 616.92/93

14.01.09 Инфекционные болезни

**СЛУЧАЙ СЕРОНЕГАТИВНОСТИ ПО TORCH-ИНФЕКЦИЯМ  
У ВЗРОСЛОГО БОЛЬНОГО С ДЛИТЕЛЬНЫМ СУБФЕБРИЛИТЕТОМ**

© Каплунув К.О.

*Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград,  
площадь Павших Борцов, 1**Резюме*

**Цель.** Обмен клиническим опытом с врачами инфекционного профиля, терапевтами, акушерами-гинекологами по обследованию длительно лихорадящих больных.

**Методика.** Комплексное изучение материалов амбулаторной карты пациента, результатов клинико-эпидемиологических и лабораторных (общеклинических, серологических, молекулярно-генетических) методов исследований пациента. Терапия описываемого больного не проводилась.

**Результаты.** В наблюдении приводится клинический случай серонегативного обследования на TORCH-инфекции 31-летнего мужчины, страдающего длительно субфебрилитетом. Серологическое исследование проводилось с целью диагностики убикуитарной инфекционной патологии: токсоплазмоза, цитомегаловирусной инфекции, вирусов простого герпеса 1, 2 типов. Ко всем указанным вирусным агентам пациент не имел специфических IgG.

**Заключение.** В процессе диагностического поиска инфекционная патология была исключена, учитывая «онкологический» характер жалоб, больной направлен на первичную амбулаторную консультацию онколога. Проспективные данные по пациенту неизвестны.

*Ключевые слова:* инфекционные болезни, TORCH-инфекции, серонегативность

**CASE OF SERONEGATIVITY FOR TORCH INFECTIONS IN A PATIENT WITH LONG-TERM  
SUBFEBRILITY**

Kaplunov K.O.

*Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., 400131, Volgograd, Russia**Abstract*

**Objective.** The exchange of clinical experience with doctors of the infectious profile, therapists, obstetricians-gynecologists on examination of long-term febrile patients.

**Method.** A comprehensive study of outpatients' records, the results of clinical and epidemiological and laboratory (general clinical, serological, molecular genetic) methods of examination of the patient. The therapy of the described patient was not carried out.

**Results.** The observation presents a clinical case of seronegative examination for TORCH infection of a 31-year-old man suffering from long-term subfebrility. Serological study was conducted to diagnose ubiquitous infectious pathology: toxoplasmosis, cytomegalovirus infection, herpes simplex viruses 1, 2 types. To all these viral agents, the patient had no specific IgG.

**Conclusion.** In the process of the diagnostic search, infectious pathology was excluded, given the "oncological" nature of the complaints, the patient was referred to the primary outpatient consultation of an oncologist. Prospective patient data are unknown.

*Key words:* infectious diseases, TORCH infections, seronegativity

**Введение**

Несмотря на то, что комплекс TORCH-инфекций представляет наибольший интерес в период прегравидарной подготовки и на ранних сроках гестации, в случае длительно текущих

лихорадочных состояний диагностический поиск подразумевает исключение в том числе этих возбудителей [4].

Группа TORCH-инфекций включает токсоплазмоз, краснуху, цитомегаловирусную инфекцию (далее – ЦМВИ), герпесвирусную инфекцию, вызванную герпесами 1 и 2 типов (далее – ВПГ 1, 2) и другие [2, 3]. Эти инфекции, несмотря на выраженные различия в биологических свойствах возбудителей, объединяются в одну группу рядом общих черт [1]: возможностью пожизненного персистирования возбудителей; убиквитарностью; крайним разнообразием клинических проявлений манифестных форм инфекции, а также наличием скрытых, бессимптомных, латентных форм инфекции; возможностью вертикальной передачи возбудителей.

Известно, что частота выявления специфических IgG к возбудителям TORCH-инфекций в серологических исследованиях у взрослого населения приближается к 100% [5-7]. Как известно, из любого правила бывают исключения. Приводим клиническое наблюдение тотального серонегативизма к TORCH-инфекциям у взрослого мужчины, страдающего длительным субфебрилитетом.

Цель – обмен клиническим опытом с врачами инфекционного профиля, терапевтами, акушерами-гинекологами по обследованию длительно лихорадящих больных.

## Методика

Проведено комплексное изучение материалов амбулаторной карты пациента, результатов клинико-эпидемиологических и лабораторных (общеклинических, серологических, молекулярно-генетических) методов исследований пациента. Терапия описываемого больного не проводилась.

## Описание клинического случая

В сентябре 2019 г. в поликлинику ГБУЗ «Городищенской ЦРБ» обратился пациент К., 31 года. При поступлении жаловался на периодическое повышение температуры, выраженную слабость, немотивированное похудание.

Из анамнеза болезни известно, что заболел постепенно в октябре 2018 г., когда впервые отметил появление вышеуказанных жалоб. Самостоятельно не лечился. Пациент многократно амбулаторно обследовался у участкового терапевта, ЛОР-врача – диагноз верифицирован не был, направлен на консультацию инфекциониста. Из анамнеза жизни известно, что больной ранее не обращался за медицинской помощью, отмечал нечастые ОРВИ. Гемотрансфузии, оперативные вмешательства, туберкулез, венерические заболевания отрицает. Аллергологический, онкологический анамнезы не отягощены. Лекарственной непереносимости не выявлено. Из эпидемиологического анамнеза известно, что контакт с больными (лихорадящими) пациент отрицает. Домашних животных не имеет. Санитарно-гигиенические условия удовлетворительные.

При первичном объективном исследовании состояние расценивалось как удовлетворительное. Субфебрилитет – 37,2° С. Кожные покровы бледные, сыпи не было, видимые слизистые оболочки интактны. При аускультации во всех отделах выслушивалось везикулярное дыхание. ЧДД – 20/мин. Перкуторно над легкими – ясный легочный звук. Тоны сердца приглушены, шумы не выслушивались. Границы абсолютной и относительной сердечной тупости не изменены. ЧСС 83/мин., ритмичный, удовлетворительных качеств. АД – 120/75 мм. рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Размеры печени по Курлову 9×8×7 см. Селезенка не увеличена. Поколачивание по поясничной области было безболезненным билатерально. Неврологический статус – без особенностей.

Поскольку верифицировать диагноз клинически оказалось затруднительно, было назначено лабораторное обследование в объеме: ОАК, ОАМ, биохимия крови, серологическое исследование крови (IgG к токсоплазмозу, ЦМВИ, ВПГ 1, 2, суммарные антитела к ВИЧ, ВГС, HBsAg, анти-HAV IgM, IgM+IgG к ЛЗН, антитела к Vi-антигену *S. typhi*, РНГА к возбудителям сыпного тифа, РПГА к возбудителям иерсиниозов), молекулярно-генетическое исследование крови методом ПЦР (ДНК *T. gondii*, ЦМВ, ВЭБ), толстая капля крови на малярию, кровь на стерильность.

Диагностический поиск осуществлялся согласно принципам обследования больных с лихорадкой неясного генеза (далее – ЛНГ). Необходимо отметить, что диагноз ЛНГ должен соответствовать общепринятым критериям: лихорадка выше 38,3°С, сохраняющаяся или появляющаяся

эпизодически в течение 3-х и более нед., при этом причина ее не должна быть установлена более 1-й нед. Поскольку все критерии ЛНГ не выполнялись, больному был выставлен предварительный диагноз: Длительный субфебрилитет неясной этиологии.

Результаты анализов: ОАК, ОАМ, биохимия крови без патологии; серология к вирусным гепатитам, ВИЧ, ЛЗН, тифо-паратифозным инфекциям, риккетсиозам и иерсиниозам отрицательно, ПЦР к вышеуказанным возбудителям отрицательно, кровь на малярию отрицательно, роста бактериальной флоры не выявлено. Обращали на себя внимание отсутствие всех специфических IgG к возбудителям TORCH-инфекций: токсоплазмозу, ЦМВИ, ВПГ 1, 2.

Учитывая полученные лабораторные показатели, «онкологический» характер жалоб больного, инфекционный генез патологии подвергся сомнению, больной был направлен на первичную консультацию онколога в Центр амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ ВОКБ №1. О дальнейшей судьбе пациента данных не получено.

### Обсуждение клинического случая

Представленный клинический случай может иметь значительный интерес, прежде всего со стороны врачей инфекционного профиля, поскольку одномоментное отсутствие всех (за исключением краснушных) специфических антител к возбудителям TORCH-инфекций регистрируется инфекционистами крайне редко. В доступной отечественной медицинской литературе (научная электронная библиотека, [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)) нам не удалось отыскать ни одного описания тотального серонегативного результата обследования взрослого больного на убиквитарные TORCH-инфекции, что подтверждает казуистическую редкость данного кейса.

Предположительно имеется несколько причин, объясняющих эту редкость. Во-первых, далеко не все государственные лабораторные службы имеют в своем распоряжении все вышеуказанные серологические тесты. Во-вторых, наиболее часто с TORCH-комплексом имеют дело акушеры-гинекологи, обследуя женщин в ходе прегравидарной подготовки или на ранних сроках беременности. Специалисты неинфекционного профиля мало заинтересованы в полученных серологических результатах, и в лучшем случае могут направить больную с сомнительными результатами анализов на консультацию инфекциониста, если последний имеется в штате клиники. В-третьих, наш конкретный случай привлек внимание не столько из-за клинико-лабораторных показателей, сколько за счет возможной онкологической общности этиопатогенеза имеющегося серонегативизма. Если бы к данному больному не относилась онконастороженность, вероятно, при исключении инфекционного генеза состояния данный случай остался бы без внимания.

Поскольку в доступной литературе нам не удалось отыскать данных по выявляемости серонегативизма при обследовании взрослых на TORCH-группу, обратимся к исследователям, изучавшим распространенность TORCH-инфекций среди разных когорт населения. По данным Acolet D., Golightly S., Springett A. (2008) распространенность токсоплазмоза среди взрослых женщин составляет 600-1000 случаев на 100 тыс. населения. По опубликованным данным ВОЗ *T. gondii* инфицировано не менее 25-50% населения Земли, хотя заболевания с манифестным течением наблюдаются, действительно, не часто. Относительно распространенности краснушной инфекции имеются данные Нисевич Л.Л. с соавторами (2002), подтверждающие, что манифестная форма заболевания также составляет лишь небольшую часть от всех случаев заражения вирусом краснухи. Что касается ЦМВ-инфекции, по данным Медовикова П.С. (2004), данный вирус выделяется из канала шейки матки у 3,5-20% практически здоровых женщин и из спермы примерно 30% практически здоровых мужчин.

Наименее известной остается заболеваемость инфекциями, ассоциированными с ВПГ 1 и 2 типов, поскольку в России регистрируется только заболеваемость аногенитальным герпесом, которая, отнюдь, не дает представления о фактическом распространении герпетической инфекции среди населения России. По данным ВОЗ IgG к ВПГ 1, 2 типов обнаруживаются у 73-99% взрослого населения. При этом большинство исследователей считает, что истинная ситуация с герпетическими инфекциями неизвестна из-за значительной частоты бессимптомных форм.

## Заключение

Принимая во внимание тот факт, что около 100% взрослого населения в детском возрасте инфицировались возбудителями TORCH-комплекса, и имеют соответствующие серологические маркеры в крови (IgG к T. gondii, ЦМВИ, ВПГ 1, 2; в случае прегравидарной подготовки дополнительно выявляются IgG к вирусу краснухи), нам показалось интересным предположить вероятные причины столь редкой серологической картины крови у взрослого мужчины. Единственным логичным объяснением данного феномена представляется иммунопатологическая составляющая серологической гипореактивности у данного пациента. Предполагаемый иммунопатологический генез развившегося состояния объединяет как имеющийся серонегативизм, так и проявленную онкологическую направленность дальнейшего диагностического поиска.

## Литература (references)

1. Марданлы С.Г., Федотова И.Э. О необходимости совершенствования эпидемиологического надзора за инфекциями TORCH-группы // Медицинский алфавит. – 2010. – Т.4, №20. – С. 39-42 [Mardanly S.G., Fedotova I.E. *Medicinskij alfavit*. Medical alphabet. – 2010. – V.4, N20. – P. 39-42 (in Russian)]
2. Каплунов К.О., Крамарь Л.В. Основы инфекционных болезней с эпидемиологией у детей. Учебное пособие. – Волгоград: ВолгГМУ. – 2018. – 112 с. [Kaplunov K.O., Kramar' L.V. *Osnovy infekcionnyh boleznej s epidemiologiej u detej*. Uchebnoe posobie. Basics of infectious diseases with epidemiology in children. Study guide – Volgograd: VolgGMU. – 2018. – 112 p. (in Russian)]
3. Каплунов К.О., Мяконький Р.В. Случай генерализованной герпетической инфекции с тяжелым атипичным течением // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2018. – №3(59). – С. 41-42. [Kaplunov K.O., Myakon'kij R.V. *Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal*. Volgograd journal of medical scientific research. – 2018. – N3(59). – P. 41-42 (in Russian)]
4. Крамарь Л.В., Карпухина О.А., Хлынина Ю.О. и др. Герпетическая инфекция 1-го и 2-го типа у детей: принципы терапии // Лекарственный вестник. – 2017. – Т.11. – №4(68). – С. 9-14. [Kramar' L.V., Karpuhina O.A., Hlynina YU.O. i dr. *Lekarstvennyj vestnik*. Pharmaceutical Bulletin. – 2017. – V.11, N4(68). – P. 9-14 (in Russian)]
5. Coyne C.B., Lazear H.M. Zika virus – reigniting the TORCH // Nature reviews. Microbiology. – 2016. – V.14, N11. – P. 707-715.
6. Neu N., Duchon J., Zachariah P. TORCH infections // Clinical Perinatology. – 2015. – V.42, N1. – P. 77-103.
7. Wang Y., Li S., Ma N. et al. The association of TORCH infection and congenital malformations: A prospective study in China // European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology. – 2019. – N240. – P. 336-340.

## Информация об авторе

Каплунов Кирилл Олегович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kkaplunovtmss@yandex.ru

УДК 616-01/-099

14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение, 14.01.08 Педиатрия

**НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ПОВЫШЕНИЕ РОЖДАЕМОСТИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ****© Шестаков Н.В.<sup>1</sup>, Крикова А.В.<sup>2</sup>, Конышко Н.А.<sup>4</sup>, Евсеев А.В.<sup>2</sup>, Дмитриева Е.В.<sup>2</sup>, Зайцева В.М.<sup>2</sup>, Шестакова О.В.<sup>3</sup>, Маликова Д.М.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Московский эндокринный завод», 109052, Россия, Москва, ул. Новохохловская, 25<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>3</sup>Общество с ограниченной ответственностью «Центр ЭКО», 214031, г. Смоленск, ул. Генерала Паскевича, 19<sup>4</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2*Резюме***Цель.** Анализ нормативно-правовой документации и стратегии повышения рождаемости в Российской Федерации.**Методика.** Контент-анализ официальных источников информации. Статистическая обработка данных включала методы описательной статистики.**Результаты.** В статье отражены результаты анализа состояния нормативно-правовой базы, регулирующей повышение рождаемости в РФ и отдельно отражены основные документы Смоленской области. Проанализированы изменения в законодательной базе, определяющие достижение целевых показателей национальной Стратегии. Подчеркнута организация медицинской помощи семьям, страдающим бесплодием, с использованием экстракорпорального оплодотворения за счет средств базовой программы обязательного медицинского страхования. Проанализирован реестр лекарственных средств и установлено, что согласно Приказу Минздрава России «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)» установлен перечень лекарственных препаратов, применяемых при лечении бесплодия с помощью ВРТ. Всего выявлен 61 препарат, включая препараты для общей анестезии.**Заключение.** Проблема повышения рождаемости рассматривается на уровне Правительства Российской Федерации, где, отдельным пунктом стоит достижение целевых показателей национального проекта «Демография». Планируется решить несколько приоритетных задач, в том числе, повышение доступности за счет средств базовой программы обязательного медицинского страхования экстракорпорального оплодотворения семьям, страдающим бесплодием.**Ключевые слова:** нормативно-правовое регулирование, вспомогательные репродуктивные технологии, бесплодие**LEGAL ASPECTS CONCERNING IMPROVEMENT OF BIRTHRATES IN THE RUSSIAN FEDERATION**  
Shestakov N.V.<sup>1</sup>, Krikova A.V.<sup>2</sup>, Konyshko N.A.<sup>4</sup>, Evseev A.V.<sup>2</sup>, Dmitrieva E.V.<sup>2</sup>, Zaitseva V.M.<sup>2</sup>, Shestakova O.V.<sup>3</sup>, Malikova D.M.<sup>2</sup><sup>1</sup>Moscow Endocrine Plant, 25, Novokhokhlovskaja St., 109052, Moscow, Russia<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>3</sup>IVF Center, Ltd, 19, Generala Paskevicha St., 214031, Smolensk, Russia<sup>4</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, 8, Building 2, Trubetskaja St., 119991, Moscow, Russia*Abstract***Objective.** The aim of the study was to analyze legal documents and national strategies concerning such an urgent health and social problem as improvement of birth rates in the Russian Federation.

**Methods.** Content analysis of official sources of information was performed. Statistic processing of the data obtained included descriptive statistics.

**Results.** The article reflects the results of an analysis of Russian National strategies targeted at increase of birthrates in the Russian Federation with a particular emphasis on Smolensk regional regulatory documents. Changes in the legislative background of the problem are considered and analyzed. National Public Health Strategies aimed at medical support to families suffering from infertility and potentials of in vitro fertilization procedures covered by compulsory national health insurance policy are emphasized. The registry of medicines was analyzed and thus, totally 61 drugs used in vitro fertilization procedures, including drugs for general anesthesia were identified.

**Conclusion.** Low birth rates are an urgent national health problem considered by the Russian Government. National aims in the context are clearly formulated in the Russian National Project «Demography». Several priorities are focused on, including accessibility and affordability of in vitro fertilization procedures covered by the national compulsory health insurance policy.

*Keywords:* legal aspects, assisted reproductive technology, infertility

## Введение

По-прежнему в Российской Федерации достаточно остро стоит проблема, связанная с демографической ситуацией. Об этом говорится в Послании Президента Российской Федерации, где главный упор сделан на повышение рождаемости [1]. Кроме того, данная проблема рассматривается и на уровне Правительства Российской Федерации, где, отдельным пунктом стоит достижение целевых показателей национального проекта «Демография», в том числе и за счет повышения рождаемости [2].

На рождаемость отрицательно влияют: низкий денежный доход многих семей, отсутствие нормальных жилищных условий, современная структура семьи (ориентация на малодетность, увеличение числа неполных семей), тяжелый физический труд значительной части работающих женщин (около 15%), условия труда, не отвечающие санитарно-гигиеническим нормам, низкий уровень репродуктивного здоровья, высокое число прерываний беременности (абортов) [3].

Целями демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г. являются стабилизация численности населения к 2015 г. на уровне 142-143 млн. человек и создание условий для ее роста к 2025 г. до 145 млн. человек, а также повышение качества жизни и увеличение ожидаемой продолжительности жизни к 2015 г. до 70 лет, к 2025 г. – до 75 лет.

Достижение целей демографической политики Российской Федерации в значительной степени зависит от успешного решения широкого круга задач, в том числе и по обеспечению репродуктивного здоровья населения за счет обеспечения доступности и повышения качества медицинской помощи по восстановлению репродуктивного здоровья, в том числе вспомогательных репродуктивных технологий, снижение доли рабочих мест с тяжелыми, вредными и опасными условиями труда в целях сохранения репродуктивного здоровья.

Цель – анализ нормативно-правовой документации и стратегии повышения рождаемости в Российской Федерации.

## Методика

Контент-анализ официальных источников информации – техника сбора информации, производимого на основе систематического выявления соответствующих целям и задачам исследования характеристик. Контент-анализ предполагает использование определенных стандартизированных процедур, обеспечивающих формализацию и измерение исследуемых признаков.

Статистическая обработка данных включала методы описательной статистики. Статистический анализ результатов выполнен в Microsoft Excel 16 с использованием надстройки «Анализ данных». Все экспериментальные и клинические процедуры выполнялись в полном соответствии с российскими и международными этическими нормами научных исследований.

## Результаты исследования

Согласно Паспорту федерального проекта «Финансовая поддержка семей при рождении детей», не менее 70 тыс. циклов экстракорпорального оплодотворения запланировано семьям, страдающим бесплодием, за счет средств базовой программы обязательного медицинского страхования в 2019 г. Минздравом России совместно с органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации будет организована медицинская помощь семьям, страдающим бесплодием, с использованием экстракорпорального оплодотворения за счет средств базовой программы обязательного медицинского страхования.

Органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации осуществляют контроль за своевременным направлением медицинскими организациями, оказывающими первичную специализированную медицинскую помощь, пациентов с бесплодием на экстракорпоральное оплодотворение [4]. В результате будет проведено на 2000 циклов экстракорпорального оплодотворения больше, чем в предыдущем году.

К вспомогательным репродуктивным технологиям относятся следующие программы и методы [5]: экстракорпоральное оплодотворение; инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита; рассечение оболочки эмбриона (вспомогательный хетчинг); донорство спермы; донорство ооцитов; донорство эмбрионов; суррогатное материнство; криоконсервация гамет, эмбрионов; преимплантационное генетическое тестирование; операции по получению сперматозоидов для ИКСИ.

Применение вспомогательных репродуктивных технологий закреплено на государственном уровне [7]. Реализуется Национальная стратегия [8] в области развития системы охраны репродуктивного здоровья с учетом особенностей состояния здоровья женщин, в том числе с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (включая экстракорпоральное оплодотворение). Введен порядок использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [4], противопоказания и ограничения к их применению, этапы оказания медицинской помощи (отбор пациентов для оказания медицинской помощи с использованием вспомогательных репродуктивных технологий), порядок применения ВРТ: базовая программа ВРТ – (экстракорпоральное оплодотворение); инъекция сперматозоида в цитоплазму ооцита; криоконсервация половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов; использование донорских ооцитов; использование донорской спермы; использование донорских эмбрионов; суррогатное материнство; искусственная инсеминация спермой мужа (партнера) или донора. Отдельно регламентируется применение ВРТ у ВИЧ-инфицированных пациентов; особенности использования ВРТ у серодискордантных пар в случае, когда ВИЧ-инфицирован только мужчина; особенности проведения ВРТ ВИЧ-инфицированной женщине. Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. и на плановый период 2020 и 2021 гг. включает ЭКО в вышеуказанные виды медицинской помощи. Постановление Правительства РФ от 19.03.2001 №201 (ред. от 26.06.2007) «Об утверждении Перечней медицинских услуг и дорогостоящих видов лечения в медицинских учреждениях Российской Федерации, лекарственных средств, суммы оплаты которых за счет собственных средств налогоплательщика учитываются при определении суммы социального налогового вычета» обозначает перечень дорогостоящих видов лечения в медицинских учреждениях Российской Федерации, размеры фактически произведенных налогоплательщиком расходов по которым учитываются при определении суммы социального налогового вычета, в частности, лечение бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения, культивирования и внутриматочного введения эмбриона. Выделение объемов оказания всех видов медицинской помощи на последующий год утверждается Правительством Российской Федерации, в частности определено в документе «Основные направления деятельности Правительства Российской Федерации на период до 2024 года» (утв. Правительством РФ 29.09.2018). В рамках национального проекта «Демография» Правительство планирует решить несколько приоритетных задач: поддержка и повышения качества жизни граждан старшего поколения; формирование системы мотивации граждан к здоровому образу жизни, включая здоровое питание и отказ от вредных привычек; создание для всех категорий и групп населения условий для занятий физической культурой и спортом, массовым спортом, в том числе повышение уровня обеспеченности населения объектами спорта, а также подготовка спортивного резерва. Основные меры направлены на повышение доступности за счет средств базовой программы обязательного медицинского страхования экстракорпорального оплодотворения семьям, страдающим бесплодием.

На рис. 1 и 2 отражен порядок организации оказания специализированной медицинской помощи при лечении бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО) на примере Смоленской области.





Рис. 1. Порядок организации оказания специализированной медицинской помощи при лечении бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО) на примере Смоленской области

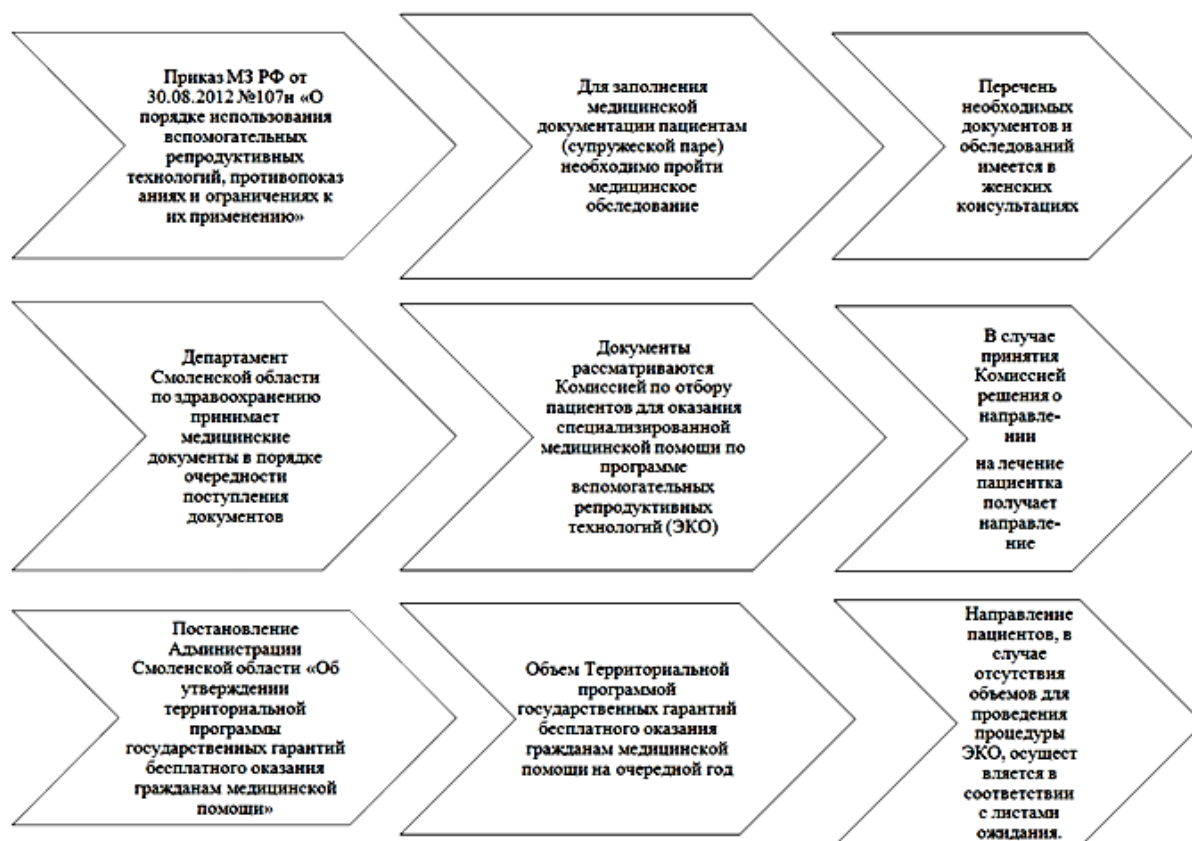


Рис. 2. Региональные особенности оказания специализированной медицинской помощи при лечении бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО)

Согласно Приказу Минздрава России от 30.10.2012 №556н (ред. от 01.02.2018) «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)» установлен перечень лекарственных препаратов, применяемых при лечении бесплодия с помощью ВРТ.

Таблица 1. Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД*	СКД**
G03GA	Гонадотропины		1,0			
		Фоллитропин альфа		МЕ	150	2400
		Фоллитропин бета		МЕ	150	2400
		Менотропины		МЕ	150	2400
		Фоллитропин альфа + Лутропин альфа		МЕ	150/75	2400/1200
G03DA	Производные прегн-4-ена		0,8			
		Прогестерон		мг	25	700
		Прогестерон		мг	600	12000
		Прогестерон		мг	90	2520
G03GA	Гонадотропины		1,0			
		Гонадотропин хорионический		МЕ	10000	10000
		Хориогонадотропин альфа		мг	0,25	0,25
G03DB	Производные прегнадиена		0,2			
		Дидрогестерон		мг	60	1200
H01CC	Антигонадотропин-релизинг гормоны		0,6			
		Ганиреликс		мг	0,25	1
		Цетрореликс		мг	0,25	1
L02AE	Аналоги гонадотропин-релизинг гормона		0,4			
		Трипторелин		мг	0,1	2,1
		Трипторелин		мг	3,75	3,75
		Гозерелин		мг	3,6	3,6
		Лейпрорелин		мг	3,75	3,75
N01AX	Другие препараты для общей анестезии		1,0			
		Пропофол		мг	300	300
N02AB	Производные фенилпиперидина		0,75			
		Фентанил		мг	0,05	0,05
N01AX	Другие препараты для общей анестезии		0,25			
		Кетамин		мг	50	50

Примечания: \* – средняя суточная доза \*\* – средняя курсовая доза

Основываясь на данном перечне, был проведен контент-анализ с использованием Государственного реестра лекарственных средств (гонадотропины, производные прегн-4-ена, производные прегнадиена, антигонадотропин-релизинг гормоны, аналоги гонадотропин-релизинг гормона, производные фенилпиперидина, другие препараты для общей анестезии) (дата обращения 23.10.2019). Всего выявлен 61 препарат, включая препараты для общей анестезии (рис. 3).

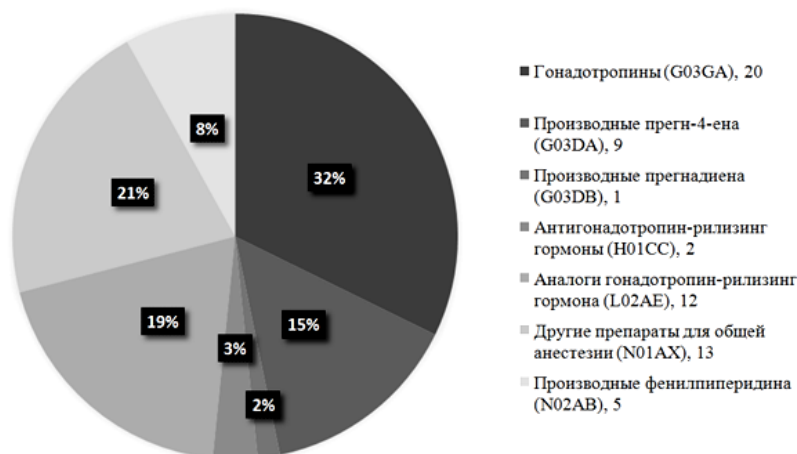


Рис. 3. Количество лекарственных препаратов (гонадотропины, производные прегн-4-ена, производные прегнадиена, антигонадотропин-рилизинг гормоны, аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, производные фенилпиперидина, другие препараты для общей анестезии) в государственном реестре лекарственных средств

Как видно из рис. 3, группы с наиболее обширным ассортиментом лекарственных препаратов – гонадотропины (зарегистрировано 20 препаратов), другие препараты для общей анестезии (13 препаратов) и аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (12 препаратов).

Распределение представленных препаратов по лекарственным формам (ЛФ) отражено на рис. 4.



Рис. 4. Сегмент лекарственных препаратов (гонадотропины, производные прегн-4-ена, производные прегнадиена, антигонадотропин-рилизинг гормоны, аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, производные фенилпиперидина, другие препараты для общей анестезии) по лекарственной форме

Как видно из рис. 4, наиболее распространенная лекарственная форма – лиофилизат для приготовления растворов (17 препаратов). Если рассматривать вторую по величине группу лекарственных форм – растворы, то в ее пределах распределение выглядит следующим образом: раствор для подкожного введения (7), раствор для внутримышечного и подкожного введения (1), раствор для внутримышечного введения (масляный) – 2, раствор для внутримышечного и внутривенного введения (3). Страны владельцы или держатели регистрационного удостоверения представлены на рис. 5.

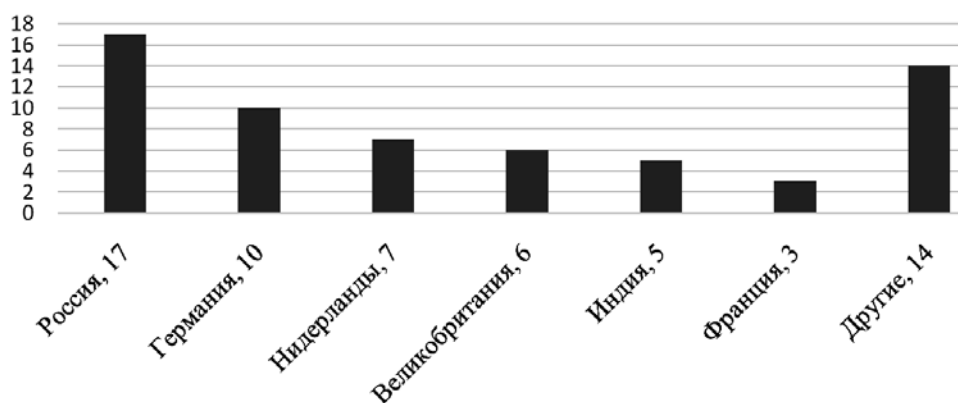


Рис. 5. Страны владельцы или держатели регистрационного удостоверения на лекарственные препараты (гонадотропины, производные прегн-4-ена, производные прегнадиена, антигонадотропин-рилизинг гормоны, аналоги гонадотропин-рилизинг гормона, производные фенилпиперидина, другие препараты для общей анестезии)

Как видно из рис. 5, лидирующее положение занимает Россия – ФГУП «Московский эндокринный завод» – 6, ООО «ЭббВи» – 2, ООО «Натива» – 2, другие – 7. Что касается зарубежных стран, то лидирующее положение занимают: ФеррингГмбХ (Германия) – 6 препаратов и Н.В. Органон (Нидерланды) – 5 препаратов.

### Обсуждение результатов исследования

Граждане Российской Федерации имеют право на криоконсервацию и хранение своих половых клеток, тканей репродуктивных органов и эмбрионов за счет личных средств и иных средств, предусмотренных законодательством Российской Федерации [6].

На данный момент бесплатно можно рассчитывать на следующие этапы ЭКО: вступление в программу; стимуляция овуляции; наблюдение за ростом и развитием фолликулов, а также их последующая пункция; искусственное оплодотворение яйцеклетки; перенос эмбрионов в полость матки; криоконсервация эмбрионов, пригодных к переносу в полость матки. До вступления в программу оплата приемов репродуктолога, процесс хранения эмбрионов, подвергшихся криоконсервации осуществляется за счет средств пациента. В случае, если процедура переноса эмбрионов не состоялась по причине наличия у женщины медицинских показаний или беременность не наступила, она имеет право воспользоваться криопереносом за счет средств ОМС. В Российской Федерации вступили в силу дополнения в номенклатуру услуг в рамках ОМС. В квоту вошли криоконсервация, биопсии яэмбрионов и криопротокол. Причем были изменены и правила получения квот. Теперь услуги ЭКО по ОМС делятся на две группы – программа со стимуляцией и криопротокол. Направление – криопротокол по ОМС, включающее размораживание и культивирование эмбрионов; перенос эмбрионов пациентке, а также не входящие в ОМС и оплачивающиеся дополнительно: подготовка к программе – посещение врачей и УЗ мониторинги; препараты для подготовки к переносу. Применение вспомогательных репродуктивных технологий закреплено на государственном уровне [7]. Реализуется Национальная стратегия [8] в области развития системы охраны репродуктивного здоровья с учетом особенностей состояния здоровья женщин, в том числе с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (включая экстракорпоральное оплодотворение). В Российской Федерации введен порядок использования вспомогательных репродуктивных технологий.

### Заключение

Проблема повышения рождаемости рассматривается на уровне Правительства Российской Федерации, где, отдельным пунктом стоит достижение целевых показателей национального проекта «Демография». Планируется решить несколько приоритетных задач, в том числе, повышение доступности за счет средств базовой программы обязательного медицинского страхования экстракорпорального оплодотворения семьям, страдающим бесплодием.

## Литература (references)

1. Послание Президента РФ Федеральному Собранию от 20.02.2019 «Послание Президента Федеральному Собранию». [*Poslanie Prezidenta RF Federal'nomu Sobraniyu*. Russian President's Message to the Federal Assembly on February 20, 2019 «Message of the President to the Federal Assembly». (in Russian)]
2. Основные направления деятельности Правительства Российской Федерации на период до 2024 года», утв. Правительством РФ 29.09.2018. [*Osnovnye napravleniya deyatel'nosti Pravitel'stva Rossijskoj Federacii*. The main activities of the Government of the Russian Federation for the period up to 2024, the government said. the Russian government on September 29, 2018.(in Russian)]
3. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года (утв. Указом Президента РФ от 9 октября 2007 г. N 1351). [*Koncepciya demograficheskoy politiki Rossijskoj Federacii*. The concept of the demographic policy of the Russian Federation for the period up to 2025 (U.S. Presidential Decree of October 9, 2007 N 1351). (in Russian)]
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 августа 2012 г. № 107н «О Порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». [*Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii* .Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of August 30, 2012 N 107n «On the order of use of assisted reproductive technologies, contraception and restrictions on their use». (in Russian)]
5. Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация. Клинические рекомендации (протокол лечения). – 2019. – 155 с. [*Klinicheskie rekomendacii (protocol lecheniya)*. Clinical recommendations (treatment protocol). – 2019. - 155 p. (in Russian)]
6. Приказ Минздрава России №43н от 01.02.2018 «О внесении изменения в порядок использования ВРТ, противопоказания и ограничения к их применению, утвержденный приказом Минздрава РФ от 30.08.2012 №107н». [*Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii*.The order of the Ministry of Health of Russia N 43n of 01.02.2018 «On amending the procedure for the use of ART, contraception and restrictions on their use, approved by the order of the Ministry of Health of the Russian Federation on February 30, 2012 No.107n». (in Russian)]
7. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [*Federal'nyj zakon Rossijskoj Federacii*. Federal law of the Russian Federation dated 21.11.2011 N 323 «On the Basics of Citizens' Health in the Russian Federation». (in Russian)]
8. Распоряжение Правительства РФ от 08.03.2017 № 410-р «Об утверждении Национальной стратегии действий в интересах женщин на 2017 - 2022 годы». [*Rasporyazhenie Pravitel'stva RF*. Russian Government Order of 08.03.2017 N 410-r «On approval of the National Strategy for Action for Women for 2017 – 2022». (in Russian)]

## Информация об авторах

*Шестаков Никита Владиславович* – ведущий инженер управления фармацевтических разработок ФГУП «Московский эндокринный завод». E-mail: shestakovnikita@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

*Коньшко Наталья Александровна* - доктор медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). E-mail: nkonysenko@yandex.ru

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

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

*Шестакова Ольга Владимировна* – врач-эмбриолог ООО «Центр ЭКО». E-mail: shestakova.o@mail.ru

*Маликова Дарья Михайловна* – студент фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: malikova1915@mail.ru

УДК 616.25-002.3+616.832-004.2

14.01.04 Внутренние болезни, 14.01.17 Хирургия

**CLINICAL CASE OF PURULENT PLEURAL EFFUSION IN FEMALE PATIENT RECEIVING MULTIPLE SCLEROSIS THERAPY**© Vishnevsky O.A.<sup>1</sup>, Mikhalik D.S.<sup>1</sup>, Zhukov G.V.<sup>1</sup>, Nikolaenkova L.I.<sup>1</sup>, Vakal T.N.<sup>2</sup>, Simonenko V.V.<sup>2</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj Str., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Smolensk Railway Station Clinical Hospital, 15, 1-st Krasnoflotskij Lane, 214025, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** To demonstrate the case history of purulent pleural effusion in a female patient suffering from multiple sclerosis receiving corticosteroid pulse-treatment and her positive outcome.

**Methods.** The authors described a clinical case of a female patient with multiple sclerosis receiving pathogenetic corticosteroid pulse-treatment complicated with purulent pleural effusion and her positive beneficial outcome. An analysis of clinical information on possible infectious complications of multiple sclerosis therapies in Russian and foreign references was performed.

**Results.** A positive beneficial outcome after the treatment of left purulent pleural effusion revealed in thoracic surgery department in case of 67-years old female patient with multiple sclerosis was provided by early verification by means of X-ray examination and consequent spiral computer chest tomography as well as its optimal medical treatment.

**Conclusion.** At multidisciplinary therapeutic hospitals, the possibility of the occurrence of nosocomial opportunistic respiratory tract infectious complications in immunocompromised patients receiving hormonal treatment should be considered.

*Keywords:* multiple sclerosis, autoimmune disease, purulent pleural effusion, case history

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭМПИЕМЫ ПЛЕВРЫ У БОЛЬНОЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА**Вишневский О.А.<sup>1</sup>, Михалик Д.С.<sup>1</sup>, Жуков Г.В.<sup>1</sup>, Николаенкова Л.И.<sup>1</sup>, Вакал Т.Н.<sup>2</sup>, Симоненко В.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>ЧУЗ «Клиническая больница ОАО «РЖД» г. Смоленск», Россия, 214025, Смоленск,

1-й Краснофлотский пер., 15

*Резюме*

**Цель.** Представить клинический случай возникновения эмпиемы плевры у больной рассеянным склерозом, получавшей кортикостероидную пульс-терапию, с положительным прогнозом.

**Методика.** Представлен наблюдаемый авторами клинический случай гнойного экссудативного плеврита при гормональном лечении обострения рассеянного склероза с положительным прогнозом. Проведен анализ клинической информации отечественных и зарубежных источников о возможных инфекционных осложнениях при лечении рассеянного склероза.

**Результаты.** В клинических условиях торакального хирургического отделения достигнут положительный результат лечения эмпиемы левой плевральной полости у пациентки, страдающей ремитирующей формой рассеянного склероза при своевременной компьютерной рентгенодиагностике и оптимальной медикаментозной терапии.

**Заключение.** В условиях многопрофильных терапевтических стационаров следует помнить о возможности появления нозокомиальных оппортунистических респираторных инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных больных, получающих гормональную терапию.

*Ключевые слова:* рассеянный склероз, аутоиммунное заболевание, эмпиема плевры, клинический случай

## Introduction

Multiple sclerosis (multiple disseminated sclerosis, MS) is a chronic disease of the central nervous system of an autoimmune origin, characterized by the formation of multiple demyelinated foci in the brain tissue and in the spinal cord. Recently there is a significant increase in MS prevalence worldwide. This is due to both the very increase in MS incidence and the improvement of diagnostic methods with widespread introduction of modern neuroimaging methods into neurological practice, allowing to detect the disease at its early stages [1-3].

Autoimmune lesions in MS may be complicated with some infectious diseases, which are also caused by adverse events of pathogenetic treatment. We observed a hospitalized female patient suffering from MS, whose poor condition was complicated with purulent pleural effusion during the treatment of the underlying disease. This case is presented below.

## Methods

The authors described a clinical case history of a female patient with multiple sclerosis receiving pathogenetic corticosteroid pulse-treatment complicated with purulent pleural effusion and her positive beneficial outcome. An analysis of clinical information on possible infectious complications of multiple sclerosis therapies in Russian and foreign references was performed..

## Clinical case history

A female patient named G.I.S., 67 years old, 2-nd group of disability, was admitted to the neurological department of Smolensk Railway Station Clinical Hospital on 6<sup>th</sup> of September 2019 (case report form N6947/522).

Clinical diagnosis: underlying condition: central nervous system (CNS) demyelinating disease (multiple sclerosis), remittent course, exacerbation, vestibular ataxia, 2.5 points of Expanded Disability Status Scale (EDSS). Competing conditions: subtotal left destructive pneumonia. Left pleural effusion. Respiratory insufficiency, grade I. Concomitant diseases: coronary artery disease (cardiosclerosis). Complex (arteriosclerotic, hypoxic) dyscirculatory encephalopathy, 2A stage, cerebral asthenia, moderate cognitive disorders. Remission of duodenal peptic ulcer.

The patient complained of dizziness, loss of coordination while walking, weakness and fatigue.

She was suffering for about 15 years. At first she noticed dizziness and double vision. The patient was treated with nonspecific neurotrophic medications. However, due to the repeated episodes of persistent dizziness she had to see a doctor for a consequent examination that resulted in revealing of focal changes in her brain tissue while MRI which were characteristic for demyelinating CNS disease (MS). The patient was consulted at the department of neurology and neurosurgery of Smolensk State Medical Academy (currently named Smolensk State Medical University, SSMU for short), and the diagnosis was confirmed i.e., demyelinating central nervous system disease (MS), remittent course and the disease modifying preparation was prescribed (low dose beta-1a interferon). The female patient was observed consequently at the local polyclinic as well as at the department of neurology and neurosurgery of SSMU. She was prescribed corticosteroid methylprednisone pulse-treatment at a dose of 3.0-5.0 g in relapses of MS. The patient noticed deterioration of her general state and well-being for one month and she attributed it to severe emotional stress while working. She was treated on her own with neurotrophic drugs. Due to the lack of improvement she came unscheduled to the department of neurology and neurosurgery of SSMU, where the patient's condition was diagnosed as MS relapse, and she was referred to the hospital for glucocorticosteroidal pulse-treatment.

Neurological condition. Cranial nerves: the pupils were equal in size, the light reaction was retained. There were moderate weak convergence and slight deterioration of eyes movements in both sides. No pathology was found in the rest of cranial nerves. Reflexes were within normal ranges too. The patient's muscle strength was reduced diffusely due to asthenia. Neither sensitive disorders nor any meningeal signs were revealed. Romberg's sign was negative but after the treatment the coordination finger-nose tests improved and became more precise. Blood pressure was 120/80 mm Hg.

Paraclinic examination results: slight anemia was revealed in her blood tests with red blood cells (RBC) from  $3.88$  to  $3.43 \times 10^{12}/L$ , hemoglobin level 115-102 g/L, neutrophilic leukocytosis up to 87.9% with the total amount of white blood cells (WBC)  $16.7 \times 10^9/L$  and relative lymphopenia 11.2-18.2%. ESR was

very fast, 58-67 mm/h. Blood chemistry revealed the following changes: fibrinogen increase up to 6 g/L (normal upper limit 4 g/L), C-reactive protein was 86.2-198 mg/L (normal range is 0-6 mg/L), hypoproteinemia 57.6 g/L (lower limit is 65 g/L), moderate increase of alanine transaminase (ALT, or SGPT) activity 62.1 U/L (normal upper level of SGPT is 31 IU/L), significant decrease in serum iron to 3.3 mkmol/l (more than 12 mkmol/L is normal). Microprecipitation reaction, HBs antigen and anti-HCV tests were negative. No HIV antibodies were detected. No pathological changes were revealed in urine tests.

The following results were revealed on the electrocardiogram taken on admission to the hospital: sinus rhythm, 88 per min., cardiac electric axis was deflected slightly to the left. Diffuse reduction of myocardial depolarization processes was obtained.

The oculist diagnosed an initial cataract and retinal angiopathy in both eyes of the patient.

On the sixth day of hospitalization the patient's general condition worsened. She produced severe moist cough with mucus, and she had subfebrile body temperature. Discomfort occurred in the left half of her chest while breathing.

The patient was examined by a therapist who suspected moderate nosocomial pneumonia in the left lung complicated by an abscess and parapneumonic pleural effusion. The clinical pharmacologist clarified some peculiarities in the patient's history: in May 2019 she took a good rest on the Black Sea beach and unfortunately suffered from an episode of drowning with the emergency resuscitation.

There was no acid-resistant mycobacteria of tuberculosis in the patient's sputum. High power field microscoping of sputum helped to reveal large amounts of white blood cells and few plain epithelium cells.

Thoracic radiography and ultrasound examination of pleural cavities identified left-sided encysted pleurisy. Multispiral computer chest tomography obtained data of left-sided subtotal destructive pneumonia complicated by an abscess, severe pneumosclerosis, aortic calcification and sclerosis of coronary arteries.

On the 12th day of hospitalization the patient was consulted by a thoracic surgeon who recommended the treatment of the left-sided destructive pneumonia with pleurisy at the specialized thoracic surgery department in Smolensk Regional Clinical Hospital (SRCH).

While staying in bed at the neurological department the patient received the following treatment: total dose 5 g of methylprednisone, omeprazole, potassium and magnesium asparaginate, intramuscular injections of B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> vitamins with lidocaine, mexidol, actovegin, nootropil, azithromycin 1500 mg/day, ceftriaxone 2 g/day, metronidazole 500 mg/day, sulperacef 2 g/day, vancomycin 1 g/day, ambroxol and theophyllin.

On 19<sup>th</sup> of September 2019 the patient was transferred to the thoracic surgery department in Smolensk regional clinical hospital, where she was given treatment for the following 22 days up to 10.10.2019 (case report form N26552/40). The patient's condition was regarded of moderate severity, she complained of moderate pain in the left half of her chest, weakness, palpitations, high body temperature with fluctuations of fever from 38.4 to 37.2°C during the week. Pulmonary auscultation revealed weakened vesicular respiration along the left posterior axillary line. The patient underwent thoracocentesis in the left half of her chest and Bülow drainage was installed.

On 27.09.2019 on the control chest X-ray examination pronounced favourable dynamics was observed: pleural effusion decreased. Right lung pattern was normal. On the contrary, left lower lobe lung pattern was deformed and increased due to the peribronchial component. Pleural overlays and a small amount of effusion were preserved in the anterior sinus, above the diaphragm and along the interlobular pleura.

Blood tests revealed normochromic anemia with RBC  $3.23-3.44 \times 10^{12}/L$ , hemoglobin 100-103 g/L, leukemoid shift up to 1% of meta- and myelocytes with 11-5% band cells predominance, high ESR of 66-62 mm/h. WBC varied from  $5.9$  to  $9.6 \times 10^9/L$ . There were hyperfibrinogenemia 5.2 g/L with slight hypoproteinemia up to 64 g/L in blood chemistry. Urinalysis revealed severe toxic proteinuria up to 0.3 g/L.

The patient was on the adjusted antibacterial treatment with cefoperazone and sulbactam 2 g intravenously then cefepim intramuscularly 2 g b.i.d., co-trimoxazole 960 mg b.i.d. and metronidazole 1.5 g/day.

Microbiological examination of the patient's pleurisy fluid was performed in the laboratory at Smolensk Scientific Research Institute of Antimicrobial Chemotherapy (case report N1928381). It revealed *Streptococcus intermedius*, and its microscopy revealed a large number of segmental neutrophils more than 25 in the high power field and clusters of Gram-positive cocci.



Sinus tachycardia 100 per min. and diffuse repolarization decrease of the hypertrophic left ventricle were registered on the patient's electrocardiogram.

The control multispiral computer chest tomography was performed on 08.10.2019. There were no focal and infiltrative shadows in the right patient's lung. There was a residual air cavity in the upper parts of the left lung. Moderate fibrous deformation of the left lung was seen and there was a small amount of fluid (23 × 52 × 52 mm) in its posterior-lateral sinus. Mediastinum was in median location and there were no additional formations in it. The large bronchial openings could be viewed. The intrathoracic lymph nodes were not enlarged. The heart was aortic configuration. No bone-destructive changes were detected.

The female patient was discharged from the hospital for out-patient follow-up. Neurotrophic medications were indicated and she took advice to avoid hypothermia.

## Discussion of results

MS was firstly identified and described by a French neurologist J.-M. Charcot in 1886 as a nosological form of disease. This disease is characterized by its undulating course with periods of exacerbation or relapses and partial or full remission. MS affects mainly young people aged 20 to 40 years, rarely it starts in childhood and in people aged over 50 years.

Currently, there are about 3 million MS patients in the world. Women get sick 1.5-2 times more often as compared to men [3-5]. We also observed a remitting course of MS in the female patient that is consistent with epidemiological data.

The medical and social significance of MS is determined by the fact that this disease is characterized by the development of persistent disability. During the first 5 years from the MS onset about 43% of patients lose their working ability and when the disease is persistent up to 10 years 72% of patients become disabled [3]. Our patient was examined for 2-nd disability group for the last 11 years. According to MS morbidity prevalence there are zones with high, moderate and low incidence. The disease is especially common in North America and North-Western Europe. The number of MS patients in the North-Western regions of the European part of Russia, in Siberia and in the Far East has significantly increased. MS morbidity rate varies 2-70 per 100,000 people in different regions of our country. There are more than 150,000 patients with MS in Russia, and there are about 7000 patients only in Moscow. In recent years, this disease has been noticed in those regions where it was not observed previously (Central Asia, Transcaucasia) [1, 2].

There is a benign form of MS with its remitting course and this case we discuss here. Remissions and relapses are observed but each deterioration ends with a fairly complete restoration of the disturbed neural functions. There is almost always a complete recovery after the first relapse, usually up to 4-8 weeks from the onset. Then the disease becomes progressive in about 60% of patients and this illness has progressive course from the first its symptoms in 30% of persons [1-3].

Treatment of MS consists of measures aimed to decrease demyelination of the central nervous system, and symptomatic therapy exists too. Methods against demyelination are divided into treatment of relapses and treatment of chronic progressive disease [4, 5].

It is impossible to predict the effectiveness of corticosteroids in each individual patient. Equally it is impossible to predict the result of the corticotrophin (ACTH) action to produce endogenous corticosteroids. As a response to ACTH administration in some patients, there is an increase of corticosteroids activity; a similar reaction is not observed in other patients. Probably it explains the differences of efficacy of ACTH treatment in clinical conditions. The mechanisms of action of glucocorticosteroids in demyelinating diseases are understood poorly. Although immunosuppression is most important in steroids action, its therapeutic effects may result to the reduction of edema and beneficial changes in the electrophysiological properties of nervous tissue. There are two groups of patients: treatment-responsive and irresponsive ones. The authors consider that ACTH or corticosteroids are indicated especially in acute episodes, in frequent relapses and in patients with optic neuritis [3-5].

In recent years, very high doses of methylprednisolone (10-15 mg/kg per day) have been used successfully in exacerbations of remitting course of MS. It is administered intravenously for 3-5 days then the patient takes medications orally (1 mg/kg per day) with gradually decreasing doses according to the above mentioned scheme. Many authors note greater effectiveness of methylprednisone compared to that of ACTH. Since ACTH and corticosteroids may activate tuberculosis, chest radiography is absolutely necessary before treatment [4, 5].

Unfortunately, in our patient X-ray chest examination was performed with some delay, only on the sixth day of her stay at the hospital. Probably, this may be explained by the lack of respiratory symptoms at patient's admission to the clinic.

An event of patient's drowning in spring sea water with successful resuscitation measurements may aggravate the immunosuppressive effect of subsequent pulse-treatment with glucocorticoid methylprednisone. It is possible to assume that the occurrence of bullous pulmonary foci with subsequent valve pneumothorax was due to artificial lung ventilation, which also resulted to an opportunistic infection in the left pleural cavity of our patient.

Due to its relative advantages and indications for immunosuppressive therapy in most clinical trials of disease modifying treatment of MS, patients were examined for HIV infection and hepatitis C virus (HCV), which is extremely necessary in clinical practice. Opportunistic infections were rare even in HIV-positive patients receiving MS disease modifying treatment. Most drugs affected the movement or decrease of total amount of T-lymphocytes, for example, natalizumab, fingolimod and alemtuzumab, respectively [6, 7]. Cases of Kaposi's sarcoma, cutaneous histoplasmosis and central nervous system toxoplasmosis have been reported in HIV-negative MS patients treated with fingolimod [6]. Similarly, there are rare cases of pneumocystic pneumonia, nocardiosis and listeriosis in MS patients which were given treatment with alemtuzumab, as well as Legionella pneumonia when dimethyl fumarate was administered [7, 8]. In our case, the patient did not receive any drugs that may modify the course of the underlying disease, for example, monoclonal antibodies and/or fingolimod, but only glucocorticosteroid immunosuppressive and symptomatic treatment. According to the references results, clinical X-ray observation or preventive measures are not strictly indicated in such patients, but clinicians should always be aware of the possibility of such unusual opportunistic infections. The use of disease modifying drugs for MS, including alemtuzumab, ocrelizumab and mitoxantrone, was accompanied by a statistically significant risk of infectious complications, in most cases with moderate nasopharyngitis, upper respiratory tract and urinary tract infections, although preventive measures in these cases were not indicated [9].

As far as it concerned for the opportunistic infection with *Streptococcus intermedius* strains isolated from the purulent pleural fluid of our patient named G.I.S., according to the available data of recent publications, these strains of *Streptococcus intermedius* were the most pathogenic among "Streptococcus milleri group", causing the development of deep abscesses of different localization [6].

## Conclusions

1. When planning the glucocorticoid pulse-treatment in immunocompromised patients, for example, suffering from multiple sclerosis, first of all it is necessary to perform chest radiography.
2. Patients with multiple sclerosis taking treatment with corticosteroids should undergo thorough clinical and X-ray screening to exclude the possibility of opportunistic nosocomial infections and in such cases they are to be treated with timely optimal drugs and/or preventive measures.

## References

1. Бойко А.Н., Гусев Е.И. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т.117, №2. – С. 92-106. [Boyko A.N., Gusev E.I. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry named by Korsakov S.S. – 2017. – V.117, N2. – P. 92-106. (in Russian)]
2. Хамидулла А.А. Современные аспекты диагностики и лечения рассеянного склероза // Нейрохирургия и неврология Казахстана. – 2016. – Т.42, №1. – С. 24-30. [Khamidulla A.A. *Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana*. Kazakhstan Neurosurgery and Neurology. – 2016. – V.42, N1. – P. 24-30. (in Russian)]
3. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 272 с. [Smidt T.E., Yakhno N.N. *Rasseyannyj skleroz: rukovodstvo dlya vrachej*. Multiple Sclerosis: A Guide for Doctors. – М.: MEDpress-inform, 2016. – 272 p. (in Russian)]
4. Шмидт Т.Е. На пути к индивидуализированному подходу к лечению пациентов с рассеянным склерозом // Неврологический журнал. – 2011. – Т.16, №2. – С. 4-10. [Smidt T.E. *Nevrologicheskij zhurnal*. Journal of Neurology. – 2011. – V.16, N2. – P. 4-10. (in Russian)]

5. Шмидт Т.Е. Патогенетическое лечение рассеянного склероза // Медицинский совет. – 2010. – № 9-10. – С. 74-79. [Smidt T.E. *Meditsinskij Sovet*. Medical Council. – 2010. – N9-10. – P. 74-79. (in Russian)]
6. Clarridge J.E.III, Attorri S., Musher D.M. et al. Streptococcus intermedius, Streptococcus constellatus, and Streptococcus anginosus (“Streptococcus milleri group”) are of different clinical importance and are not equally associated with abscess // *Clinical Infectious Diseases*. – 2001. – V.32. – P. 1511-1515.
7. Epstein D.J., Dunn J., Deresinski S. Infectious complications of multiple sclerosis therapies: implications for screening, prophylaxis and management // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2018. – V.5, N8. – P. 1-8.
8. Rastas C., Sirignano D., Barner A., Bruno-Murtha L.A. Legionella infection associated with dimethyl fumarate used for treatment of multiple sclerosis // *Journal of Neurology*. – 2019. – V.266, N11. – P. 2867-2868.
9. Yann K., Jackson F., Sharaf N. et al. Acute respiratory distress syndrome following alemtuzumab therapy for relapsing multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis Relative Disorders*. – 2017. – V.14. – P. 1-3.

### Information of the authors

*Vishnevsky Oleg A.* – Ph.D. in Medicine, Associate Professor of Chair of General Surgery at Smolensk State Medical University. E-mail: vishnevskioaa@gmail.com

*Mikhailik Dmitrii S.* – MD, Professor, Head of Chair of Therapy, Pediatrics and Stomatology Faculties at Smolensk State Medical University. E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

*Zhukov Gennadii V.* – Ph.D. in Medicine, Assistant of Chair of Therapy, Pediatrics and Stomatology Faculties at Smolensk State Medical University. E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

*Nikolaenkova Ludviga I.* – Ph.D. in Medicine, Assistant of Chair of Therapy, Pediatrics and Stomatology Faculties at Smolensk State Medical University. E-mail: i6.van@mail.ru

*Vakal Tatyana N.* – Head of Neurology Department at Smolensk Railway Station Clinical Hospital. E-mail: tanyavakal@gmail.com

*Simonenko Vadim V.* – Neurologist of Neurology Department at Smolensk Railway Station Clinical Hospital. E-mail: vadim.simonenko88@mail.ru

### Информация об авторах

*Вишневецкий Олег Анатольевич* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vishnevskioaa@gmail.com

*Михалик Дмитрий Степанович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

*Жуков Геннадий Валентинович* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: gennadijzhukov@yandex.ru

*Николаenkova Людвиг Ивановна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: i6.van@mail.ru

*Вакал Татьяна Николаевна* – заведующая неврологическим отделением ЧУЗ «Клиническая больница ОАО «РЖД» E-mail: tanyavakal@gmail.com

*Симоненко Вадим Владимирович* – врач-невролог ЧУЗ «Клиническая больница ОАО «РЖД» E-mail: vadim.simonenko88@mail.ru

**ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ С УЧЕТОМ СЕКРЕТООБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ЛЯМБЛИОЗОМ БЕЗ ИНФИЦИРОВАНИЯ HELICOBACTER PYLORI****© Миронова Т.А.<sup>1</sup>, Шестакова В.Н.<sup>1</sup>, Мусетова Д.А.<sup>1</sup>, Боровкова В.Н.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупская, 28<sup>2</sup>Детская клиническая больница поликлиника №1 г. Смоленска, 214000, Россия, Смоленск, ул. Багратиона, 22*Резюме*

**Цель.** Изучение особенностей клиники и течения поражений гастродуоденальной зоны с учетом секретообразующей функции у детей на фоне лямблиоза, но без инфицирования НР, для тактического подхода по оказанию ранней профилактической помощи.

**Методика.** Объектом исследования стали дети подросткового возраста (n=60). Из них 30 детей имели поражения гастродуоденальной зоны в сочетании с лямблиозом без инфицирования НР (основная группа наблюдения, 10 детей с повышенной секретообразующей функцией, 10 детей с сохранной секретообразующей функцией и 10 детей с пониженной секретообразующей функцией). Группу сравнения составили 30 детей с поражениями гастродуоденальной зоны без лямблиозной инвазии и без инфицирования НР. Диагноз поражения гастродуоденальной зоны верифицировали с помощью эзофагогастродуоденоскопии с прицельной биопсией слизистой оболочки с последующим гистологическим исследованием.

**Результаты.** Установлено, что у больных детей с поражениями гастродуоденальной зоны и сохраненной секретообразующей функцией на фоне лямблиоза без инфицирования НР заболевание начинается в возрасте 7-9 лет, длительное время протекает латентно, клиническая картина нечеткая, из ведущих симптомов характерно наличие дефицита массы тела, изменения вегетативной нервной системы в виде астено-невротического синдрома. У больных детей с поражениями гастродуоденальной зоны с пониженной секретообразующей функцией на фоне лямблиоза без инфицирования НР заболевание начинается в дошкольном возрасте (4-6 лет), протекает с выраженными астеническими и невротическими реакциями, диспепсическим синдромом, которые проявляются в виде тошноты, снижения аппетита, послаблением стула и умеренным болевым синдромом. У больных детей с поражениями гастродуоденальной зоны с повышенной секретообразующей функцией на фоне лямблиоза без инфицирования НР заболевание начинается в 10-15 лет, протекает четко с очерченной картиной с выраженным болевым синдромом, невротическими реакциями, превалирующими над астеническими нарушениями. Этим детям свойственен субфебрилитет, тошнота и изжога в утренние часы. Значительная выраженность болевого синдрома у детей в сочетании с лямблиозом без инфицирования НР, обусловлена дискинезией желудка и 12 перстной кишки по гипермоторному типу с явлениями спазма и частым сочетанием с дискинезией желчного пузыря по гипертоническому типу. Свойственный своеобразный трехволновый ритм обострения в течение года, что важно учитывать при работе с данным контингентом детей.

**Заключение.** У больных при поражении гастродуоденальной зоны с сохраненной секрецией на фоне лямблиоза без инфицирования НР заболевание начинается в возрасте 7-9 лет, длительное время протекает латентно, клиническая картина нечеткая, из ведущих симптомов характерно наличие дефицита массы тела, изменения вегетативной нервной системы в виде астено-невротического синдрома. У больных детей при поражении гастродуоденальной зоны с пониженной секрецией на фоне лямблиоза без инфицирования НР заболевание начинается в дошкольном возрасте (4-6 лет), протекает с выраженными астеническими и невротическими реакциями, диспепсическим синдромом, которые проявляются в виде тошноты, снижения аппетита, послаблением стула и умеренным болевым синдромом.

*Ключевые слова:* дети подросткового возраста, лямблиоз, поражения гастродуоденальной зоны

**FEATURES OF CLINICAL PICTURE AND COURSE OF LESIONS OF GASTRODUODENAL ZONE IN CHILDREN IN COMBINATION WITH GIARDIASIS****Mironova T.A.<sup>1</sup>, Shestakova V.N.<sup>1</sup>, Musetova D.A.<sup>1</sup>, Borovkova V.N.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Children's Clinical Hospital NI, 22, Bagration St., 214000, Smolensk, Russia

### Abstract

**Objective.** To study clinical features and course of gastroduodenal lesions taking into account secretory function in children with giardiasis, but without HP infection, for a tactical approach to early preventive care.

**Methods.** The object of the study was teenage children (n=60). Of these, 30 children had lesions of the gastroduodenal zone in combination with giardiasis without HP infection (the main observation group, 10 children with increased secretory function, 10 children with preserved secretory function and 10 children with reduced secretory function). The comparison group consisted of 30 children with lesions of the gastroduodenal zone without giardiasis invasion and without HP infection. The diagnosis of gastroduodenal lesions was verified by esophagogastroduodenoscopy with targeted mucosal biopsy followed by histological examination.

**Results.** The aim of this work was to study the characteristics of the clinic and the course of lesions of the gastroduodenal zone, taking into account the secretory function in children against lambliosis for a tactical approach to early preventive care. It was found out that in children with lesions of the gastroduodenal zone with preserved secretory function on the background of lambliosis, the disease begins at the age of 7-9 years, for a long time it is latent, the clinical picture is unclear, the leading symptoms are characterized by the presence of body weight deficit, changes in the autonomic nervous system in the form of asthenic neurotic syndrome. In children with lesions of the gastroduodenal zone with a reduced secretory function against the background of lambliosis, the disease begins at the preschool age (4-6 years), proceeds with severe asthenic and neurotic reactions, dyspeptic syndrome, which manifests itself in the form of nausea, decreased appetite, easing of the chair and moderate pain syndrome. Patients with lesions of the gastroduodenal zone with high secreting function on the background of lambliosis, the disease starts at the age of 10-15 years, runs a clearly outlined pattern with a pronounced pain syndrome, neurotic reactions prevail over depressive disorders. These children have a low-grade fever, nausea and heartburn in the morning. Significant severity of pain syndrome in children in combination with lambliosis is due to dyskinesia of the stomach and duodenum by hypermotor type with spasm phenomena and frequent combination with dyskinesia of the gallbladder by hypertensive type. Peculiar kind of three-wave rhythm of exacerbation during the year important to be considered when working with this contingent of children.

**Conclusion.** In patients with lesions of the gastroduodenal zone with preserved secretion on the background of giardiasis without HP infection, the disease begins at the age of 7-9 years, for a long time it proceeds latently, the clinical picture is unclear, the leading symptoms are characterized by the presence of body weight deficit, changes in the autonomic nervous system in the form of astheno-neurotic syndrome. Patients with lesions of gastroduodenal zone with reduced secretion on the background of giardiasis without HP infection, the disease begins at a preschool age (4-6 years), runs with pronounced asthenic and neurotic reactions, dyspeptic syndrome, is manifested as nausea, reduced appetite, loose stools and mild pain.

*Keywords:* children of adolescence, giardiasis, gastroduodenal lesions

### Введение

Как известно изолированный дуоденит в педиатрической практике встречается редко, чаще возникают сочетанные поражения гастродуоденальной зоны, сопровождающиеся нарушениями физиологических процессов регенерации и пролиферации, различными секреторными и моторно-эвакуаторными сдвигами, обуславливающими расстройства пищеварения. В доступной литературе недостаточно раскрыты вопросы, касающиеся течения поражений гастродуоденальной зоны у детей с учетом секреторной функции в сочетании с лямблиозом, но без инфицирования HP. Доказано, что для лямблиоза – развитие дуоденита в постбульбарном отделе ДПК, сопровождающегося лимфостазом и атрофией слизистой оболочки, воспалительные изменения в желудке выражены слабо, дистрофические изменения эпителия не характерны. Лямблиоз является достаточно актуальной медицинской проблемой, особенно в педиатрии. С.В. Бельмер (2004), Н.А. Коровина, И.Н. Захарова (2006) считают, что сложность выявления лямблиоза у детей обусловлена тем, что его проявления часто маскируются под различные клинические варианты гастроэнтерологической патологии (функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, синдром избыточного роста кишечной микрофлоры в тонкой кишке, синдром мальабсорбции и др.). По данным С.В. Баженова (2000) нередко лямблиоз протекает с клиникой аллергических заболеваний – рецидивирующей крапивницы, атопического дерматита, гастроинтестинальной формы пищевой аллергии, которые без адекватной терапии приобретают рецидивирующее

течение. При этом отсутствие верификации диагноза не позволяет проводить адекватную терапию. Возбудитель лямблиоза – *Lamblia intestinalis* – простейшее, обитающее в просвете тонкой кишки человека. Впервые этот возбудитель в фекалиях человека с диареей был обнаружен Ван Левенгуком в 1681 г. Позднее, в 1859 г. эти жгутиковые простейшие под названием *Gegcomonas intestinalis* были подробно описаны Д.Ф. Лямблем. В настоящее время морфологически дифференцируется 3 вида лямблий: *L. Intestinalis*, *L. Muris*, *L. agilis*. В результате исследований последних лет среди вида *L. Intestinalis* идентифицировано семь основных генетических подтипов. Лямблиоз человека связан с двумя линиями (А и В) малых подтипов лямблий. А.Я. Лысенко, М.Г. Владимирова и др. (2002) установили, что организмы типа А - встречаются среди людей и животных и представляют зоонозный тип инфекции. По данным ВОЗ (2006) его распространенность в детской популяции составляет 355 случаев на 100 тыс. детского населения. В работах Т.И. Авдюхиной с соавторами (2003) отмечено, что в Российской Федерации регистрируется более 130 тыс. случаев лямблиоза в год. Из них 70,0% составляют дети в возрасте до 14 лет. Н.А. Романенко (2000-2002) утверждал, что в различных регионах эта цифра может колебаться в большую или меньшую сторону в зависимости от социально-бытовых, жилищных условий, возможностей диагностики лямблиоза, а также настороженности врачей по поводу данной паразитарной инвазии.

Цель исследования – изучить особенности клиники и течения поражений гастродуоденальной зоны с учетом секреторобразующей функции у детей на фоне лямблиоза, но без инфицирования НР, для тактического подхода по оказанию ранней профилактической помощи.

## Методика

Объектом исследования стали дети подросткового возраста (n=60). Из них 30 детей имели поражения гастродуоденальной зоны в сочетании с лямблиозом без инфицирования НР (основная группа наблюдения, 10 детей с повышенной секреторобразующей функцией, 10 детей с сохранной секреторобразующей функцией и 10 детей с пониженной секреторобразующей функцией). Группу сравнения составили 30 детей с поражениями гастродуоденальной зоны без лямблиозной инвазии и без инфицирования НР. Дети проживали в одном регионе, обучались в однотипных школах. Динамическое наблюдение велось в течение 5 лет. Сбор материала проводился путём выкопировки первичной информации из истории развития ребенка (ф. 112/у), результатов анкетирования родителей и педагогов, с последующим клиническим осмотром и комплексной оценкой состояния здоровья. Всем детям проводились: клинические анализы крови и мочи, копрограмма, посев кала на кишечную группу, посев кала на дисбактериоз, анализ кала на яйца глистов и цисты лямблий, соскоб на энтеробиоз, биохимический анализ крови на печеночный комплекс, УЗИ органов брюшной полости: печени, желчного пузыря с оценкой показателя двигательной функции, поджелудочной железы. Диагноз поражения гастродуоденальной зоны верифицировали с помощью эзофагогастродуоденоскопии с прицельной биопсией слизистой оболочки с последующим гистологическим исследованием.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного пакета программ с использованием параметрических и непараметрических критериев, по  $\chi^2$ -критерию Пирсона с поправкой Йетса, при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Отмечено, что злоупотребление углеводистыми продуктами в 1,5 раза чаще наблюдалось у больных в сочетании с лямблиозом, а нарушения режима питания и еда всухомятку превалировала у неинвазированных детей. Не выявлено зависимости возникновения и особенностей течения болезни от ряда социальных факторов: состава семья, жилищных и бытовых условий, образования, возраста и вредных привычек родителей. Среди причин, способствующих поражениям гастродуоденальной зоны без инфицирования НР, высокий уровень занимает наследственная предрасположенность (55,5% в основной группе и 75,0% в группе сравнения,  $p=0,08$ ). К некоторому удивлению среди перенесенных заболеваний у всех больных преобладали частые респираторно-вирусные инфекции, а не поражения желудочно-кишечного тракта. У 56,7% детей группы сравнения возраст детей к началу заболевания составлял 10-12 лет, давность заболевания не превышала 2-х лет. Боли чаще возникали в дневные и утренние часы (43,0%) и лишь у больных с повышенной секрецией в ночное время (53,5%). У 2/3 детей боли не имели

четкой связи и не были связаны с приемом пищи, носили схваткообразный характер. Время появления болей, их интенсивность у большинства детей (86,7%) была в тесной зависимости от кислотообразующей функции желудка и выраженности дуоденита. Чем выше кислотообразующая функция, тем значительнее выражен болевой синдром.

В основной группе наблюдения лямблиоз предшествовал клиническим проявлениям, т.е. являлся одной из ведущих причин возникновения поражений гастродуоденальной зоны, длительность которой составляла от 3 до 5 лет. Первые признаки заболевания появлялись в 4-6 лет у детей с секреторной недостаточностью (80,0%), в 7-9 лет у детей с сохраненной секрецией (80,0%), в 10 лет у больных детей с повышенной секрецией (80,0%). Основные симптомы были характерны для поражения гастродуоденальной зоны. Однако имелись некоторые особенности. Локализация болей в большинстве случаев отмечалась в околулчковой области (66,7%). Больные имели выраженный диспепсический синдром (66,7%), что достоверно чаще, чем в группе сравнения (30,0%,  $p=0,0004$ ). Он регистрировался у 2/3 детей, сопровождался тошнотой (60,0%), снижением аппетита (50,0%), реже рвотой (30,0%), что на 35,0%, 25,0%, 22,5% чаще, чем в группе сравнения ( $p=0,0004$ ). Нарушения стула в виде поноса встречались с такой же частотой, как и запоры (36,7%), чего не зафиксировано в группе сравнения. Дефицит массы тела I степени возникал у 66,7% детей, что на 40,0% чаще, чем в группе сравнения ( $p=0,0004$ ). У каждого ребенка встречались астенические и невротические нарушения, что на 40,0% и 30,0% чаще, чем в группе сравнения ( $p=0,0004$ ). Они сопровождалась повышенной утомляемостью (60,0%), слабостью (50,0%), головной болью (40,0%), головокружениями (33,3%), что на 30,0%, 20,0%, 20,0%, 20,0% чаще, чем в группе сравнения ( $p=0,0004$ ). Астенические и невротические нарушения были более выражены у детей с сохраненной секрецией (60,0%), а невротические расстройства чаще у больных с повышенной кислотообразующей функцией (50,0%), проявляясь эмоциональной лабильностью (50,0%), плаксивостью (40,0%), раздражительностью (30,0%). У детей с пониженной секрецией (60,0%) чаще отмечались астенические нарушения, чем невротические расстройства (40,0%). У 26,7% встречалось нарушение эубиоза, представленного лактозонегативной палочкой, чего не зафиксировано в группе сравнения.

Согласно полученным результатам воспалительные изменения в желудке характеризуются у 33,3% детей антральным поверхностным гастритом, а у 56,7% респондентов распространенным поверхностным гастритом, что согласуется с литературными данными К.И. Григорьева (2008), А.М. Запруднова (2018). В 100% случаях диагностируются выраженные воспалительные изменения в постбульбарном отделе двенадцатиперстной кишки, на фоне лямблиоза без инфицирования НР чаще происходят также в постбульбарной области, сопровождающиеся лимфостазом и атрофией слизистой оболочки, воспалительные изменения в желудке выражены слабо, дистрофические изменения эпителия не характерны. При лечении лямблиоза количество обострений у большинства больных не превышает 2 раз в год. Длительность болевого синдрома колеблется от 8 до 26 дней и зависит от рационального метода лечения. Годовой ритм обострений носит трехволновый характер (весна, лето и осень). При поражениях гастродуоденальной зоны без лямблиоза и без инфицирования НР обострения возникают с сентября по март, носят двухволновый характер. Инвазия лямблиями на определенных циклах развития являются провокатором обострений патологии гастродуоденальной зоны.

## Заключение

При поражении гастродуоденальной зоны у детей на фоне лямблиоза без инфицирования *H. Pylori* характерно раннее возникновение заболеваний (4-10 лет). У больных при поражении гастродуоденальной зоны с сохраненной секрецией на фоне лямблиоза без инфицирования *H. Pylori* заболевание начинается в возрасте 7-9 лет, длительное время протекает латентно, клиническая картина нечеткая, из ведущих симптомов характерно наличие дефицита массы тела, изменения вегетативной нервной системы в виде астено-невротического синдрома. У больных детей при поражении гастродуоденальной зоны с пониженной секрецией на фоне лямблиоза без инфицирования *H. Pylori* заболевание начинается в дошкольном возрасте (4-6 лет), протекает с выраженными астеническими и невротическими реакциями, диспепсическим синдромом, которые проявляются в виде тошноты, снижения аппетита, послаблением стула и умеренным болевым синдромом. У больных детей при поражении гастродуоденальной зоны с повышенной секрецией на фоне лямблиоза без инфицирования *H. Pylori* заболевания начинается в 10 лет, протекает четко с очерченной картиной с выраженным болевым синдромом. Невротические реакции преобладают над астеническими нарушениями. Для больных детей при поражении гастродуоденальной зоны в сочетании с лямблиозом без инфицирования *H. Pylori* свойственна дуоденальная дисмоторика, проявлением которой является дуоденогастральный рефлюкс, что согласуется с литературными

данными. Детям при поражении гастродуоденальной зоны в сочетании с лямблиозом без *H. Pylori* инфицирования характерен своеобразный трехволновый ритм обострения в течение года.

## Литература (references)

1. Агафонова Е.В., Долбин Д.А., Куликов С.Н., Тюрин Ю.А. Современные аспекты диагностики лямблиоза у человека // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т.16, №17. – С. 32-34. [Agafonova E.V., Dolbin D.A., Kulikov S.N., Tyurin Yu.A. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian medical journal. – 2008. – V.16, N17. – P. 32-34. (in Russian)]
2. Ахметова Р.А. Клинико-иммунологические особенности лямблиоза у детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения // Вопросы детской диетологии. – 2005. – Т.3, №1. – С. 25-28. [Akhmetova R.A. *Voprosy detskoj dietologii*. Questions of children's dietetics. – 2005. – V.3, N1. – P. 25-28. (in Russian)]
3. Бельмер С. В. Лямблиоз у детей // Русский медицинский журнал – 2004. – Т.12, №3. – С. 141-144. [Belmer S.V. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian medical journal. – 2004. – V.12, N3. – P. 141-144. (in Russian)]
4. Григорьев К.И. Педиатрия: справочник практического врача. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – С. 296 - 308. [Grigorev K.I. *Pediatrics: practical doctor's handbook*. – 2008. – P. 296-308. (in Russian)]
5. Гузеева Т.М. Состояние заболеваемости паразитарными болезнями в Российской Федерации и задачи в условиях реогражданской службы // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2008. – №1. – С. 3-11. [Guzeeva T.M. *Medicinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni*. Medical Parasitology and parasitic diseases. – 2008. – N1. – P. 3-11. (in Russian)]
6. Дроздова С.Н. Современное течение лямблиоза у детей // Медицинский вестник. – 2008.– №15. – С. 16-17. [Drozdova S. N. *Medicinskij vestnik*. Medical Bulletin. – 2008. – N15. – P. 16-17. (in Russian)]
7. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Зайденварг Г.Е. и др. Лямблиоз у детей: проблема диагностики и выбора терапии // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т.6, №2. – С. 12-18. [Korovina N.A., Zakharova I.N., Zaidenvarg G.E. i dr. *Russkij medicinskij zhurnal*. Russian medical journal. – 2004 – V.6, N2. (in Russian)]
8. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии // Под редакцией Баранова А.А. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 608 с. [Rukovodstvo po ambulatorno-poliklinicheskoj pediatrii. Edited by A. A. Baranov. Guide to outpatient Pediatrics. – Moscow: GEOTAR-Media, 2007. – 608 p. (in Russian)]

## Информация об авторах

Миронова Татьяна Александровна – ординатор кафедры госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tanechka\_mironova\_96@inbox.ru.

Шестакова Вера Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: rtshouse@mail.ru

Мусетова Дарья Андреевна – ординатор кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail:darya-musetova@yandex.ru

Боровкова Виктория Николаевна – участковый врач-педиатр ОГБУЗ «Детская клиническая больница поликлиника №1», Смоленск. E-mail:bor.vika2016@yandex.ru



**ДИНАМИКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С ОБЩИМ НЕДОРАЗВИТИЕМ РЕЧИ ЗА ДОШКОЛЬНЫЙ ПЕРИОД, ВОСПИТЫВАЮЩИХСЯ В УЧРЕЖДЕНИЯХ СОЦИАЛЬНОЙ СФЕРЫ ДЛЯ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ****© Свобода П.Н.<sup>1</sup>, Шестакова В.Н.<sup>1</sup>, Сосин Д.В.<sup>1</sup>, Боровкова В.Н.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупская, 28<sup>2</sup>Детская клиническая больница поликлиника №1 г. Смоленска, 214000, Россия, Смоленск, ул. Багратиона, 22*Резюме*

**Цель.** Изучить показатели уровня физического развития у детей дошкольного возраста с общим недоразвитием речи для своевременных коррекционных мероприятий.

**Методика.** В исследовании приняли участие 52 ребенка дошкольного возраста. Из них 26 детей имели дефекты речи (основная группа наблюдения). 1-ю основную подгруппу составляли девочки (n=13), 2-ю мальчики (n=13). В группу сравнения включены 26 детей, которые не имели дефектов речи. В этой группе наблюдения 1-ю подгруппу сравнения составляли девочки (n=13), 2-ю подгруппу мальчики (n=13). Все дети проживали в одном регионе, консультированы узкими специалистами, включая сурдолога, логопеда и дефектолога. Клиническая оценка состояния здоровья осуществлялась в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными в НИИ гигиены детей и подростков. Физическое развитие оценивалось по основным соматометрическим (рост, масса, окружность грудной клетки) показателям при помощи центильного метода.

**Результаты.** Установлено, что дети с общим недоразвитием речи менее упитаны, имеют более низкие показатели длины тела и меньшую массу тела, по сравнению со сверстниками без дефектов речи. Дети без дефектов речевого развития не склонны к нарушению гармоничности физического развития, показатели уровня физического развития соответствуют средним данным по Российской Федерации. У всех девочек из группы сравнения встречалась нормальная масса тела, в то время как у 15,4%, 15,4%, 7,7%, 7,7% мальчиков наблюдался ее избыток I степени. Доказано, что гармоничность физического развития отражает нарастание силы и выносливости, расширение адаптационных возможностей, адекватности реакций поведения. Поэтому можно предположить, что дети с общим недоразвитием речи менее выносливы. Они хуже адаптируются к любым ситуациям, так как чаще имеют нарушения гармоничности развития.

**Заключение.** Дети в дошкольном возрасте с общим недоразвитием речи склонны к нарушению гармоничности физического развития, чаще подвержены этому мальчики, что важно учитывать при работе с таким контингентом детей.

*Ключевые слова:* дети дошкольного возраста с общим недоразвитием речи, уровень физического развития, здоровье

**FEATURES OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF PRESCHOOL CHILDREN WITH DEFECTS OF SPEECH DEVELOPMENT****Svoboda P.N.<sup>1</sup>, Shestakova V.N.<sup>1</sup>, Sosin D.V.<sup>1</sup>, Borovkova V.N.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Children's Clinical Hospital N1, 22, Bagration St., 214000, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** The aim of this work was to study the indicators of the level of physical development in preschool children with general underdevelopment of speech for timely corrective measures.

**Methods.** The study involved 52 children of preschool age. Of these, 26 children had speech defects (the main observation group). The 1st main subgroup consisted of girls (n=13), the 2nd - boys (n=13). The comparison group included 26 children who had no speech defects. In this observation group, the 1st comparison subgroup was girls (n=13), the 2nd subgroup was boys (n=13). All children lived in the same region and were consulted by narrow specialists, including a surdologist, speech therapist and speech pathologist. Clinical assessment of health was carried out in accordance with the guidelines developed in

the research Institute of hygiene of children and adolescents. Physical development was assessed by the main somatometric (height, weight, chest circumference) indicators using the centile method.

**Results.** It was found that children with general underdevelopment of speech are less well-fed, have lower body length and less body weight, compared with peers without speech defects. Children at preschool age with general underdevelopment of speech are prone to disruption of the harmony of physical development, boys are more prone to this, which is important to consider when working with such a contingent of children.

**Conclusion.** Children at preschool age with general underdevelopment of speech should regularly undergo the assessment of the anthropometric data. When identifying deviations, urgent correction is necessary, since as the child grows, there is an increase in violations of the harmony of physical development, which negatively affects the health of children. Children with general underdevelopment of speech are less well-fed, have lower body length and lower body weight, compared with peers without speech defects. In girls with general speech underdevelopment, the rate of weight gain, growth, breast circumference are less pronounced than in peers and children without speech defects. Children at preschool age with general underdevelopment of speech are prone to violation of the harmony of physical development, boys are more prone to this, which is important to consider when working with such a contingent of children.

*Keywords:* preschool children with General underdevelopment of speech, the level of physical development, health

## Введение

Нормальное протекание процесса овладения речью определяется сформированностью отдельных факторов психологического, анатомо-физиологического и социального характера. Для формирования речи определяющим является период от первого года до 3-5 лет. Именно в этот возрастной промежуток происходит интенсивное развитие мозга и его функций. Характерной особенностью речи ребенка 2-3 лет является постоянное проговаривание, сопровождение речью всех действий, игровых ситуаций. Безусловно, дети, которые не пытаются заговорить в возрасте 2-2,5 лет, должны вызывать беспокойство. Если на 3-4 году жизни ребенок не обращается с вопросами, не пользуется речью, не отвечает на вопросы, он должен быть осмотрен педиатром, логопедом, неврологом. В современной науке к лицам с нарушениями речи принято относить людей с психофизическими отклонениями различной выраженности, вызывающими расстройствами коммуникативной и обобщающей функции речи. Отмечено, что количество детей с нарушениями речевого развития возрастает, а любые их проявления влияют негативно на различные стороны жизни ребенка, отрицательно сказываясь на успешности обучения, на выборе профессии. Общее недоразвитие речи – сложное речевое расстройство у детей с нормальным слухом и сохранным интеллектом, при котором нарушено формирование основных компонентов языковой системы: лексики, грамматики, фонетики и как следствие, всей связной речи.

Цель исследования – изучить показатели уровня физического развития дошкольников с общим недоразвитием речи, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних.

## Методика

Объектом исследования стали 52 ребенка дошкольного возраста. Из них 26 детей имели дефекты речи (основная группа наблюдения). 1-ю основную группу составляли девочки (n=13), 2-ю мальчики (n=13). В группу сравнения включены 26 детей, которые не имели дефектов речи. В этой группе наблюдения 1-ю группу сравнения составляли девочки (n=13), 2-ю группу мальчики (n=13). Все дети проживали в одном регионе, консультированы узкими специалистами, включая сурдолога, логопеда и дефектолога. Клиническая оценка состояния здоровья осуществлялась в соответствии с методическими рекомендациями, разработанными в НИИ гигиены детей и подростков. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного пакета программ с использованием параметрических и непараметрических критериев при значениях  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что большинство детей дошкольного возраста с 3 лет до 7 лет имели средний уровень физического развития (92,3% в 3 года, 88,5% в 4 года, 80,8% в 5 лет, 73,1% в 6 лет, основная группа и 84,6%, 88,5%, 88,5%, 84,6% соответственно группа сравнения). Нормальную массу тела имело большинство детей в дошкольном возрасте (88,5%, 84,6%, 80,8%, 76,9% и 92,3%, 92,3%, 96,2%, 96,2% соответственно). Дисгармоничное физическое развитие формировалось у 11,5%, 15,4%, 19,2%, 26,9% дошкольников из основной группы наблюдения, чего не зафиксировано в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Обращало на себя внимание, что у девочек из основной группы наблюдения чаще определялся средний уровень физического развития (100,0%, 92,3%, 92,3%, 84,6% соответственно), чем у мальчиков (84,6%, 84,6%, 69,2%, 61,5% соответственно,  $p < 0,05$ ). В группе сравнения такой закономерности нет, у них в 4 и 5 летнем возрасте количество мальчиков со средним уровнем развития (84,6%, 92,3%, 92,3%, 84,6% соответственно) превалировало над количеством девочек со средним уровнем развития (84,6%, 84,6%, 84,6%, 84,6% соответственно), но достоверных различий не выявлено. У всех девочек из группы сравнения встречалась нормальная масса тела, в то время как у 15,4%, 15,4%, 7,7%, 7,7% мальчиков наблюдался ее избыток I степени. В то время как в основной группе наблюдения, нарушение гармоничности физического развития чаще возникало у мальчиков (15,4%, 15,4%, 30,8%, 38,3%), чем у девочек (0%, 7,7%, 7,7%, 15,4%,  $p < 0,05$ ). У них чаще встречался дефицит массы тела I степени (7,7%, 15,4%, 23,1%, 30,8%) и роста (15,4%, 15,4%, 23,1%, 23,1%), у девочек избыток массы тела I степени (15,4%, 15,4%, 15,4%, 15,4%). Как известно, гармоничность физического развития отражает нарастание силы и выносливости, расширение адаптационных возможностей, адекватности реакций поведения. Поэтому можно предположить, что дети с общим недоразвитием речи менее выносливы. Они хуже адаптируются к любым ситуациям, так как чаще имеют нарушения гармоничности развития.

Анализ антропометрических показателей позволил установить, что прирост длины тела у мальчиков из основной группы (26,55 см) и группы сравнения (27,50 см) на 1,0 см и на 0,5 см меньше, чем у девочек (27,55 см и 28,0 см). Мальчики и девочки из основной группы наблюдения имеют ростовые показатели на 1,0 см меньше, чем сверстники и сверстницы из группы сравнения.

Обращало на себя внимание, что у мальчиков из группы сравнения масса тела превалировала от года к году над показателями массы тела девочек из своей группы наблюдения и сверстников и сверстниц из основной группы (табл. 1, рис. 1, 2).

Таблица 1. Динамика антропометрических показателей детей с учетом возраста и пола

Возраст	Основная группа (n=26)		Группа сравнения (n=26)	
	мальчики с ОНР (n=13)	девочки с ОНР (n=13)	мальчики без ОНР (n=13)	девочки без ОНР (n=13)
Длина тела (см)				
3 года	97,95±1,117*	97,25±1,117*	98,30±1,114	98,50±1,127
4 года	102,45±1,128*	104,25±1,268*	105,70±1,133	106,50±1,135
5 лет	108,50±1,230*	110,40±1,143*	112,45±1,244	113,30±1,287
6 лет	114,50±1,105*	115,70±1,1318	117,25±1,148	118,40±1,125
7 лет	124,50±1,105*	124,80±1,115*	125,70±1,225*	126,50±1,135*
Масса тела (кг)				
3 года	14,70±0,454*	14,80±0,253*	15,20±0,353	15,00±0,553
4 года	15,60±0,395*	16,25±0,192*	17,55±0,424	16,50±0,392
5 лет	18,55±0,496*	19,24±0,398*	21,00±0,335	20,35±0,475
6 лет	20,45±0,553*	21,33±0,398*	23,45±0,524	22,45±0,364
7 лет	23,50±0,443	24,50±0,553	25,00±0,503	26,00±0,353
Окружность грудной клетки (см)				
3 года	52,54±0,565*	51,52±0,365*	52,95±0,234	52,75±0,313
4 года	53,53±0,436*	53,83±0,236*	55,65±0,225	55,00±0,366
5 лет	55,75±0,552*	55,90±0,452*	57,88±0,463	56,75±0,443
6 лет	56,34±0,352*	56,24±0,552*	58,15±0,363	57,85±0,573
7 лет	58,30±0,473	57,50±0,573	61,80±0,373	60,50±0,447

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

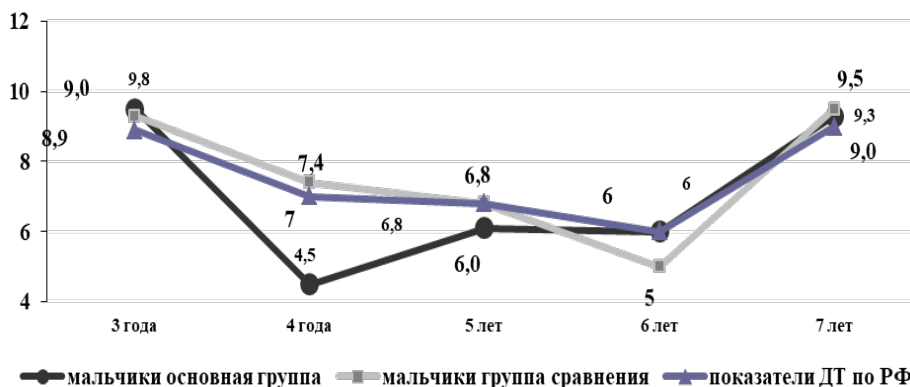


Рис. 1. Прирост показателей длины тела у мальчиков с общим недоразвитием речи учетом возраста

Прирост показателей длины тела за дошкольный период наиболее выражен у мальчиков и девочек в 3 года и 7 лет. Установлено что у девочек из основной группы наблюдения в 7 летнем возрасте прирост оказался на 2,3 см меньше, чем у мальчиков, у сверстниц из группы сравнения на 1,5 см меньше, чем у их сверстников. По данным анализа по РФ прирост показателей длины тела оказался меньше у девочек всего на 0,5 см меньше, чем у мальчиков (рис. 1, 2).

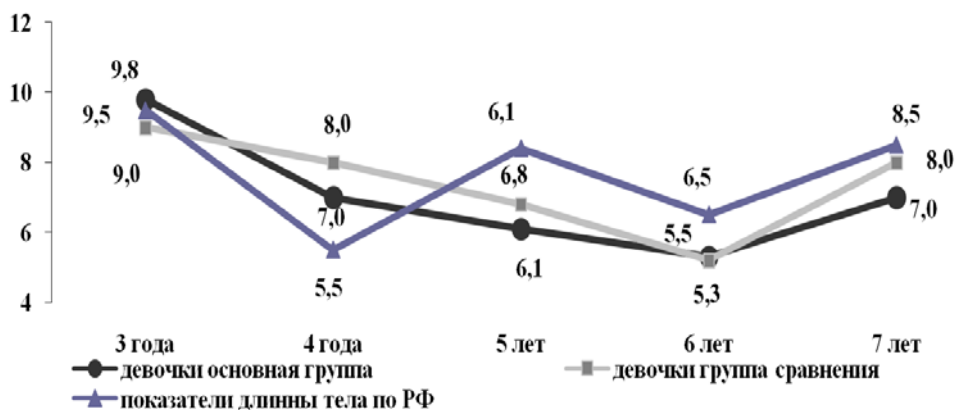


Рис. 2. Прирост показателей длины тела у девочек с общим недоразвитием речи с учетом возраста

Средняя прибавка у них составила 9,8 кг, что на 1,2 кг меньше, чем у девочек из своей группы наблюдения (11,0 кг) и на 1,0 кг больше, чем у сверстников (8,8 кг) и на 1,3 кг больше, чем у сверстниц (9,7 кг) из основной группы наблюдения (рис. 3, 4).

У девочек из основной группы показатели массы тела на 0,15 кг, 0,65 кг, 0,69 кг, 0,88 кг, 1,0 кг больше, чем у мальчиков из своей группы. Но у них масса тела на 0,35 кг, 1,3 кг, 1,76 кг, 2,12 кг, 1,5 кг меньше, чем у сверстников и на 0,15 кг, 0,25 кг, 1,11 кг, 1,12 кг, 2,5 кг меньше, чем у сверстниц из группы сравнения.

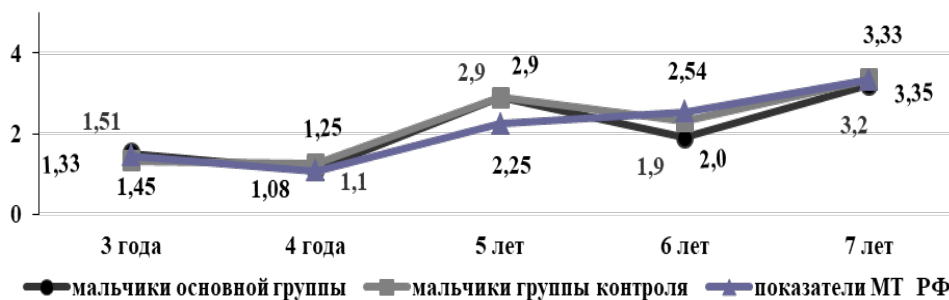


Рис. 3. Прибавка показателей массы тела у мальчиков с общим недоразвитием речи с учетом возраста

Прибавка массы тела у детей в дошкольном возрасте наиболее выражена в 5 и 7 летнем возрасте, но с большей достоверностью в 7 лет, как у мальчиков, так и девочек.

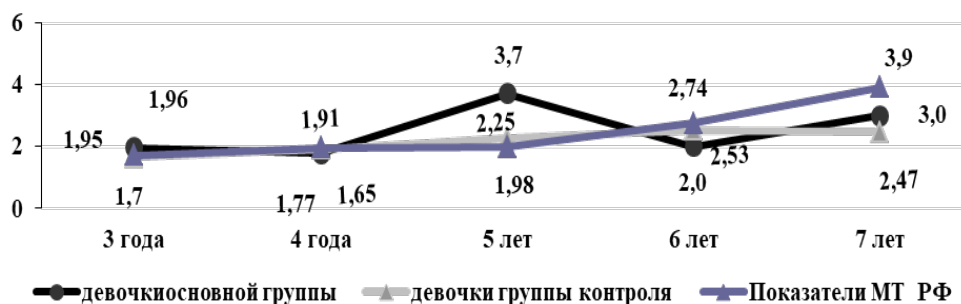


Рис. 4. Прибавка показателей массы тела у девочек с общим недоразвитием речи с учетом возраста

Установлено, что высокие величины окружности грудной клетки чаще встречались у детей группы сравнения, преимущественно у мальчиков (представлено в табл. 1), наименьшие у мальчиков из основной группы наблюдения. Средний прирост окружности грудной клетки у детей группы сравнения составил у мальчиков 8,85 см, у девочек 7,85 см, что соответствует средним показателям по РФ (рис. 5, 6).

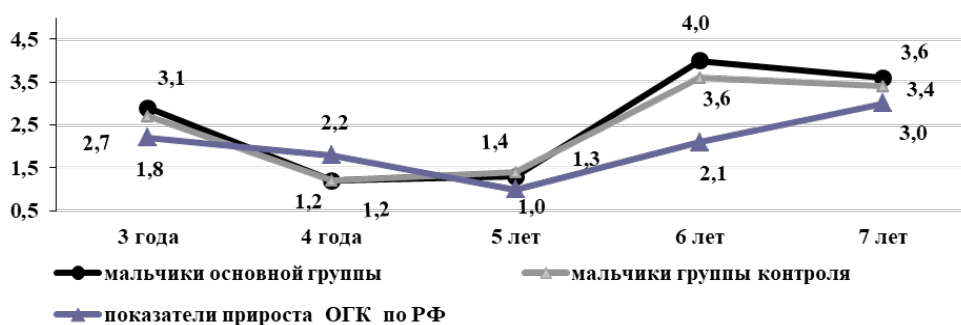


Рис. 5. Прирост показателей окружности грудной клетки у мальчиков с учетом возраста

Наибольший прирост показателей окружности грудной клетки отмечался в 3 и 6 летнем возрасте у мальчиков и в 3 и 7 лет у девочек, что согласуется с литературными данными. Наименьший прирост показателей окружности грудной клетки наблюдался у мальчиков в 4 и 5 лет, у девочек в 5 и 6 лет.

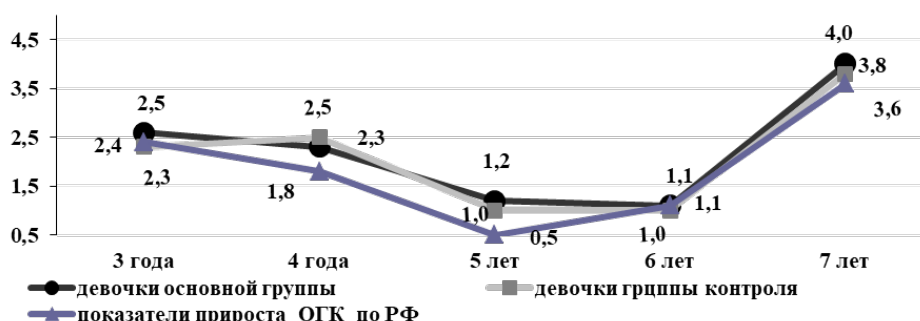


Рис. 6. Прирост показателей окружности грудной клетки у девочек из основной группы с учетом возраста

В основной группе наблюдения средний прирост окружности грудной клетки не превышал 5,76 см и 5,98 см, что на 3,09 см и на 1,87 см меньше, чем у сверстников из группы сравнения.

Принимая во внимание полученные результаты исследования, следует отметить, что прирост показателей длины и массы тела, окружности грудной клетки у детей дошкольного возраста тесно связаны с возрастом и полом ребенка.

Причинами общего недоразвития речи являются неблагоприятные факторы, воздействующие как во внутриутробном периоде развития, так и во время родовой деятельности и первого года жизни. Доказано, что индивидуальный темп продвижения ребенка с общим недоразвитием речи в речевом развитии зависит от тяжести первичного дефекта и его формы, своевременности и грамотности коррекционной работы, от компенсаторных механизмов. В.Н. Шестакова и соавт. (2016) отметили, что речевые нарушения чаще возникают при патологически протекавшей беременности и осложненных родах у матери. Также при выраженной острой и хронической гипоксии плода, при родовых травмах, особенно спинального отдела, которые сопровождаются нарушениями нервной системы. У 20,2% детей с отечным синдромом, конъюгационной желтухой, гнойно-септическими заболеваниями в неонатальном периоде. Как утверждают Broom (1995), G. Neligan et al. (1976) и M. Zorman (1999) даже незначительное внутриутробное повреждение головного мозга может привести к отклонениям в речевом развитии. При локализации поражения мозга в области структур, обеспечивающих речедвигательный механизм речи, возникают преимущественно нарушения звукопроизводительной ее стороны – дизартрии. Внутричерепные кровоизлияния могут захватывать и речевые зоны коры головного мозга, что влечет за собой различные нарушения речи коркового генеза (алалия).

Имеется ряд научных исследований, указывающих на роль в генезе речевых нарушений у детей следующих неблагоприятных факторов: наличие неполной семьи, развод родителей, отсутствие у них высшего образования, неблагоприятный психологический микроклимат и наличие вредных привычек в семье [2, 3, 5, 6]. Наиболее частой причиной общего недоразвития речи выступает совокупность причин. В доступной литературе недостаточно освещены вопросы, касающиеся уровня физического развития детей с общим недоразвитием речи. Общеизвестно, что физическое развитие детей является одним из информативных показателей уровня здоровья населения. Прежде всего, это касается соответствия массы тела длине тела [1, 3, 4, 6]. Ростовые процессы имеют максимальные темпы на 1-м году жизни, в возрасте 5-7 лет и 13-15 лет. Доказано, что масса тела лабильный показатель, поэтому она является показателем текущего состояния организма, в отличие от роста, который не сразу изменяется под влиянием различных условий и является более постоянным и устойчивым показателем [5, 6]. В доступной литературе недостаточно освещены вопросы формирования дефектов речевого развития у детей дошкольного возраста, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних, что делает работу актуальной и своевременной.

## Заключение

У детей в дошкольном возрасте с общим недоразвитием речи важнорегулярно проводить оценку антропометрических данных. При выявлении отклонений необходима срочная коррекция, так как по мере взросления ребенка происходит рост нарушений гармоничности физического развития, что негативно сказывается на здоровье детей. Дети с общим недоразвитием речи менее упитаны, имеют более низкие показатели длины тела и меньшую массу тела, по сравнению со сверстниками без дефектов речи. У девочек с общим недоразвитием речи темповые прибавки массы тела, роста, окружности груди менее выражены, чем у сверстников и детей без дефектов речи. Дети в дошкольном возрасте с общим недоразвитием речи склонны к нарушению гармоничности физического развития, чаще подвержены этому мальчики, что важно учитывать при работе с таким контингентом детей.

## Литература (references)

1. Безруких М.М., Фарбер Д.А. Физиология роста и развития детей и подростков. – М.: Союз педиатров России, 2000. – С. 229-238. [Bezrukikh M.M., Farber D.A. *Fiziologija rosta i razvitiya detej i podrostkov*. Physiology of growth and development of children and adolescents. – Moscow, 2000. – P. 229-238. (in Russian)]
2. Волкова О.С., Доскин В.А., Шестакова В.Н. Характеристика семей детей, страдающих речевыми нарушениями // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2007. – №3. – С. 23-26. [Volkova O.S., Doskin V.A., Shestakova V.N. *Problemy social'noj gigieny, zdравоохранeniya i istorii*

- mediciny. Problems of social hygiene, health care and history of medicine. – 2007. – N3. – P. 23-26. (in Russian)]*
3. Волкова О.С., Чижова Ж.Г., Терещенко Е.И., Доскин В.А. Возрастная динамика формирования речи и факторы, влияющие на возникновение дефектов речевого развития у младших школьников. // Вестник Смоленской медицинской Академии. – 2005. – №4. – С. 136-139. [Volkova O. S., ChizhovaZh. G., Tereshchenko E. I., Doskin V. A. *Vestnik Smolenskoj medicinskoj Akademii. Bulletin of the Smolensk medical Academy. – 2005. – N4. – P. 136-139. (in Russian)]*
  4. Капитонов В. Ф. Генетический подход к оценке характеристике роста и развития ребенка // Педиатрия. – 2005. – №3. – С. 58-62. [Kapitonov V. F. *Pediatrics. – 2005. – N3. – P. 58-62. (in Russian)]*
  5. Шестакова В.Н. Концептуальные взгляды на здоровье ребенка. – Смоленск, 2003. – 591 с. [Shestakov V. N. *Konceptual'nye vzglyady na zdorov'e rebenka. Conceptual views on the health of the child . – Smolensk, 2003. – P. 591. (in Russian)]*
  6. Шестакова В.Н., Конова С.Р., Чижова Ж.Г. и др. Особенности развития детей на всех этапах онтогенеза и современные подходы к оказанию помощи детям с речевыми нарушениями. – Смоленск, 2018. – 472 с. [Shestakova, V.N., Konova S.R., Chizhov J.G. i dr. *Osobennosti razvitiya detej na vseh etapah ontogeneza i sovremennye podhody k okazaniyu pomoshchi detyam s rechevymi narusheniyami . Features of children's development at all stages of ontogenesis and modern approaches to helping children with speech disorders. – Smolensk, 2018. – 472 p. (in Russian)]*

### Информация об авторах

*Свобода Павел Николаевич* – аспирант кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: svobodapavelmrt@qmail.com

*Шестакова Вера Николаевна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: rtshouse@mail.ru

*Сосин Денис Владимирович* – доктор медицинских наук, доцент кафедры физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dekpmed@smolgm.ru

*Боровкова Виктория Николаевна* – участковый врач-педиатр ОГБУЗ «Детская клиническая больница поликлиника №1», Смоленск. E-mail: bor.vika2016@yandex.ru

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ, ЖИЗНЕННОЙ ЕМКОСТИ ЛЕГКИХ И ЖИЗНЕННОГО ИНДЕКСА ДЕВОЧЕК ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА, ВОСПИТЫВАЮЩИХСЯ В ЗАМЕЩАЮЩИХ СЕМЬЯХ****© Боровкова В.Н.<sup>1</sup>, Свобода П.Н.<sup>2</sup>, Шестакова В.Н.<sup>2</sup>, Мусетова Д.А.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Детская клиническая больница поликлиника №1 г. Смоленска, 214000, Россия, Смоленск, ул. Багратиона, 22<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

**Цель.** Изучение физической работоспособности, жизненной емкости легких и жизненного индекса у девочек, проживающих в замещающих семьях, для сохранения и укрепления их здоровья. В результате исследования выявлено, что девочки, воспитывающиеся в замещающих семьях, имеют сниженный уровень физической работоспособности, низкий жизненный индекс, низкую устойчивость к гипоксии. У них более низкие функциональные возможности, что важно учитывать при составлении программ по физической активности. С целью облегчения адаптации к новым условиям и восстановления функциональных показателей физического компонента здоровья, девочкам из замещающих семей необходимо постоянное медико-психолого-педагогическое сопровождение.

**Методика.** Для оценки функционального состояния организма ребёнка использовались показатели, позволяющие выявить начальные изменения в организме на донологическом уровне, а также комплексные показатели, позволяющие оценивать динамические изменения функциональных систем в процессе роста и развития. Под наблюдением находилось 70 девочек в возрасте от 12 до 15 лет. Из них 20 девочек, проживали в замещающих семьях (основная группа наблюдения) и 50 девочек, воспитывающихся в полных семьях (группа сравнения). Физическую работоспособность оценивали методом степ-теста, ЖЕЛ (мл/кг) – жизненный индекс, отражающий функциональные способности респираторной системы, ЖЕЛ определялась методом спирометрии.

**Результаты.** Анализ функциональных параметров у девочек показал, что общая физическая работоспособность (ОФРС) укладывалась в параметры среднестатистических значений по РФ во всех группах наблюдения и не имела достоверных различий. Следует отметить, что в возрастном диапазоне 10-15 лет показатели ОФРС в основной группе достоверно ниже на 89,13 кг/мин, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Их прирост не превышал 29,14 кг/мин в основной группе и 61,19 кг/мин в группе сравнения. У девочек группы сравнения в 10-11 летнем возрасте ОФРС больше на 19,0 кг/мин, а 12-15 лет на 51,06 кг/мин, чем в основной группе ( $p < 0,05$ ), но они соответствовали среднестатистическим значениям по РФ. Количество детей, с низкими показателями ОФРС возрастало всего на 4,0% у девочек из группы сравнения и на 10,0% из основной группы наблюдения.

**Заключение.** Девочки, воспитывающиеся в замещающих семьях, имеют сниженный уровень физической работоспособности, низкую устойчивость к гипоксии. Девочки, воспитывающиеся в замещающих семьях, имеют более низкие показатели жизненной емкости легких и жизненного индекса, которые отражают снижение функциональной способности респираторного тракта, поэтому они нуждаются в постоянном контроле за физической активностью. С целью облегчения адаптации к новым условиям и восстановления функциональных показателей физического компонента здоровья, девочкам из замещающих семей необходимо постоянное медико-психолого-педагогическое сопровождение.

**Ключевые слова:** девочки подросткового возраста, физическая работоспособность, жизненная емкость легких, жизненный индекс, здоровье, физические нагрузки

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PHYSICAL PERFORMANCE, VITAL CAPACITY OF LUNGS AND VITAL INDEX OF ADOLESCENT GIRLS BROUGHT UP IN SUBSTITUTE FAMILIES****Borovkova V.N.<sup>1</sup>, Svoboda P.N.<sup>2</sup>, Shestakova V.N.<sup>2</sup>, Musetova D.A.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Children's Clinical Hospital N1, 22, Bagration St., 214000, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia



**Objective.** To study physical performance, lung capacity and life index of girls living in substitute families, to preserve and strengthen their health. The study revealed that girls raised in substitute families have a reduced level of physical performance, low life index, low resistance to hypoxia. They have lower functionality, which is important to consider when compiling programs for physical activity. In order to facilitate adaptation to new conditions and restore functional indicators of the physical component of health, girls from substitute families need constant medical, psychological and pedagogical support.

**Methods.** To assess the functional state of the child's body, indicators were used to identify the initial changes in the body at the prenosological level, as well as complex indicators to assess the dynamic changes in functional systems in the process of growth and development. 70 girls aged from 12 to 15 years were under supervision. Of these, 20 girls lived in substitute families (main observation group) and 50 girls were raised in full families (comparison group). Physical performance was assessed by step-test, CVC (ml)/body weight (kg) – vital index reflecting the functional abilities of the respiratory system, CVC was determined by spirometry.

**Results.** The analysis of functional parameters in girls showed that the overall physical performance (OPP) fell within the parameters of the average values for the Russian Federation in all groups of observation and had no significant differences. It should be noted that in the age range of 10-15 years, the indicators of OFRS in the main group are significantly lower by 89.13 kg/min than in the comparison group ( $p < 0.05$ ). Their growth did not exceed 29.14 kg/min in the main group and 61.19 kg/min in the comparison group. The girls of the comparison group at 10-11 years of age had more OFRS by 19.0 kg/min, and 12-15 years by 51.06 kg/min, than in the main group ( $p < 0.05$ ), but they corresponded to the average values for the Russian Federation. The number of children with low rates of OFRS increased by only 4.0% in girls from the comparison group and 10.0% from the main observation group.

**Conclusion.** Girls brought up in substitute families have a reduced level of physical performance, low resistance to hypoxia. Girls raised in substitute families have lower lung capacity and life index scores, which reflect a decline in the functional capacity of the respiratory tract, so they need constant monitoring of physical activity. In order to facilitate adaptation to new conditions and restore functional indicators of the physical component of health, girls from substitute families need constant medical, psychological and pedagogical support.

*Keywords:* teenage girls, functional indicators, health, physical activity

## Введение

Движение биологическая потребность организма, самый естественный регулятор и стимулятор жизнедеятельности. В процессе антропогенеза наш организм формировался в постоянном движении, но в современных условиях доля мышечных усилий в режиме жизни человека уменьшилась до 10.0%, что особенно опасно на фоне нервно-психических напряжений и возросшей умственной нагрузки, необходимой для переработки огромнейшего потока разного характера информации. Многочисленными работами отечественных и зарубежных врачей доказано, что физически тренированные люди реже болеют, заболевания у них протекают легче, менее длительно, с меньшим числом осложнений и дней потери трудоспособности. У них снижается частота сердечно-сосудистых заболеваний, инвалидизация и смертность, повышается устойчивость к простудным и инфекционным заболеваниям, кислородному голоданию, перегреванию и переохлаждению, переутомлению; уменьшается частота дефектов физического развития детей и подростков, медленнее идут процессы старения. Установлено, что уменьшение двигательной активности детей ведет к морфофункциональным изменениям многих органов и систем, снижая адаптационные возможности развивающегося организма. Естественная суточная активность девочек ниже, чем мальчиков. Девочки в меньшей мере проявляют двигательную активность самостоятельно и нуждаются в большей доле организованных форм физического воспитания. Регулярные занятия физическими упражнениями развивают не только физические качества, но и воздействуют на формирования физической и духовной культуры личности. Они являются основой здорового образа жизни и физического совершенствования, улучшая здоровье, влияя на поведение человека в быту, обществе, в процессе учебной деятельности, тем самым оказывают непосредственное воздействие на адаптационные возможности, самооценку, мотивацию и формирование межличностных отношений. В расширении спектра двигательной активности большое значение отводится семье. В доступной литературе отсутствуют данные о физической работоспособности девочек, воспитывающихся в замещающих семьях.

Цель – изучение физической работоспособности, жизненной емкости легких и жизненного индекса у девочек, проживающих в замещающих семьях, для сохранения и укрепления их здоровья.

## Методика

Для оценки функционального состояния организма ребёнка использовались показатели, позволяющие выявить начальные изменения в организме на донозологическом уровне, а также комплексные показатели, позволяющие оценивать динамические изменения функциональных систем в процессе роста и развития. Под наблюдением находилось 70 девочек в возрасте от 12 до 15 лет. Из них 20 девочек, проживали в замещающих семьях (основная группа наблюдения) и 50 девочек, воспитывающихся в полных семьях (группа сравнения). Физическую работоспособность оценивали методом степ-теста ЖЕЛ/массу тела – жизненный индекс, отражающий функциональные способности респираторной системы, ЖЕЛ определялась методом спирометрии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного пакета программ с использованием параметрических и непараметрических критериев.

## Результаты исследования и их обсуждение

Анализ функциональных параметров у девочек показал, что общая физическая работоспособность (ОФРС) укладывалась в параметры среднестатистических значений по РФ во всех группах наблюдения и не имела достоверных различий (табл.). Следует отметить, что в возрастном диапазоне 10-15 лет показатели ОФРС в основной группе достоверно ниже на 89,13 кгм/мин, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Их прирост не превышал 29,14 кгм/мин в основной группе и 61,19 кгм/мин в группе сравнения. У девочек группы сравнения в 10-11 летнем возрасте ОФРС больше на 19,0 кгм/мин, а 12-15 лет на 51,06 кгм/мин, чем в основной группе ( $p < 0,05$ ), но они соответствовали среднестатистическим значениям по РФ. Количество детей, с низкими показателями ОФРС возросло всего на 4,0% у девочек из группы сравнения и на 10,0% из основной группы наблюдения.

Таблица. Показатели физической работоспособности, жизненной емкости легких и жизненного индекса девочек с учетом возраста

Возраст	Группы		
	основная группа (n=20)	группа сравнения (n=50)	все дети (n=70)
ЖЕЛ (мл)			
10-11 лет	2188,1±22,8	2253,2±33,1	2200,3±27,9
12-15 лет	2278,7±21,4	2389,7±16,9	2334,2±19,2
ЖИ (усл. ед.)			
10-11 лет	50,48±0,82	52,84±1,65	50,22±1,41
12-15 лет	50,77±1,69	54,88±1,73	50,14±1,71
Физическая работоспособность (кгм/мин) по PWC 150-170 методом степ теста			
10-11 лет	320,67±12,43	339,68±7,44*	330,17±9,96
12-15 лет	349,81±14,55	400,87±10,0*	375,34±12,4

Примечание: различия при сравнении основной группы и группы сравнения статистически достоверны ( $p < 0,05$ ). ЖЕЛ – жизненная емкость легких, ЖИ – жизненный индекс

Можно предположить, что у девочек основной группы толерантность к физическим нагрузкам хуже, количество пациентов с высокой ОФРС на 20,0% меньше, чем в группе сравнения, а количество детей с низкой физической работоспособностью на 20,0% больше ( $p < 0,05$ ). Следовательно, физическая работоспособность у девочек, воспитывающихся в замещающих семьях, достоверно ниже, что необходимо обращать внимание при разработке программ по физической нагрузке.

Анализ результатов жизненной емкости легких (ЖЕЛ) показал, что в 10-11 лет у девочек основной группы ЖЕЛ на 75,0 мл меньше, чем у сверстниц группы сравнения, составляя 2188,1±22,8 мл

( $p < 0,05$ ). Обращало на себя внимание, что ЖЕЛ достоверно больше у девочек группы сравнения, чем у девочек, воспитывающихся в замещающих семьях (табл. 1). Прибавка ЖЕЛ в основной группе составила 90,6 мл, что на 45,1 мл меньше, чем в группе сравнения. В 12-15 лет ЖЕЛ у девочек группы сравнения на 111,1 мл больше, чем у девочек из основной группы ( $p < 0,05$ ). Доказано, что достоверных различий в показателях ЖЕЛ у школьниц, воспитывающихся в замещающих семьях, нет, но имеются достоверные различия в пользу повышения ЖЕЛ у девочек группы сравнения, свидетельствуя о достаточных резервных возможностях дыхательной системы у девочек, которые воспитываются в полных семьях.

Результаты жизненного индекса (ЖИ), которые отражали функцию респираторной системы и отношение ЖЕЛ к массе тела ребенка, показали, что в 10-11 лет девочки из основной группы имели более низкие показатели ЖИ ( $50,48 \pm 0,82$  усл. ед.), чем девочки группы сравнения ( $52,84 \pm 1,23$  усл. ед.). Среднестатистические значения ЖИ в группах девочек, воспитывающихся в замещающих семьях на 2,36 усл. ед., чем в группе сравнения (табл. 1). Прирост показателей ЖИ происходил только у девочек в группе сравнения и составлял 2,02 усл. ед.

У сверстниц в 12-15 лет из группы сравнения показатели ЖИ оказались достоверно выше на 4,11 усл. ед., чем у девочек из основной группы наблюдения, отражая положительную динамику функциональных возможностей системы внешнего дыхания. Установлено, что достоверных различий в показателях ЖИ у школьниц, воспитывающихся в замещающих семьях, нет, но имеются достоверные различия в пользу повышения ЖИ у девочек группы сравнения. Эти данные характеризуют устойчивость резервных возможностей дыхательной системы у девочек, которые воспитываются в полных семьях.

Показатели физической работоспособности жизненной емкости легких и жизненного индекса отражают морфофункциональные особенности развития организма, адаптационные возможностями и тесно взаимосвязаны с полом, возрастом и физической активностью согласно литературным источникам Шестакова В.Н. (2003). По результатам данного исследования установлено, что уменьшение двигательной активности детей ведет к морфофункциональным изменениям многих органов и систем, снижая адаптационные возможности развивающегося организма, негативно сказываясь на состоянии здоровья ребенка. Естественная суточная активность девочек ниже, чем мальчиков. Девочки в меньшей мере проявляют двигательную активность самостоятельно и нуждаются в большей доле организованных форм физического воспитания. Регулярные занятия физическими упражнениями развивают не только физические качества, но и воздействуют на формирования физической и духовной культуры личности. Они являются основой здорового образа жизни и физического совершенствования, улучшая здоровье, влияя на поведение человека в быту, обществе, в процессе учебной деятельности, тем самым оказывают непосредственное воздействие на адаптационные возможности, самооценку, мотивацию и формирование межличностных отношений. В расширении спектра двигательной активности большое значение отводится семье. В доступной литературе отсутствуют данные о физической работоспособности девочек, воспитывающихся в замещающих семьях.

## Заключение

Девочки, воспитывающиеся в замещающих семьях, имеют сниженный уровень физической работоспособности, низкую устойчивость к гипоксии. Девочки, воспитывающиеся в замещающих семьях, имеют более низкие показатели жизненной емкости легких и жизненного индекса, которые отражают снижение функциональной способности респираторного тракта, поэтому они нуждаются в постоянном контроле за физической активностью. С целью облегчения адаптации к новым условиям и восстановления функциональных показателей физического компонента здоровья, девочкам из замещающих семей необходимо постоянное медико-психолого-педагогическое сопровождение.

## Литература (references)

1. Шестакова В.Н. Концептуальные взгляды на здоровье ребенка. – Смоленск, 2003. – С. 531-532. [Shestakova V.N. *Konceptual'nye vzgljady na zdorov'e rebenka*. Conceptual views on the health of the child. – Smolensk, 2003. – P. 531-532. (in Russian)]

2. Пагаев Е.К., Мишо П.А., Жанин А.В. Физическая активность подростков // Гигиена и санитария. – 2006. – №6. – С. 64-66. [Pagaev E. K., Misha P. A., Zhanin A.V. *Gigiena i sanitariya*. Hygiene and sanitation. – 2006. – №6. – P. 64-66. (in Russian)]
3. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Физиология роста и развития детей и подростков: практическое руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 432. [Baranov A. A., Shalagina L.A. *Fiziologiya rosta i razvitiya detej i podrostkov: prakticheskoe rukovodstvo*. Physiology of growth and development of children and adolescents: a practical guide. – Moscow: GEOTAR-Media, 2006. – P. 432. (in Russian)]
4. Марченкова Ю.В., Шестакова В.Н. Особенности поведения детей и подростков, переживших различное по длительности жестокое обращение // Профилактическая и клиническая медицина.-2014. – №2. – С. 61-65. [Marchenkova Yu.V., Shestakova V.N. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*. Preventive and clinical medicine. – 2014. – N2. – P. 61-65. (in Russian)]
5. Чечельницкая С.Н., Калинин Е.М., Колокатова Л.Ф. Новая практика оценки уровня физического здоровья // Школа здоровья. – 2004. – №4. – С. 38-48. [Chechel'nitskaya S.N., Kalinin E.M., Kolokatova L.F. *Shkola zdorov'ya*. School of health. – 2004. – N4. – P. 38-48. (in Russian)]
6. Хрущев С.В., Поляков С.Д., Иванов И.Л. Экспресс оценка физического здоровья школьников. Методические рекомендации. – М., 1995. – С. 16. [Khrushchev S.V., Polyakov S.D., Ivanov I.L. *Ekspress ocenka fizicheskogo zdorov'ya shkol'nikov. Metodicheskie rekomendacii*. Express assessment of physical health of schoolchildren. Methodical recommendation. – Moscow, 1995. – P. 16. (in Russian)]

### Информация об авторах

*Боровкова Виктория Николаевна* – участковый врач-педиатр ОГБУЗ «Детская клиническая больница поликлиника №1», Смоленск. E-mail: bor.vika2016@yandex.ru

*Свобода Павел Николаевич* – аспирант кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: svobodapavelmrt@qmail.com

*Шестакова Вера Николаевна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: rtshouse@mail.ru

*Мусетова Дарья Андреевна* – ординатор кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: darya-musetova@yandex.ru

## ОБЗОРЫ

УДК 616.284-002+053.2

14.01.08 Педиатрия

**ОСТРЫЙ СРЕДНИЙ ОТИТ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**© Данилов А.И.<sup>1</sup>, Данилова Е.М.<sup>2</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Детская поликлиника №4, Россия, 21400, Смоленск, бул. Гагарина, 3*Резюме***Цель.** Изучить особенности течения и лечения острого среднего отита в детской популяции.**Методика.** Работа выполнена в рамках изучения клинической картины и лечения острого среднего отита в детской популяции. В ходе подготовки использовались данные, опубликованные в современной научной литературе.**Результаты.** Острый средний отит – воспалительный процесс, охватывающий все три отдела среднего уха: барабанную полость, клетки сосцевидного отростка, слуховую трубу и проявляющийся одним или несколькими характерными симптомами (боль в ухе, повышение температуры, снижение слуха). Основным этиологическим фактором возникновения острого среднего отита является воздействие на слизистую оболочку среднего уха бактериального или вирусного агента, часто в условиях измененной реактивности организма. Основными жалобами являются боль в ухе, повышение температуры, в некоторых случаях – гноетечение из уха и снижение слуха. В большинстве случаев достаточно проведение консервативной терапии, направленной на восстановление воздухопроводящей и дренажной функции слуховой трубы. Парацентез показан при выраженной клинической симптоматике и отоскопической картине (гиперемия, инфильтрация, выбухание барабанной перепонки) при неперфоративной форме острого среднего отита. Парацентез также показан при «стёртой» клинической картине, ухудшении состояния пациента несмотря на проводимую антимикробную терапию и нарастание показателей маркёров воспаления.**Заключение.** Длительность течения острого среднего отита составляет не более 3-х нед., однако возможно развитие затянувшегося или рецидивирующего инфекционного процесса. Рецидивирующее течение острых средних отитов приводит к развитию хронической воспалительной патологии среднего уха, к прогрессирующему понижению слуха, вызывая нарушение формирования речи и общего развития ребёнка.**Ключевые слова:** острый средний отит, диагностика, антимикробная терапия, парацентез

## ACUTE OTITIS MEDIA IN PEDIATRIC PRACTICE

Danilov A.I., Danilova E.M.

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>Children's polyclinic №4, 3, Gagarina Blvd., 21400, Smolensk, Russia*Abstract***Objective.** To study the features of the course and treatment of acute otitis media in the pediatric population.**Methods.** The research was carried out in the framework of the study of the clinical picture and treatment of acute otitis media in the pediatric population. The data published in the modern scientific literature were used in the preparation.**Results.** Acute otitis media is an inflammatory process that covers all three parts of the middle ear: the tympanic cavity, the cells of the mastoid process, the auditory tube and manifests itself with one or more characteristic symptoms (ear pain, fever, hearing loss). The main etiological factor in the occurrence of acute otitis media is the impact on the mucous membrane of the middle ear of a bacterial or viral agent,

often in conditions of altered reactivity of the body. The main complaints are ear pain, fever, in some cases – pus from the ear and hearing loss. In most cases, it is sufficient to carry out conservative therapy aimed at restoring the airway and drainage function of the auditory tube. Paracentesis is indicated in severe clinical symptoms and otoscopic picture (hyperemia, infiltration, swelling of the tympanic membrane) with non-perforative form of acute otitis media. Paracentesis is also indicated in the "erased" clinical picture, but with the deterioration of the patient despite the antimicrobial therapy and the increase in indicators of inflammation markers.

**Conclusions.** The duration of acute otitis media is not more than three weeks, but it is possible to develop a prolonged or recurrent infectious process. The recurrent course of acute otitis media leads to the development of chronic inflammatory pathology of the middle ear, to a progressive decrease in hearing, causing a violation of speech formation and general development of the child.

*Keywords:* acute otitis media, diagnosis, antimicrobial therapy, paracentesis

## Введение

Острый средний отит (ОСО) – воспалительный процесс, охватывающий все три отдела среднего уха: барабанную полость, клетки сосцевидного отростка, слуховую трубу, проявляющееся одним или несколькими характерными симптомами (боль в ухе, повышение температуры и снижение слуха).

Согласно проведенным исследованиям 20-70% респираторных инфекций у детей осложняется развитием ОСО. Более 35% детей на первом году жизни переносят ОСО 1-2 раза. 7-8% детей – многократно, в возрасте до 3 лет более 65% детей переносят ОСО 1-2 раза, а 35% детей – многократно [1]. Преобладающим механизмом проникновения инфекции в полость среднего уха является тубогенный – через слуховую трубу. Существуют и другие пути проникновения инфекции в барабанную полость: травматический, менингогенный – ретроградное распространение инфекционного менингококкового воспалительного процесса через водопроводы внутреннего лабиринта в среднее ухо. Более редко при инфекционных заболеваниях (сепсис, скарлатина, корь, туберкулез, тиф) встречается гематогенный путь распространения инфекции в среднее ухо. Основными возбудителями ОСО являются *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*, суммарная частота которых составляет около 60%, а также различные виды стрептококков. У детей младшей возрастной группы этиологическое значение имеют грамотрицательные микроорганизмы [2].

## Диагностика острого среднего отита

В основе клинической картины ОСО лежат симптомы, характерные для острого воспалительного процесса (повышение температуры тела, боль в ухе, гиперемия барабанной перепонки) и симптомы, отражающие нарушение функции звуковых (слух), реже вестибулярных (головокружение) рецепторов. Снижение слуха носит характер кондуктивной тугоухости, редко может присоединиться сенсоневральный компонент [3]. Учитывая выраженную стадийность течения ОСО, целесообразно дать клинико-диагностическую оценку каждой стадии.

Стадия острого евстахеита характеризуется прежде всего нарушением функции слуховой трубы, что и вызывает дальнейшее развитие патологического процесса. В стадии острого катарального воспаления при отоскопии барабанная перепонка гиперемизирована и утолщена, опознавательные знаки определяются с трудом или не определяются. Стадия острого гнойного воспаления обусловлена инфицированием среднего уха. Боль в ухе резко усиливается, нарастают симптомы интоксикации. Отоскопически определяется выраженная гиперемия барабанной перепонки, опознавательные знаки не видны, имеется выбухание барабанной перепонки различной степени выраженности. За счет давления гнойного секрета, его протеолитической активности в барабанной перепонке может появиться перфорация, через которую происходит эвакуация гноя в слуховой проход. Постперфоративная стадия – отоскопически определяется перфорация барабанной перепонки, из которой поступает гнойное отделяемое. В репаративную стадию пациенты практически не предъявляют жалоб. Острое воспаление в среднем ухе купируется. Отоскопия: восстановление цвета и толщины барабанной перепонки. Перфорация чаще закрывается рубцом. Однако, восстановление слизистой оболочки полостей среднего уха еще не наступило. Для оценки восстановления аэрации полостей среднего уха необходимо динамическое наблюдение пациента (проведение отоскопии и тимпанометрии) [3, 4].

В ходе проведения лабораторной диагностики рекомендовано проведение общеклинических методов исследования: общий анализ крови, при тяжелом течении – определение С-реактивного белка и прокальцитонина. При тяжелом и рецидивирующем течении рекомендовано микробиологическое исследование отделяемого из среднего уха на перфоративной стадии или при выполнении парацентеза/тимпанопункции [3]. Проведение рентгенологических методов исследования височных костей (рентгенограмма по Шюллеру и Майеру), компьютерная томография височных остей рекомендовано в случаях затяжного течения процесса, а также при подозрении на мастоидит и внутричерепные осложнения [4].

### Лечение острого среднего отита

В основе лечения ОСО лежит консервативная терапия, направленная на восстановление воздухопроводящей и дренажной функций слуховой трубы. Она включает несколько направлений лечения. Интраназальная терапия рекомендована на всех стадиях ОСО и включает использование ирригационно-элиминационных средств (туалет носа с использованием изотонического раствора натрия хлорид или морской воды); сосудосуживающих средств (деконгестантов); интраназальных глюкокортикостероидных препаратов; а также топической антимикробной терапии [5].

С целью купирования болевого синдрома рекомендовано применение системной и топической терапии. Обязательным ее компонентом является использование нестероидных противовоспалительных средств (парацетамол – 10-15 мг/кг и ибупрофен – 8-10 мг/кг). В качестве местной анальгезирующей терапии рекомендовано применение ушных капель, содержащих феназон и лидокаин [2, 3].

Топические осмотически активные и антимикробные препараты в составе ушных капель назначаются для купирования болевого синдрома, который обусловлен отеком барабанной перепонки и ее напряжением за счет давления, создаваемым накопившемся воспалительным экссудатом. В случае перфорации барабанной перепонки и появления гноетечения, применение осмотически активных ушных капель, содержащих аминогликозидные анитиботики, должно быть прекращено из-за возможного ототоксического эффекта. Альтернативой в данном случае может служить транстимпанальное применение ушных капель на основе рифампицина [6]. Использование препаратов муколитического и мукорегуляторного действия помогает дренировать полость среднего уха при любом виде и вязкости секрета. С этой целью применяются препараты прямого муколитического действия на основе N-ацетилцистеина для введения, в том числе, и в барабанную полость, а также препараты на основе карбоцистеина [4].

Назначение антимикробной терапии по показаниям снижает риск развития мастоидита и других осложнений. Согласно существующим рекомендациям, обязательно назначение антибиотиков во всех случаях ОСО у детей младше двух лет, а также при затянувшемся и рецидивирующем ОСО, пациентам с иммунодефицитными состояниями (табл.).

Табл. Схемы системной антимикробной терапии, используемые при ОСО в детском контингенте

Схема терапии	Режим дозирования	Связь с приемом пищи
Препараты выбора		
Амоксициллин*	40-50 мг/кг/сут в 2-3 приема	Независимо
Амоксициллина клавуланат**	45-50 мг/кг/сут в 2-3 приема	Во время приема пищи
Амоксициллина клавуланат***	90 мг/кг/сут в 3 введения	Независимо
Ампициллина сульбактам***	150 мг/кг/сут в/м или в/в в 3-4 введения	Независимо
Цефтриаксон***	50-80 мг/кг/сут в 1 введение	Независимо
При аллергии (неанафилактической) на пенициллины		
Цефуроксим аксетил	30 мг/кг/сут в 2 приема	После приема пищи
Цефтибутен	9 мг/кг/сут в 1 прием	Независимо
Цефиксим	8 мг/кг/сут в 1 прием	Независимо
При аллергии на пенициллины и цефалоспорины		
Джозамицин	40-50 мг/кг/сут 2-3 приёма	Независимо
Кларитромицин****	15 мг/кг/сут в 2 приема	Независимо
Азитромицин****	12 мг/кг/сут в 1 прием	За 1 ч. до еды

Примечание: \* – Отсутствие факторов риска резистентности основных возбудителей; \*\* – Наличие факторов риска резистентности основных возбудителей, при неэффективности стартовой терапии амоксициллином; \*\*\* – Необходимость парентерального пути введения; \*\*\*\* – В настоящее время отмечается рос резистентности *Str. pneumoniae*

При стартовой терапии предпочтение необходимо отдавать пероральным формам антибиотиков. Маленьким детям допустимо назначение препарата в виде суспензии или диспергируемых таблеток. В случае тяжелого течения инфекционного процесса необходимо применение парентерального пути ведения антибиотиков.

Стандартная длительность курса системной антимикробной терапии при впервые возникшем ОСО составляет 7-10 дней. При этом сроки данной терапии при затянувшемся и рецидивирующем ОСО обычно более длительные и определяются индивидуально (при пероральном приеме препаратов не менее 14 дней).

Причинами неэффективности антимикробной терапии при ОСО могут быть неадекватная дозировка и неоптимальный фармакокинетический профиль препарата (недостаточная всасываемость, низкая концентрация препарата в очаге воспаления), а также низкая комплаентность [2, 3]. Для того, чтобы избежать перехода острого состояния в хроническое, особенно у детей с рецидивирующим средним отитом в ходе проведения комплексной консервативной терапии следует добиться наиболее полного восстановления слуха и аэрации полостей среднего уха с обязательным подтверждением в ходе проведения объективных методов исследования (тимпанометрия).

Хирургическое лечение (парацентез) показано при выраженной клинической симптоматике (боль в ухе, повышение температуры тела) и отоскопической картине (гиперемия, инфильтрация, выбухание барабанной перепонки) при неперфоративной форме ОСО. Парацентез также показан при «стёртой» клинической картине, ухудшении состояния пациента (несмотря на проводимую антимикробную терапию) и нарастании показателей маркёров воспаления [7].

## Заключение

ОСО является одной из ведущих причин обращения к оториноларингологу, особенно в детском контингенте. Основным этиологическим фактором возникновения ОСО является воздействие на слизистую оболочку среднего уха бактериального или вирусного агента, часто в условиях измененной реактивности организма. При этом большое значение имеет вид микроба, его патогенные свойства и вирулентность. В то же время на развитие и характер воспалительного процесса в среднем ухе значительное влияние оказывают анатомо-физиологические особенности строения среднего уха в различных возрастных группах. Они являются предрасполагающими факторами развития острого воспаления и перехода в затяжное и хроническое течение.

В большинстве случаев ОСО достаточно проведение консервативной терапии, направленной на восстановление воздухопроводящей и дренажной функций слуховой трубы. Вместе с тем, при выраженной клинической симптоматике и отоскопической картине (выраженная гиперемия, инфильтрация, выбухание барабанной перепонки) необходимо проведение хирургического лечения (парацентез). Парацентез также показан при «стёртой» клинической картине, ухудшении состояния пациента несмотря на проводимую антимикробную терапию и нарастании показателей маркёров воспаления.

После купирования клинических проявлений ОСО пациент должен наблюдаться оториноларингологом. Необходима оценка восстановления не только целостности барабанной перепонки, но и аэрации полостей среднего уха с использованием отомикроскопии и тимпанометрии.

## Литература (references)

1. Alho O.P. How common is recurrent acute otitis media? // *Acta Otolaryngologica*. – 1997. – V.529. – P. 8-10.
2. Радциг Е.Ю., Бугайчук О.В. Острый средний отит у детей (по материалам 13-го конгресса Европейского общества детских оториноларингологов // *Фарматека*. – 2016. – №11. – С. 68-70. [Radtsig E.Yu., Bugaychuk O.V. *Farmateka*. Pharmateca. – 2016. – N11. – P. 68-70. (in Russian)]
3. Карнеева О.В., Поляков Д.П. Диагностическая и лечебная тактика при остром среднем отите в соответствии с современными рекомендательными документами // *Российский медицинский журнал*. – 2015. – Т.23, №23. – С. 1373-1376. [Karneeva O.V., Polyakov D.P. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*. Russian medical journal. – 2015. – V.23, N23. – P. 1373-1376. (in Russian)]



4. Gaddey H.L., Wright M.T., Nelson T.N. Otitis Media: Rapid Evidence Review // American family physician. – 2019. – V.100, №6. – P. 350-356.
5. Никифорова Г.Н., Свистушкин В.М., Захарова Н.М. и др. Возможности использования комплексных интраназальных препаратов после хирургической коррекции носового дыхания // Вестник оториноларингологии. – 2015. – №1. – С. 51-56. [Nikiforova G.N., Svistushkin V.M., Zakharova N.M. i dr. *Vestnik otorinolaringologii*. Bulletin of otorhinolaryngology. – 2015. – N1. – P. 51-56. (in Russian)]
6. Свистушкин В.М., Авчинников А.Ю., Никифорова Г.Н. Местная терапия при воспалительных заболеваниях наружного и среднего уха. Современный взгляд на проблему // Российская оториноларингология. – 2005. – №3. – С. 93-96. [Svistushkin V.M., Ovchinnikov A.Yu., Nikiforova G.N. *Rossijskaya otorinolaringologiya*. Russian otorhinolaryngology. – 2005. – N3. – P. 93-96. (in Russian)]
7. Свистушкин В.М., Золотова А.В., Смирнова О.Д., Никифорова Г.Н. Применение метода радиоволновой мириготомии в условиях эксперимента и в клинической практике // Вестник оториноларингологии. – 2017. – №1. – С. 52-55. [Svistushkin V.M., Zolotova A.V., Smirnova O.D., Nikiforova G.N. *Vestnik otorinolaringologii*. Bulletin of otorhinolaryngology. – 2017. – N1. – P. 52-55. (in Russian)]

### **Информация об авторах**

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

*Данилова Елена Михайловна* – врач-оториноларинголог поликлиники №4 ОГБУЗ «Детская клиническая больница». E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

**ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА  
С СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ  
© Авдеева Т.Г., Евсеев А.В., Усачев Р.К.**

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 2014019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

*Резюме*

**Цель.** Проанализировать возможные механизмы развития и особенности течения осложнений у детей дошкольного возраста с соматическими заболеваниями в раннем и позднем посленаркозном периоде.

**Методика.** Сбор, систематизация и анализ современных данных научной литературы и результатов исследований по соответствующей проблеме.

**Результаты.** В статье представлен обзор публикаций, посвященных экспериментальным и клиническим исследованиям механизмов развития осложнений у детей после перенесенного экстренного или планового анестезиологического вмешательства и особенности течения посленаркозного периода с учетом исходного состояния здоровья детей, гендерных и возрастных особенностей.

Рассмотрен поэтапный механизм развития стрессовых, гипоксических и иммунологических процессов у детей с различным состоянием здоровья в начальный, в интра- и посленаркозный период. Проведены корреляционные связи изучаемых механизмов, с учетом вида анестезии, возраста ребенка, пола и соматического здоровья. Кроме того, изучен анамнез состояния здоровья детей после перенесенного наркоза с определением качества диспансерного наблюдения и реабилитации.

**Заключение.** Профилактика соматических заболеваний и тщательное наблюдение за ребенком в раннем послеоперационном периоде является одной из важнейших задач как врача, курирующего ребенка в условиях стационара, так и участкового врача – педиатра. Основными критериями оценки диспансерного наблюдения при выписке ребенка на амбулаторное лечение должны служить: характер вмешательства (плановое или экстренное), объем оперативного вмешательства, длительность периода наркоза, осложнения в момент проведения анестезиологического вмешательства, сопутствующие соматические заболевания, возраст и группа здоровья ребенка. На данный момент, не до конца изучено, как иммунная система ребенка, перенесшего наркоз в условиях стационара, реагирует в ближайшем послеоперационном периоде.

*Ключевые слова:* дети, наркоз, стресс, гипоксия, иммунитет, соматические заболевания

**PREVENTIVE EVENTS IN PRESCHOOL CHILDREN WITH SOMATIC DISEASES IN THE EARLY  
POSTOPERATIVE TIME**

**Avdeeva T.G., Evseev A.V., Usachev R.K.**

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

*Abstract*

**Objective.** To analyze the possible ways of development and features of the complications in preschool children with somatic diseases in the early and late postoperative time.

**Methods.** Collection, systematization and analysis of modern scientific literature data and research results on the relevant problem

**Results.** The article presents a review of publications devoted to experimental and clinical studies of the ways of development of complications in children after an emergency or planned anesthetic intervention and especially the course of the postoperative time, taking into account the initial state of children's health, gender and age characteristics.

A phased way for the development of stressful, hypoxic and immunological processes in children with various health conditions in the initial, intra- and post-anesthetic period is considered. Correlation relationships of the studied mechanisms were carried out, taking into account the type of anesthesia, the age of the child, gender and somatic health. In addition, the history of children's health after anesthesia has been studied with the determination of the quality of dispensary observation and rehabilitation.

**Conclusion.** Prevention of somatic diseases and careful monitoring of the child in the early postoperative time is one of the most important tasks of both the doctor supervising the child in a hospital and the local pediatrician. The main criteria for evaluating the follow-up during discharge of a child for outpatient treatment should be the nature of the intervention (planned or emergency), the amount of surgery, the duration of the anesthesia, complications at the time of the anesthetic intervention, concomitant somatic diseases, age and health group of the child. At the moment, it is not fully understood how the immune system of a child undergoing anesthesia in a hospital responds in the near postoperative time.

*Keywords:* children, anesthesia, stress, hypoxia, immunity, somatic diseases

## Введение

Анестезиология и реаниматология в значительной степени способствовала развитию таких важных клинических дисциплин, как хирургия, терапия, акушерство и гинекология и др. В настоящее время трудно себе представить работу хирургического, педиатрического, кардиологического отделения без хорошо организованной службы анестезии, реанимации и интенсивной терапии [12].

Анестезиология в педиатрической практике, в отличие от взрослой анестезиологии, имеет ряд характерных отличий, связанных с анатомо-физиологическими возрастными особенностями строения детского организма, наличием имеющихся соматических заболеваний. Наркоз (от narcosis – цепенеть) – угнетение ЦНС, вызванное специальными веществами (наркотики или анестетики), при котором, отсутствует сознание, угнетены болевая и другие виды чувствительности, а также рефлекторная активность, что приводит к нарушению гомеостаза, гипоксическим явлениям [14].

Педиатрическая анестезиология и реаниматология не основывается и не развивается по каким-то особым законам, отличающимся от общей анестезиологии и реаниматологии. Неправильно также мнение, что детская анестезиология и реаниматология – это малая анестезиология и реаниматология [11, 13]. Перефразируя высказывание известного русского педиатра Н.Ф. Филатова, что «Педиатрия – это вся медицина, сдвинутая в детский возраст...», можно сказать, что детская анестезиология и реаниматология – это вся анестезиология и реаниматология (а иногда даже в большем объеме, чем у взрослых больных), но у маленьких пациентов [13].

Состояние наркоза носит обратимый характер и после прекращения подачи анестетиков исходное состояние восстанавливается [6]. При этом отсутствуют данные об изменениях при анестезиологическом вмешательстве с учетом его экстренности и плановости проведения у детей. Нет указаний, как изменяются метаболические и иммунные процессы в результате воздействия проведенного экстренного или планового наркоза при наличии у детей соматических заболеваний, как в раннем посленаркозном периоде, так и пролонгированном (в течение месяца) наблюдение за детьми после наркоза. Данная проблема является актуальной и требует дальнейшего изучения [7].

Существует множество методик обезболивания в зависимости от локализации патологии у детей, фонового заболевания, общего состояния здоровья и психоэмоционального статуса. Любая предоперационная подготовка у детей не возможна без премедикации, целью которой является снижение частоты интра- и послеоперационных осложнений, эмоционального возбуждения, нейровегетативной стабилизации, снижение реакций на внешние раздражители, создание оптимальных условий для действия анестетиков, профилактика аллергических реакций на средства, используемые при анестезии, уменьшение секреции желез [28, 30]. Однако, отсутствуют сведения об имеющихся выше перечисленных изменениях в организме в зависимости от экстренного и планового характера анестезиологического обеспечения, с учетом возраста, пола, сопутствующих соматических заболеваний ребенка.

## Гипоксия как фактор риска при наркозе. Влияние гипоксии на иммунную систему

Практическая медицина постоянно сталкивается с проблемой защиты организма от осложнений, вызываемых недостатком кислорода. Гипоксия является ключевым фактором в генезе

большинства острых и хронических заболеваний. Как известно, провести четкую границу между гипоксией физиологической, инициирующей компенсаторные реакции, и гипоксией, запускающей каскад патологических реакций, довольно трудно особенно в педиатрической практике. Согласно известным концепциям, адаптационный процесс в ответ на воздействие экстремальных факторов, проявляется в значительных перестройках морфофункциональных структур, обеспечивающих механизмы адекватного гомеостатического регулирования [5]. К таким процессам можно отнести: иммунологическую защиту организма, функциональную активность центральной нервной системы на фоне возникшего гипоксического состояния в организме, подвергнутому не только стрессу, которым является наркоз, но с обязательным учетом исходного состояния здоровья [6, 7]. Однако, в литературе отсутствуют данные состояния иммунологической реактивности в острый и пролонгированный период после проведения экстренного и планового наркоза у детей с учетом возраста, пола, имеющихся сопутствующих заболеваний. [6] Особенно это касается одновременного изучения не только гипоксического состояния организма, но и происходящие иммунологические защитные механизмы, обусловленные острой или хронической гипоксией [7]. При этом важно при введении пациента в наркоз учитывать наличие у него хронических различных заболеваний, которые усугубляют тяжесть стресса за счет анестезиологического воздействия, но и сами формируют состояние хронической гипоксии и нарушения иммунологической защиты на фоне течения хронических заболеваний [5].

В данной статье мы рассматриваем состояние иммунной системы ребенка, наличие стрессовых агрессивных факторов в провокации обострения или рецидивов соматических заболеваний перед проведением наркоза и в послеоперационный период, но одновременно необходимо исключить гипоксические моменты, присутствующие как в пред наркозном, так и в посленаркозном периоде.

Состояния гипоксии и ишемии нередко развиваются в результате воздействия на организм различных неблагоприятных факторов, сопутствуют течению многих заболеваний человека. Особенно актуальна эта проблема при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, например, при ишемических поражениях сердечной мышцы и головного мозга [14, 28]. Гипоксия и ишемия являются одними из самых частых и распространенных типовых патологических процессов в организме. Вызываемые этими состояниями функционально-метаболические и структурные нарушения в различных органах и тканях наблюдаются не только при их непосредственном воздействии, но и в отдаленный период, играя важную роль в патогенезе постгипоксических, постишемических и посттравматических расстройств [21-23]. Учитывая частоту и распространенность состояний гипоксии и ишемии, предпринимаются попытки разработки эффективных способов профилактики и лечения этих состояний [26, 27]. Что представляет собой гипоксия? Нормоксия – условие, при котором, концентрация (напряжение) кислорода в окружающей организм/клетку среде – «нормальное атмосферное», т.е. близкое к 21%. На самом деле, понятия эти весьма условны. Классической нормоксии *in vivo* нет даже для дыхательного эпителия (~14,5%), а большинство тканей в норме прибывает в условиях так называемой физиологической гипоксии (2-9% в зависимости от ткани, обычно около 5%), которая для них и не гипоксия вовсе. Помимо этого, выделяют также умеренную гипоксию, собственно гипоксию и аноксию.

Наиболее часто при наркозе встречаются осложнения со стороны системы дыхания, что приводит к развитию кислородного голодания (гипоксии). Встречаются следующие виды гипоксии: дыхательная гипоксия – вследствие остановки дыхания (апноэ) или затруднения поступления воздуха в легкие, из-за спазма гортани (ларингоспазма), закупорки дыхательных путей рвотными массами, слизью, из-за перегиба интубационной трубки и т.п.; анемическая гипоксия – вследствие уменьшения количества гемоглобина; циркуляторная гипоксия – вследствие сердечно-сосудистой недостаточности; тканевая гипоксия – вследствие нарушения тканевого дыхания, например, при отравлениях синильной или цианистой кислотой [8, 9]. Для предупреждения гипоксии следует устранить причины, которые могут ее вызвать. Дыхательная гипоксия чаще всего бывает из-за ларингоспазма и апноэ [19, 31]. Причиной развития ларингоспазма может быть раздражение парами эфира, инородными телами (неумелая интубация трахеи) и т. д. Это осложнение особенно часто имеет место при масочном ингаляционном наркозе. При интубационном наркозе ларингоспазм наблюдается иногда после удаления интубационной трубки. Апноэ также может наступить из-за раздражения дыхательных путей или бывает следствием передозировки применяемых при наркозе средств [22, 27]. Для предупреждения этого осложнения необходимо вводить наркотические вещества дозированно. Угнетение дыхания при глубоком наркозе наступает постепенно, что позволяет отличить его от внезапно наступившего угнетения дыхания при нарушении свободной проходимости дыхательных путей. Неисправность наркозной аппаратуры, заболевания носоглотки пациента, рвота и регургитация могут быть причиной апноэ. При апноэ следует немедленно прекратить наркоз и операцию и приступить к оживлению – искусственному дыханию, инъекции веществ, возбуждающих сосудодвигательный и дыхательный центры.

Анемическая гипоксия чаще всего бывает следствием кровопотери. Лечение ее состоит в переливании крови [16]. Сердечно-сосудистая недостаточность при наркозе проявляется в виде: учащения пульса (тахикардии), замедления его (брадикардии), нарушения ритма сердечных сокращений (аритмии), понижения артериального давления (гипотензия-гипотония) или повышения его (гипертензия – гипертония) [29]. Тахикардия может наступить, например, вследствие введения больших доз атропина сульфата. Брадикардия и аритмия часто наблюдаются при передозировке эфирного, фторотанового наркоза, при избытке в газовой смеси углекислого газа [25]. Гипертензия может быть также следствием недостаточного удаления CO<sub>2</sub>, сопутствует стадии возбуждения эфирного наркоза, наблюдается при неумелой премедикации. Гипотензия наступает вследствие появления острой сердечной и сосудистой слабости, часто от кислородного голодания, при недостаточной подаче кислорода и при введении больших доз нейроплегических средств (димедрол, дипразин и др.), иногда может быть следствием слишком поверхностного наркоза и, наконец, наступает при массивной кровопотере. Крайней формой нарушения кровообращения является остановка сердца [4]. Она может наступить рефлекторно вследствие раздражения блуждающего нерва, но чаще возникает на фоне гипоксии и гиперкапнии. Гипоксия может быть умеренной и тяжелой.

Как же гипоксия при экстренных оперативных вмешательствах будет влиять на иммунную систему ребенка? Исследования в условиях преднаркового и посленаркового периодов не проводились по данному вопросу в педиатрической практике с учетом возраста, сопутствующих заболеваний вида наркотического воздействия, но есть многочисленные исследования, как реагирует иммунная система ребенка в экстремальных состояниях: в условиях высокогорной гипоксии [6]. Адаптация к длительному действию гипоксии, в результате которой происходит нормализация снабжения организма кислородом, приводит к повышению неспецифической резистентности и усилению иммунного ответа [5, 7]. После 30-дневного пребывания детей, подростков, юношей и лиц зрелого возраста в горных условиях со стороны периферической крови не обнаружено существенных изменений, за исключением изменений количества эритроцитов, выражающихся в достоверном увеличении их уровня. Наибольший рост этого показателя наблюдался у детей и стал выше на 42% по сравнению с показателями в нормоксических условиях. Следует отметить, что на ранних этапах адаптации к гипоксии (пятый день) наблюдалось достоверное снижение показателя НСТ-теста, что свидетельствует о подавлении фагоцитарной активности нейтрофилов, но затем наблюдалось их восстановление и, более того, достоверное их увеличение к периоду завершения гипоксического воздействия [36]. Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов после 30-дневного пребывания в условиях гор возросли у детей на 23,8%, у подростков на 7%, у юношей на 24,7%, у мужчин на 10% относительно их величин, зарегистрированных при нормоксии. Это свидетельствует об адаптационных механизмах изменения показателей фагоцитоза [8]. Ранее рассматривались аспекты длительного адаптационного характера реагирования иммунной системы на изменения внешней среды, но до сих пор не проанализировано, как отреагирует иммунная система, после перенесенной острой гипоксии во время экстренного анестезиологического вмешательства и как отразится на послеоперационном периоде у детей имеющих сопутствующие соматические заболевания.

Считается, что общая анестезия существенно влияет на иммунную систему, приводя к еще большему ее угнетению. Ряд препаратов (тиопентал, сукцинилхолин, изофлюран, дроперидол, фентанил, кетамин) вызывает угнетение системы комплемента, подавление фагоцитоза и антителозависимой цитотоксичности, снижая потенциал антибактериальной защиты. В результате воздействия этих анестетиков в крови больных увеличивается скорость синтеза ФНО-α, α- и β-интерферонов, что вызывает гиперактивацию лимфоцитов, а значит – усиливает проявления воспаления [18].

Действие анестетиков на иммунную систему носит кратковременный и обратимый характер, однако не исключается, что такое влияние может приобрести клиническое значение, особенно у иммунокомпрометированных больных, а также после травматических и продолжительных операций [32]. Следовательно, в отношении иммунной системы детского организма анестезия играет двоякую роль, при этом ее защитная составляющая обусловлена степенью обеспечения анестезиологической защиты при операциях для снижения стрессовой составляющей оперативного вмешательства. Можно выделить два возможных механизма развития иммуносупрессии, вызываемой анестезией – прямое цитотоксическое воздействие; опосредованное воздействие через изменения в других системах.

Наиболее прогностически значимым является уменьшение содержания НК-клеток – естественных киллеров, осуществляющих противоопухолевую и противовирусную защиту, поскольку именно они являются наиболее чувствительным звеном этого воздействия и считаются самыми информативными критериями реактивности организма после операции [21].

Оперативные вмешательства, выполненные под общей анестезией, могут приводить к нарушениям клеточного и гуморального иммунитета, снижению фагоцитарной активности и естественных киллеров, угнетению противоопухолевой защиты. Эпидуральная анестезия имеет несомненные преимущества перед общей анестезией в отношении неблагоприятного влияния на иммунитет пациента и, следовательно, качество послеоперационного периода. Важно отметить, что операции при достаточном уровне эпидурального блока, по сравнению с разными методами общего обезболивания, сопровождаются менее значительными эндокринно-метаболическими сдвигами: в меньшей степени повышается уровень цАМФ, кортизола, соматотропного гормона, пролактина, глюкозы, жирных кислот и лактата в периферической крови [29].

### **Методы профилактики соматических заболеваний в пере- и послеоперационном периоде.**

По объективным данным, полученным нами из литературных источников, можно установить, что профилактика обострений и рецидивов соматических заболеваний у детей начинается с момента постановки вопроса, какой метод анестезии применить в отношении конкретного ребенка. Важно учитывать какие препараты использовать как в премедикацию, так и в интранаркозный период, как не допустить осложнений связанных с интраоперационной гипоксией и гиперкапнией [26]. В плане выбора метода наркоза врачу анестезиологу приходится очень часто ориентироваться не только на аспекты, что более комфортно и безопасно для здоровья ребенка, но также на этические моменты, которые напрямую зависят от решения и согласия законных представителей ребенка.

Зачастую выбирая общий наркоз вместо регионарной анестезии, где используются местные анестетики, врач анестезиолог не нарушает протокола и работает согласно клиническим рекомендациям и аспектам закона. Но при этом увеличивается уровень агрессии на организм ребенка в плане анестезиологического вмешательства, а также имеют место пусть не интранаркозные, но посленаркозные отдаленные осложнения, влияющие на общее состояние здоровья ребенка [12, 14]. Имеются клинические рекомендации о интранаркозной профилактике у детей, такие как:

- использование изученных методов анестезии с применением гипнотиков (мидазолам, ГОМК), опиоидного анальгетика (фентанила) и недеполяризующих мышечных релаксантов (пипекурония бромид, атракуриумбесилат), а также их комбинация с ингаляционным анестетиком севофлюраном в зависимости от вида оперативного вмешательства и характера патологии позволяет обеспечить стабильную глубину наркоза и эффективную степень анестезиологической защиты [14];
- интраоперационное измерение внутрибрюшного давления дает возможность определить хирургическую тактику при коррекции пороков развития передней брюшной стенки;
- применение количественного теста на прокальцитонин, а также его динамический контроль способствует раннему выявлению инфекционно-воспалительного процесса уже в предоперационном периоде, позволяет определить дальнейшую тактику антибактериальной защиты и контроль ее эффективности в раннем послеоперационном периоде;
- ранняя иммунопрофилактика препаратами иммуноглобулинов для внутривенного введения у новорожденных с пороками развития ЖКТ, передней брюшной стенки, диафрагмальными грыжами в предоперационном периоде стабилизирует иммунную систему и препятствует падению уровня цитотоксических лимфоцитов. Применение исследованных методов профилактики гипотермии способствует снижению интраоперационных потерь тепла и поддержанию оптимального температурного баланса [13].

В действующих клинических рекомендациях, как и в исследованиях, изучающих по профилактику соматических заболеваний в ближайший посленаркозный период, рекомендации отсутствуют.

### **Заключение**

У детей, особенно раннего возраста, в силу их анатомо-физиологических особенностей значительно чаще, чем у взрослых возникают критические состояния не только в интраоперационный период, но и в последующие сроки. Данное явление можно связать со степенью выраженности гипоксических процессов и иммунологической защитной реакции организма, которые в настоящее время требуют дальнейшего изучения, с учетом возраста, пола, и метода анестезии. Поэтому врач-педиатр любого профиля должен владеть основами интенсивной

терапии и реанимации. Что касается анестезиологического обеспечения, то в детской практике оно применяется гораздо шире, чем у взрослых, т.к. практически все оперативные вмешательства и манипуляции у маленьких пациентов проводятся под наркозом.

Таким образом, одним из факторов обострений хронических заболеваний, возникновению инфекционно-вирусных процессов в послеоперационном периоде у детей является недостаточная предоперационная подготовка, стрессовые факторы, не до конца изученные механизмы иммунного ответа детского организма на экзогенные вмешательства, нарушение гомеостаза. Все эти причины при отсутствии надлежащего наблюдения в амбулаторных условиях в постнаркозный период приводят к обострению имеющихся соматических заболеваний. Все выше сказанное требует проведения дальнейших исследований в педиатрической практике

## Литература

1. Агзамходжаев Т.Е., Юсупов А.С., Файзиев О.Я., Маматкулов И.А. Вариабельность сердечного ритма в период индукции в наркоз при проведении абдоминальных операции у детей // Вестник экстренной медицины. – 2016. – Т.6, №4. – С. 199-207. [Agzamkhodjaev T.E., Yusupov A.S., Fayziev O.Y., Mamatkulov I.A. *Vestnik jekstrennoj mediciny*. Journal of emergency medicine. – 2016. – N4. – P. 199-207. (in Russian)]
2. Александрович Ю.С., Гордеев В.И., Пшениснов К.В. Неотложная педиатрия // Вестник экстренной медицины. – 2017. – Т.22(93). – №12/2. – С. 15-18. [Aleksandrovich Yu.S., Gordeev V.I., Pshenisnov K.V. *Vestnik jekstrennoj mediciny*. Journal of emergency medicine. – 2017. – V.22(93). – N12/2. – P. 15-18. (in Russian)]
3. Антонов А.Г., Ашиткова Н.В., Володин Н.Н. Формуляр по использованию препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в неонатологии. – М.: Медгиз, 2006. – С. 4-28 [Antonov A.G., Ashitkova N.V., Volodin N.N. *Formuljar po ispol'zovaniju preparatov immunoglobulinov dlja vnutrivennogo vvedenija v neonatologii*. Formula for the use of immunoglobulin preparations for intravenous administration in neonatology. – Moscow, 2006. – P. 4-28. (in Russian)]
4. Асланян А.А., Мунтян С.А. Изменение иммунологической реактивности у больных с желудочно-кишечным кровотечением. Клиническая хирургия. – М.: Медгиз, 1999. – С. 103-138. [Aslanyan A.A., Muntyan S.A. *Izmenenie immunologicheskoy reaktivnosti u bol'nyh s zheludochno-kishechnym krvotocheniem*. *Klinicheskaja hirurgija*. Change in immunological reactivity in patients with gastrointestinal bleeding. Clinical Surgery. – Moscow, 1999. – P. 103-138. (in Russian)]
5. Евсеев А.В. Металлсодержащие антиоксиданты при острой экзогенной гипоксии: Автореферат дис. ... докт. мед. наук. – СПб, 2008. – 39 с. [Evseev A.V. *Metallsoderzhashhie antioksidanty pri ostroj jekzogennoj gipoksii*. (doct. dis.) Metal-containing antioxidants in acute exogenous hypoxia (Author's Abstract of Doctoral Thesis). – St.-Petersburg, 2008. – 39 p. (in Russian)]
6. Евсеева М.А., Правдивцев В.А., Евсеев А.В. Электрические реакции сердца и внешнего дыхания на острую гипоксию в условиях фармакологической защиты // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – Гродно: ГрМУ, 2009. – №2. – С. 110-111. [Evseeva M. A., Pravdivcev V.A., Evseev A.V. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Journal of Grodno State Medical University. – 2009. – N2. – P. 110-111. (in Russian)]
7. Евсеева М.А., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Шабанов П.Д. Механизмы развития острой гипоксии и пути ее фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2008. – Т.6, №1. – С. 3-25. [Evseeva M.A., Evseev A.V., Pravdivcev V.A., Shabanov P.D. *Obzory poklinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2008. – V.6, N1. – P. 3-25. (in Russian)]
8. Идам-Сюрюн Д.И., Михельсон В.А., Жиркова Ю.В., Сепбаева А.Д. Немедикаментозные методы профилактики боли у новорожденных детей // Материалы IX (выездной) сессии Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов (МНОАР). – М., Голицыно, 2008. – С. 17. [Idam-Sjurjun D.I., Mihel'son V.A., Zhirkova Ju.V., Sepbaeva A.D. *Materialy IX (vyezdnnoj) sessii Moskovskogo nauchnogo obshhestva anesteziologov-reanimatologov (MNOAR)*. Proceedings of the IX (visiting) session of the Moscow scientific society of anesthesiologists and resuscitators. – Moscow, Golitsino, 2008. – P. 17. (in Russian)]
9. Идам-Сюрюн Д.И., Жиркова Ю.В., Михельсон В.А., Сепбаева А.Д. Немедикаментозные методы профилактики боли у новорожденных детей // Анестезиология и реаниматология. – М.: Медгиз, 2008. – №1. – С. 60-63. [Idam-Sjurjun D.I., Zhirkova Ju.V., Mihel'son V.A., Sepbaeva A.D. *Anesteziologija i reanimatologija*. Anesthesiology and resuscitation. – Moscow: Medgis, 2008. – N1. – P. 60-63. (in Russian)]
10. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 133-143. [Levchenkova

- O.S., Novikov V.E. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni I.P. Pavlova*. Russian medico-biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov – 2014. – N2. – P. 133-143. (in Russian)]
11. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2012. – Т.10. – №3. – С. 3-12. [Levchenkova O.S., Novikov V.E., Pozhilova E.V. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. – 2012. – V.10, N3 – P. 3-12. (in Russian)]
  12. Михельсон В.А., Жиркова Ю.В., Идам-Сюрюн Д.И. и др. Профилактика и лечение болевого синдрома у новорожденных детей // *Общая реаниматология*. – 2007. – Т.3, №5-6. – С. 148-152. [Mihel'son V.A., Zhirkova Ju.V., Idam-Sjurjun D.I. i dr. *Obshhaja reanimatologija*. General resuscitation science. – 2007. – V.3, N5-6. – P. 148-152. (in Russian)]
  13. Михельсон В.А., Сепбева А.Д., Жиркова Ю.В. и др. Центральная гемодинамика при оперативных вмешательствах у новорожденных детей // *Всероссийский образовательный конгресс анестезиологов и реаниматологов. Современные достижения и будущее анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации*. – М., 2008. – С. 58. [Mihel'son V.A., Sepbeva A.D., Zhirkova Ju.V. i dr. *Vserossijskij obrazovatel'nyj kongress anesteziologov i reanimatologov. Sovremennye dostizhenija i budushhee anesteziologii-reanimatologii v Rossijskoj Federacii*. All-Russian educational Congress of anesthesiologists and resuscitators. Modern achievements and the future of anesthesiology-resuscitation in the Russian Federation. – Moscow, 2008. – P. 58. (in Russian)]
  14. Острейков И.Ф. Анестезиологическая защита при оперативных вмешательствах у детей и оценка ее эффективности. – Москва, 1983. – С. 4-30. [Ostreykov I.F. *Anesteziologicheskaja zashhita pri operativnyh vmeshatel'stvah u detej i ocenka ee jeffektivnosti*. Anesthetic protection during surgical interventions in newborns. – 1983. – P. 4-30. (in Russian)]
  15. Пастушенко В.Л. Иммунологическая неоднородность популяций в аспекте адаптации к гипоксии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Л., 1988. – 24 с. [Pastushenkov V.L. *Immunologicheskaja neodnorodnost' populjacij v aspekte adaptacii k gipoksii*. (kand. dis.) Immunological heterogeneity of populations in the aspect of adaptation to hypoxia (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Leningrad, 1988. – 24 p. (in Russian)]
  16. Сепбаева А.Д., Михельсон В.А., Жиркова Ю.В., Идам-Сюрюн Д.И. Особенности анестезии новорожденных // *Анестезиология и реаниматология*. – 2008. - №1. – С. 35-40. [Sepbaeva A.D., Mihel'son V.A., Zhirkova Ju.V., Idam-Sjurjun D.I. *Anesteziologija i reanimatologija*. Anesthesiology and resuscitation. – 2008. - N1. – P. 35-40. (in Russian)]
  17. Agani F. and Jiang B.H. Oxygen-independent regulation of HIF-1: novel involvement of PI3K/AKT/mTOR pathway in cancer // *Current Cancer Drug Targets*. – 2013. – V.13(3). – P. 245–251.
  18. Broun P.J., Dove R.A., Tuffnell C.S. et al. Oscillations of body temperature at night // *Archives of Disease in Childhood*. – 1992. – V.67. – P. 1255-1258.
  19. Bruck K., Wunnenberg B. The influence of ambient temperature in the process of replacement of nonshivering thermogenesis during postnatal development // *Federation proceedings*. – 1965. – V.25. – P.1332-1336.
  20. Casl M.T., Coen D., Simie D. Serum amyloid A protein in the prediction of postburn complications and fatal outcome in patients with severe burns // *European journal of clinical chemistry and clinical biochemistry*. – 1996. – V.34. – P.31-35.
  21. Cattaneo C.G., Frank S.M., Hesel T.W., et al. The accuracy and precision of body temperature monitoring methods during regional and general anesthesia // *Anesthesia & Analgesia*. – 2000. – V.90. – P. 938-945.
  22. Cheung S.S., Mekjavic I.B. Human temperature regulation during subanesthetic levels of nitrous oxide-induced narcosis // *Journal of Applied Physiology*. – 1995. – V.78. – P 2301-2308.
  23. Chiesa C., Panero A., Osborn et al. Diagnosis of neonatal sepsis: A Clinical and Laboratory Challenge // *Clinical Chemistry*. – 2004. – V.50. – P. 279287.
  24. Gura K.M. Reversal of Parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: Implications for future management // *Pediatrics*. – 2006. – V.118. – P. 197–201.
  25. Engelman D.R., Lockhart C.H. Comparisons between temperature effects of ketamine and halotane anesthesia in children // *Anesthesia & Analgesia*. – 1972. – V.51. – P. 98-101.
  26. Engum S.A., Kogon B., Jensen E., Isch J. et al. Gastric tonometry and direct intraabdominal pressure monitoring in abdominal compartment syndrome // *Journal of Pediatrics Surgery*. – 2002. – V.37, N2. – P. 214-218.
  27. Koletzko B., Akerblom H., Dodds P., Ashwell M. Early nutrition and its later consequences: new opportunities. Perinatal programming of adult health – EC supported research series // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2005. – V.569. – P. 1–237.
  28. Mikhelson V.A., Zhirkova Yu.V., Idam-Syurun D.I. Features of anesthesia of newborns // *Anesthesiology and Intensive Care*. – 2008. – N1. – P. 35-40.
  29. Newsholme P., Curi R. Glutamine metabolism by lymphocytes, macrophages, and neutrophils: its importance in health and disease // *Journal of Nutritional Biochemistry*. – 1999. – N10. – P. 316–324.



30. Niamh N.C., Redmond H.P. FRCSI Cell Response to Surgery //Archive of Surgery. – 2006. – V.141. – P. 1132-1140.
31. O'Connor E., Venkatesh B., Lipman J. et al. Procalcitonin in Critical Illness //Critical Care and Resuscitation. – 2001. – V.3. – P. 236-243.
32. Ogata M., Okamoto K., Kohriyama K. et al. Role of interleukin-10 on hyporesponsiveness of endotoxin during surgery // Critical Care Medicine. – 2000. – V.28. – P. 316-317.
33. Tsang R., Koletzko B., Uauy R., Zlotkin S. Nutrition of the preterm infant. Scientific basis and practical application // Cincinnati: Digital Educational Publishing. – 2002. – V.37, N2. – P. 214-218.
34. Tilg H., Trehu E., Atkins M.B. et al. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55 // Blood. – 1994. – V.83. – P. 113-118.
35. Villasenor-Bustamante S., Alvarado-De La Barrera C., Richaud-Patin Y. et al. Possible role of interleukin-10 in autoantibody production and in the fate of human cord blood CD5+ B lymphocytes // Scandinavian Journal of Immunology. – 1999. – V.49, N6. – P. 629-632.

### **Информация об авторах**

*Авдеева Татьяна Григорьевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: avdeevasmol@mail.ru

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

*Усачев Роман Константинович* – аспирант кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России» E-mail: roman\_grafoman@mail.ru

УДК 616.12-71+ 616-71

14.01.08 Педиатрия

**МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЦА И СОСУДОВ У ДЕТЕЙ В РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ ПО ДАННЫМ СКТ- И МРТ- ИССЛЕДОВАНИЙ**© Лебеденко А.А.<sup>1</sup>, Семерник О.Е.<sup>1</sup>, Аппоева А.А.<sup>1</sup>, Иванова Д.Н.<sup>1</sup>, Инкина Е.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29<sup>2</sup>ГБУ РО Областная детская клиническая больница, Россия, 344015, Ростов-на-Дону, ул. 339-Стрелковой Дивизии, 14/168*Резюме***Цель.** Изучить морфометрические особенности строения сердца у детей в различные возрастные периоды.**Методика.** Проанализированы результаты СКТ и МРТ-исследований органов грудной клетки у 125 детей в возрасте от 1 года до 18 лет. СКТ и МРТ проводились с использованием магнитно-резонансного томографа «Achiva» фирмы Philips, с напряжением магнитного поля 1,5 Тесла, в проекциях T1 ВИ, T2 ВИ, STIR и компьютерного томографа «NeuViz», 16 срезов Лтд. Компани, Китай с толщиной среза от 2 до 6 мм. Сканирование проводили в различных проекциях. Полученные сканы записывались в формате DIACOM на оптический диск. Анализ сканов проводили на персональном компьютере с использованием программы Radiant DICOM Viewer 1.99.21.9398 (BETA).**Результаты.** Анализ полученных результатов установил наличие значительных колебаний морфометрических размеров сердца у детей различных возрастных групп. Выявлено, что чем старше ребенок, тем больше угол альфа, т.е. отмечается изменение положения сердца в пространстве. Также с возрастом отмечается увеличение расстояния от грудины до передней стенки сердца на уровне верхней границы сердца, бифуркации трахеи и на уровне углов лопаток, тогда как в возрасте от 1 года до 5 лет происходит уменьшение данного показателя. В возрасте от 15 до 18 лет наблюдается увеличение расстояния от грудины до передней стенки в 1,5-2 раза на уровне верхней границы сердца и бифуркации трахеи.**Заключение.** Полученные данные показали, что исследование сердечно-сосудистой системы с помощью СКТ и МРТ дает возможность не только оценить изменения морфометрических показателей в различные возрастные периоды, но и описать топографию некоторых объектов с позиции трехмерной визуализации.**Ключевые слова:** диагностика, сердце, сосуды, дети, СКТ, МРТ**MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF THE HEART AND VESSELS IN CHILDREN AT DIFFERENT AGE PERIODS ACCORDING TO THE SCT AND MRI RESEARCH DATA**Lebedenko A.A.<sup>1</sup>, Semernik O.E.<sup>1</sup>, Appoeva A.A.<sup>1</sup>, Ivanova D.N.<sup>1</sup>, Inkina E.V.<sup>2</sup><sup>1</sup>Rostov State Medical University, 29, Per. Nakhichevansky, 344022, Rostov-on-don, Russia<sup>2</sup>Regional children's clinical hospital, 14/168, St. 339-Rifle Division, 344022, Rostov-on-don, Russia*Abstract***Objective.** To study the morphometric features of the structure of the heart in children at different age periods.**Methods.** The results of CT and MRI studies of chest organs in 125 children aged 1 year to 18 years were analyzed. SCT and MRI were performed using a Philips Achiva magnetic resonance imager with a magnetic field voltage of 1.5 Tesla, in 16 projection sections of the T1 VI, T2 VI, STIR and NeuViz CT scanners by Ltd. Company, China with a slice thickness of 2 to 6 mm. Scanning was carried out in various projections. The resulting scans were recorded in DIACOM format on an optical disc. The scans were analyzed on a personal computer using the Radiant DICOM Viewer 1.99.21.9398 (BETA) program.**Results.** An analysis of the results revealed the presence of significant fluctuations in the morphometric sizes of the heart in children of different age groups. It was revealed that the older the child, the greater

the angle alpha, i.e. there is a change in the position of the heart in space. Also, with age, there is an increase in the distance from the sternum to the anterior wall of the heart at the level of the upper border of the heart, tracheal bifurcation and at the level of the angles of the shoulder blades, while at the age of 1 year to 5 years this indicator decreases. At the age of 15 to 18 years, there is an increase in the distance from the sternum to the anterior wall by a factor of 1.5-2 at the level of the upper border of the heart and tracheal bifurcation.

**Conclusions.** The data obtained showed that the study of the cardiovascular system using SCT and MRI makes it possible not only to assess changes in morphometric parameters at different age periods, but also to describe the topography of some objects from the perspective of three-dimensional visualization.

*Keywords:* diagnostics, heart, vessels, children, SCT, MRI

## Введение

Адекватное кровоснабжение всех органов и тканей человеческого организма обеспечивается системой кровообращения. Это происходит благодаря ее многоуровневой организации, сложным нервно-рефлекторным и нейрогуморальным механизмам. В каждый возрастной период растущего организма эта система претерпевает множество изменений, которые продиктованы физиологической целесообразностью. Постоянно изменяющийся анатомически и функционально в различные периоды детства аппарат кровообращения требует от врача знаний этих физиологических изменений [1].

Несмотря на многочисленные исследования, проблема взаимосвязи возрастной эволюции морфофункциональных показателей сердечно-сосудистой системы с уровнем соматического развития до сих пор актуальна и недостаточно изучена. В научных изысканиях приведены различные сведения о зависимости отдельных кардиогемодинамических и антропометрических параметров в возрастном аспекте. Кроме того, значительное изменение темпов физического развития в условиях чередования процессов акселерации и ретардации требует периодического пересмотра антропометрических нормативов и тесно связанных с ними параметров морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы. В мире растет распространенность кардиоваскулярной патологии среди молодых лиц, поэтому мы видим, что проблемы ранней диагностики, поиск критериев для дифференциации нормы, переходного и патологических состояний остаются актуальными и в настоящее время. Вопросы возрастной рентгеноанатомии сердца мало освещены, поэтому особое внимание необходимо уделить комплексному исследованию сердечно-сосудистой системы на разных этапах онтогенеза [2].

Первой и основной в ряду методик визуализации сердца до настоящего времени остается эхокардиография. Однако, в ряде случаев из-за технических и анатомических особенностей не всегда удается получить оптимальные изображения, а, следовательно, дать исчерпывающую информацию. Развитие новых технологий, быстрое распространение методов компьютерной томографии (КТ) открыли новую страницу в диагностике. Современная компьютерная томография (МРТ, РКТ) с высокой разрешающей способностью, широким полем визуализации, возможностью различного рода постпроцессорной реконструкции изображений и при этом относящаяся к неинвазивным инструментальным методам, обеспечивает качественно иной, более высокий уровень диагностики патологии сердечно-сосудистой системы [3]. Знание антропометрических особенностей морфологических показателей сердца в различные возрастные периоды позволит индивидуализировать диагностические и лечебные мероприятия.

Первой и ведущей в ряду методик визуализации сердца до настоящего времени является эхокардиография. Однако в ряде случаев из-за технических и анатомических особенностей не всегда удается получить оптимальные изображения, а, следовательно, дать полную информацию. Развитие новых технологий, быстрое распространение методов компьютерной томографии (КТ) открыли новую страницу в диагностике. Современная компьютерная томография (МРТ, РКТ) с высокой разрешающей способностью, широким полем визуализации, возможностью различного рода постпроцессорной реконструкции изображений и при этом относящаяся к неинвазивным инструментальным методам, обеспечивает гораздо более высокий уровень диагностики патологии сердечно-сосудистой системы [3.] Знание антропометрических особенностей морфологических показателей сердца в различные возрастные периоды позволит индивидуализировать диагностические и лечебные мероприятия.

Целью работы явилось изучение морфометрических особенностей строения сердца у детей в различные возрастные периоды.

## Методика

Для реализации поставленной цели были проанализированы СКТ и МРТ-исследования органов грудной клетки у 125 детей в возрасте от 1 года до 18 лет. СКТ и МРТ проводили на базе МБУЗ «Областная клиническая детская больница» г. Ростова-на-Дону в отделении лучевой диагностики с использованием магнитно-резонансного томографа «Achiva» фирмы Philips, с напряжением магнитного поля 1,5 Тесла, в проекциях T1 ВИ, T2 ВИ, STIR и компьютерного томографа «NeuViz», 16 срезов Лтд. Компани, Китай с толщиной среза от 2 до 6 мм. Сканирование проводили в различных проекциях [4]. Полученные сканы записывались в формате DIACOM на оптический диск. Анализ сканов проводили на персональном компьютере с использованием программы Radiant DICOM Viewer 1.99.21.9398 (BETA). Для детальной оценки показателей морфометрического строения сердца проведено изучение аксиальных срезов грудной клетки на уровне верхней границы сердца, на уровне бифуркации трахеи и нижнего угла лопатки (рис. б, в, г), а также фронтального среза (рис. а). Подробное описание показателей, анализируемых в рамках исследования представлено в табл. 1.

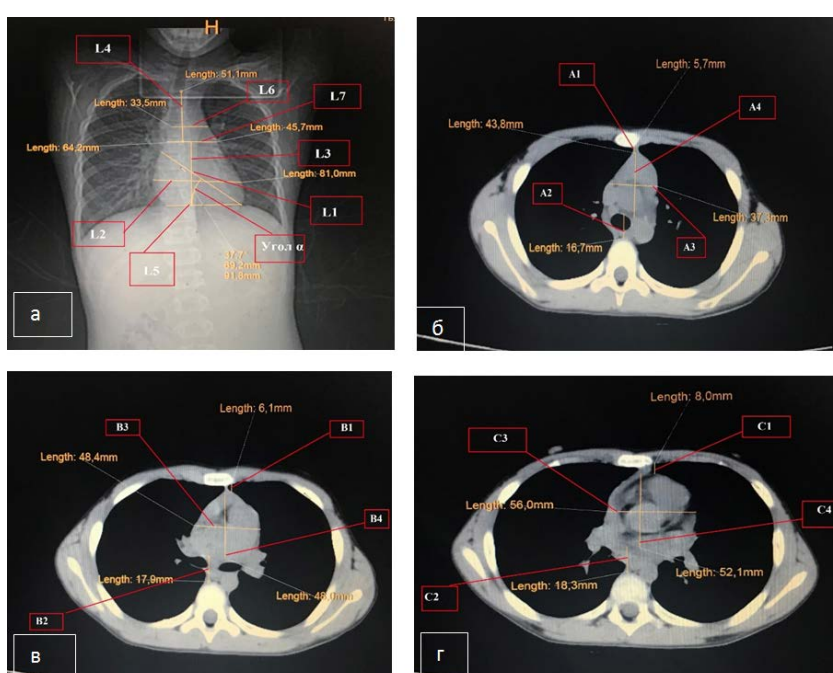


Рис. СКТ-исследование органов грудной клетки ребенка Г., 9 лет, на уровне верхней границы сердца, на уровне фронтального среза – а. бифуркации трахеи и нижнего угла лопатки – б, в, г

Статистическая обработка проводилась с помощью набора прикладных программ «Microsoft Office 2000Pro» for Windows OSR 2 на ЭВМ PC Intel Pentium-166 (Microsoft Office 97 Professional, 1997). Также для статистического анализа применялась компьютерная программа «STATISTICA 6.0». Достоверность различий между группами по среднеарифметическим величинам, а также достоверность коэффициента корреляции при нормальном законе распределения определяли по критерию Стьюдента  $t$ . Достоверным считался результат при  $t > 2$ , при котором  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенных исследований выявили значительный диапазон колебаний размеров сердца и сосудистого пучка у детей разных возрастных групп (табл. 2).

В ходе исследования установлено, что у детей первого года жизни длинник сердца составляет  $29,9 \pm 12,168$  мм, поперечный размер –  $58,4 \pm 8,803$  мм, переднезадний размер на уровне верхней границы сердца –  $30,254 \pm 5,659$  мм., на уровне бифуркации трахеи –  $35,738 \pm 5,032$  мм, а на уровне углов лопатки –  $46,969 \pm 9,605$  мм. К 2 годам происходит полуторное увеличение размеров сердца,

к 7 годам – удвоение размеров, к 15-17 годам размеры сердца увеличиваются в 2,5-3 раза, длинник составил  $118,067 \pm 11,212$  мм, ширина –  $103,307 \pm 15,300$  мм. Результаты проведенных нами исследований согласуются с приведенными данными И.И. Кагана (2018).

Таблица 1. Показатели, изучаемые у детей разных возрастных групп

Обозначение	Описание параметра
$\alpha$	Угол
L1	длинник сердца – прямая, соединяющая правый предсердно-сосудистый и левый сердечно-диафрагмальный углы
L2	поперечник сердца – наиболее выступающие точки краеобразующих дуг сердца
L3	расстояние от диафрагмы до верхней границы сердца
L4	длина сосудистого пучка
L5	горизонтальная линия, проведенная на уровне левого сердечно-диафрагмального угла
L6	ширина сосудистого пучка
L7	ширина сосудистого пучка на уровне основания сердца
На уровне верхней границы сердца	
a1	расстояние от грудины до передней стенки сердца
a2	расстояние от задней стенки сердца до позвоночника
a3	поперечник сердца
a4	расстояние между передней и задней стенками сердца
На уровне бифуркации трахеи	
v1	расстояние от грудины до передней стенки сердца
v2	расстояние от задней стенки сердца до позвоночника
v3	поперечник сердца
v4	расстояние между передней и задней стенками сердца
На уровне углов лопатки	
c1	расстояние от грудины до передней стенки сердца
c2	расстояние от задней стенки сердца до позвоночника
c3	поперечник сердца
c4	расстояние между передней и задней стенками сердца

Установлено, что чем старше ребенок, тем больше угол альфа: у детей первых трех групп его средние значения составили  $31,796 \pm 0,793$ , тогда как у подростков в возрасте от 15 до 18 лет  $38,911 \pm 8,022$  ( $p < 0,05$ ), т.е. отмечается изменение положения сердца в данной плоскости. Причем у детей в возрасте от 10 до 15 лет отмечено уменьшение угла альфа  $27,75 \pm 8,413$ , что возможно связано с тем, что с 5-6 лет грудная клетка постепенно удлиняется, диафрагма опускается, сердце занимает более вертикальное положение, сердечно-сосудистый пучок удлиняется, что особенно заметно у подростков. В то время, как для сердца плода характерно преобладание поперечного размера. Положение сердца у новорожденных часто горизонтальное. Тогда как в возрасте от 2 до 3 лет преобладает косое положение сердца [4].

Также с возрастом отмечается увеличение расстояния от грудины до передней стенки сердца на уровне верхней границы сердца, бифуркации трахеи и на уровне углов лопаток, тогда как в возрасте от 1 года до 5 лет происходит снижение показателя - на уровне верхней границы сердца  $4,975 \pm 2,220$ , на уровне бифуркации трахей –  $7,45 \pm 4,253$ , на уровне углов лопаток –  $4,467 \pm 2,023$ . Возможно, это связано с тем, что ретростернальное пространство в боковой проекции сужено или затемнено за счет гиперплазированной вилочковой железы. С ростом ребенка и уменьшением размеров вилочковой железы ретростернальное пространство постепенно увеличивается. В возрасте от 15 до 18 лет наблюдается увеличение расстояния от грудины до передней стенки в 1,5-2 раза на уровне верхней границы сердца и бифуркации трахеи. Возможно это связано с тем, что с 7 лет быстро нарастает жировая ткань под эпикардом и перикардиально, особенно в переднем средостении.

Полученные результаты расширяют представления о возрастных особенностях количественных характеристик отделов сердца и крупных сосудов и дополняют знания по возрастной анатомии. Необходимо отметить, что отличия между возрастными группами определяются также и качественными особенностями морфологических структур.

Таблица 2. Результаты измерений параметров грудной клетки детей на обзорной рентгенограмме, мм±Std.Err

Параметры	От 0 до 1 года	От 1 года до 5 лет	От 5 лет до 10 лет	От 10 лет до 15 лет	От 15 лет до 18 лет
Угол $\alpha$	30,885 ±4,344	32,328 ±5,611	32,176 ±8,730	27,75 ±8,413	38,911 ±8,022
L <sub>1</sub> – длинник сердца	29,9 ±12,168	79,322 ±14,612	88,906 ±10,860	102,169 ±13,472	118,067 ±11,212
L <sub>2</sub> – поперечник сердца	58,4 ±8,803	75,862 ±13,307	79,332 ±10,855	84,674 ±22,255	103,307 ±15,300
L <sub>3</sub> – расстояние от диафрагмы до верхней границы сердца	58,4 ±8,850	47,522 ±10,997	63,720 ±15,216	79,037 ±15,930	84,089 ±14,397
L <sub>4</sub> – длина сосудистого пучка	36,669 ±5,831	25,675 ±9,442	31,284 ±13,467	41,125 ±12,392	53,026 ±11,795
L <sub>5</sub> – горизонтальная линия, проведенная на уровне левого сердечно-диафрагмального угла	18,026 ±12,825	67,853 ±13,463	72,006 ±12,946	84,3 ±11,431	91,404 ±15,066
L <sub>6</sub> – ширина сосудистого пучка	52,685 ±6,652	33,472 ±9,750	39,847 ±10,034	51,619 ±13,528	46,181 ±12,753
L <sub>7</sub> – ширина сосудистого пучка на уровне основания сердца	27,908 ±7,326	42,672 ±23,627	49,041 ±9,877	57,656 ±12,644	57,478 ±13,149
a <sub>1</sub> – расстояние от грудины до передней стенки сердца, на уровне верхней границы сердца	5,567 ±0,651	4,975 ±2,220	6,628 ±4,075	6,532 ±2,906	16,387 ±8,404
a <sub>2</sub> – расстояние от задней стенки сердца до позвоночника, на уровне верхней границы сердца	9,317 ±1,666	11,584 ±3,451	17,415 ±5,088	21,11 ±6,164	21,117 ±7,434
a <sub>3</sub> – поперечник сердца на уровне верхней границы сердца	32,4 ±7,557	39,971 ±8,277	39,291 ±8,276	38,62 ±5,846	49,225 ±7,239
a <sub>4</sub> – расстояние между передней и задней стенками сердца на уровне верхней границы сердца	30,254 ±5,659	33,532 ±9,139	39,365 ±7,985	41,93 ±10,091	37,9 ±8,954
b <sub>1</sub> – расстояние от грудины до передней стенки сердца, на уровне бифуркации трахеи	6,3 ±5,374	7,45 ±4,253	8,98 ±6,364	7,62 ±4,416	13,326 ±7,156
b <sub>2</sub> – расстояние от задней стенки сердца до позвоночника, на уровне бифуркации трахеи	9,325 ±1,848	11,293 ±2,984	16,768 ±5,272	20,3 ±6,467	19,562 ±8,173
b <sub>3</sub> – поперечник сердца, на уровне бифуркации трахеи	37,077 ±6,242	47,019 ±9,774	47,581 ±7,485	45,49 ±6,604	57,462 ±11,816
b <sub>4</sub> – расстояние между передней и задней стенками сердца, на уровне бифуркации трахеи	35,738 ±5,032	42,545 ±7,810	50,685 ±9,761	55,6 ±11,696	50,137 ±9,689
c <sub>1</sub> – расстояние от грудины до передней стенки сердца, на уровне углов лопатки	7,7 ±4,525	4,467 ±2,023	8,192 ±5,002	8,25 ±3,556	8,453 ±5,669
c <sub>2</sub> – расстояние от задней стенки сердца до позвоночника, на уровне углов лопатки	7,867 ±2,905	11,813 ±5,5024	16,712 ±6,105	18,233 ±6,409	17,804 ±10,550
c <sub>3</sub> – поперечник сердца, на уровне углов лопатки	49,146 ±11,489	60,910 ±10,568	61,421 ±11,316	64,28 ±10,312	79,730 ±14,045
c <sub>4</sub> – расстояние между передней и задней стенками сердца, на уровне углов лопатки	46,969 ±9,605	53,310 ±12,505	62,022 ±9,747	68,1 ±15,072	72,837 ±8,921

Знание особенностей онтогенетического развития структур грудной клетки окажет существенную помощь при лучевых и ультразвуковых методах исследования органов грудной клетки у детей, а также позволит разработать современные диагностические приборы и макеты грудной клетки для различных возрастных периодов [6, 7].

## Заключение

Результаты, полученные при изучении морфометрической структуры сердца и сосудов детей, могут быть востребованы в экспериментальной науке и практической диагностике. Исследование сердечно-сосудистой системы с помощью СКТ и МРТ дает возможность не только оценить изменения морфометрических показателей в различные возрастные периоды, но и описать топографию некоторых объектов с позиции трехмерной визуализации.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №18-37-20045/18.*

## Литература (references)

1. Гудков А.Б., Шишелова О.В. Морфофункциональное состояние сердца и магистральных сосудов у детей школьного возраста - Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2011. – 169 с. [Gudkov A.B., Shishelova O.V. *Morfofunktsional'noe sostoyanie serdtsa i magistral'nykh sosudov u detei shkol'nogo vozrasta*. Morphofunctional state of the heart and major vessels in school children. – Arkhangel'sk: Izd-vo Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta, 2011. – 169 p. (in Russian)]
2. Акберов Р. Ф., Кудрис И.В. Рентгено-эхокардиографическая анатомия сердца у детей раннего возраста // Казанский медицинский журнал. – 2002. – Т.83, №5. – С. 368-370. [Akberov R. F., Kudris I.V. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. – 2002. – V.83, N5. – P. 368-370. (in Russian)]
3. Юрпольская Л.А. Рентгеновская и магнитно-резонансная компьютерная томография в диагностике врожденных пороков сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 247 с. [Yurpol'skaya L.A. *Rentgenovskaya i magnitno-rezonansnaya komp'yuternaya tomografiya v diagnostike vrozhdennykh porokov serdtsa (doctoral dis.)*. X-ray and magnetic resonance computed tomography in the diagnosis of congenital heart defects (Doctorial Thesis). – Moscow, 2008. – 247 p. (in Russian)]
4. Кардиология детского возраста: учебник / под ред. А.Д. Царегородцева, Ю.М. Белозёрова, Л.В. Брегель. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 784 с. [*Kardiologiya detskogo vozrasta: uchebnik / pod red. A.D. Tsaregorodtseva, Yu.M. Belozerova, L.V. Bregel'*. Cardiology of childhood. – Moscow: GEOTAR-Media, 2014. – 784 p. (in Russian)]
5. Каган И.И. Клиническая анатомия сердца: иллюстрированный авторский цикл лекций. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 128 с. URL:<https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448052.html> [Kagan I.I. *Klinicheskaya anatomiya serdtsa: illyustrirovannyi avtorskii tsikl leksii*. – Moscow: GEOTAR-Media, 2018. – 128 p. (in Russian)]
6. Семерник О.Е., Демьяненко А.В., Семерник И.В., Лебеденко А.А. Проектирование прибора для диагностики бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Актуальные проблемы и достижения в медицине: Материалы Международной научно-практической конференции. Самара, 7 апреля 2015 г. – Самара, 2015. – С. 136-138. [Semernik O.E., Dem'yanenko A.V., Semernik I.V., Lebedenko A.A. *Materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. – Samara, 2015. – P. 136-138. (in Russian)]
7. Семерник О.Е., Демьяненко А.В., Семерник И.В., Лебеденко А.А. Определение рабочей частоты прибора для диагностики бронхиальной астмы у детей // Фундаментальные и прикладные науки сегодня: Материалы V международной научно-практической конференции. North Charleston, 30-31 марта 2015 г.- North Charleston, 2015. – С. 47 [Semernik O.E., Dem'yanenko A.V., Semernik I.V., Lebedenko A.A. *Materialy V mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. – North Charleston, 2015. – P. 47 (in Russian)]

## Информация об авторах

*Лебеденко Александр Анатольевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры детских болезней №2 ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. E-mail: leb.rost@rambler.ru

*Семерник Ольга Евгеньевна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: semernick@mail.ru

*Аппоева Алина Альбертовна* – ординатор кафедры детских болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: appoeva\_alinka@mail.ru

*Иванова Дарья Никитична* – ординатор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dariaivanova20@outlook.com

*Инкина Елена Владимировна* – заведующая рентгенологическим отделением ГБУ РО «Областная клиническая детская больница», Ростов-на-Дону. E-mail: inkina.lena@yandex.ru

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ**

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.276:339.13

14.04.03 Организация фармацевтического дела

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОНКУРЕНТНЫХ ПРЕИМУЩЕСТВ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ**© Олейникова Т.А.<sup>1</sup>, Пожидаева Д.Н.<sup>2</sup>, Ульянов В.О.<sup>1</sup><sup>1</sup>Курский государственный медицинский университет, Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, 3<sup>2</sup>ИП Мастихина М.В., Аптечная сеть «Альянс», Россия, 305006, Курск, ул. Дериглазова, 31*Резюме*

**Цель.** Сформировать приоритетный перечень нестероидных противовоспалительных препаратов на основе сравнительной характеристики потребительских свойств.

**Методика.** Контент-анализ научных публикаций, сравнительный анализ потребительских свойств нестероидных противовоспалительных препаратов с использованием метода экспертных оценок, матричного анализа, группировки, ранжирования, балльно-факторной шкалы.

**Инструменты исследования:** специально разработанная анкета, содержащая вопросы по формированию «профессионального портрета» специалиста и оценке потребительских свойств нестероидных противовоспалительных препаратов, оригинальная балльно-факторная шкала.

**Результаты.** На основе контент-анализа сформирована номенклатура потребительских свойств лекарственных препаратов, сгруппированных в три блока: общие (фармацевтические), товароведческие, специфические. По результатам экспертной оценки массива потребительских свойств по степени значимости для пациента выделены параметры, включённые в категорию высокого уровня важности. К ним отнесены 8 общих, 13 товароведческих и 9 специфических свойств.

На основе полученных результатов сформирована балльно-факторная шкала из 19 ключевых критериев. По итогам экспертной оценки номенклатуры 6 международных непатентованных наименований, представленных 45 препаратами, по степени выраженности у них потребительских свойств проведен матричный анализ с группировкой лекарственных средств по двум параметрам. В результате среди предложенных международных непатентованных наименований определены препараты-лидеры рецептурного и безрецептурного отпуска.

Анализ характеристик с помощью балльно-факторной шкалы продемонстрировал сопоставимость полученных результатов с другими методическими подходами. Это позволит в дальнейшем провести оценку расширенного ассортимента нестероидных противовоспалительных препаратов с целью выделения торговых наименований с оптимальным набором качеств.

**Заключение.** Разработан алгоритм выявления конкурентных преимуществ лекарственных препаратов, с использованием которого сформирован перечень приоритетных торговых наименований нестероидной противовоспалительной группы.

Сформирована оригинальная балльно-факторная шкала, позволяющая проводить экспресс-оценку новых торговых наименований, появляющихся на рынке, а также давать сравнительную характеристику оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратов.

*Ключевые слова:* потребительские свойства, нестероидные противовоспалительные препараты, балльно-факторная шкала, экспертная оценка

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS COMPETITIVE ADVANTAGES**Olejnikova T.A.<sup>1</sup>, Pozhidaeva D.N.<sup>2</sup>, Ul'janov V.O.<sup>1</sup><sup>1</sup>Kursk State Medical University, 3, K. Marx St., 305041, Kursk, Russia<sup>2</sup>Individual entrepreneur Mastikhina M.V., 31, Deriglazova St., 305006, Kursk, Russia



### *Abstract*

**Objective.** To create a priority list of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the basis of comparative characteristics of consumer properties.

**Methods.** Content analysis of scientific publications, a comparative analysis of consumer properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs by the method of expert analysis, matrix analysis, grouping, ranking, point-and-factor scales.

Research tools: a specially designed questionnaire containing questions about the «professional portrait» of a specialist and rating of consumer properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs, an original point-and-factor scale.

**Results.** Nomenclature of drugs consumer properties has been formed by means of content analysis. Consumer properties were grouped into three blocks: general (pharmaceutical), merchandising, and specific. High importance level parameters were determined according to the results of expert analysis of consumer properties by their degree of significance for the patient. They included 8 general, 13 merchandising and 9 specific properties.

Based on the results obtained, a point-and-factor scale of 19 key criteria was developed. Summarizing the results of expert analysis of 6 international generic names represented by 45 drugs, a matrix analysis involving drugs grouping by two parameters was carried out according to the degree of their consumer properties manifestation rate. As a result, among the proposed international nonproprietary names we have identified the leaders within prescription and OTC drugs.

Drugs characteristics analysis by point-and-factor scale has demonstrated the comparability of the obtained results with other methodological approaches. This will allow to evaluate the expanded selection of non-steroidal anti-inflammatory drugs in order to determine trade names with an optimal combination of features.

**Conclusion.** An algorithm to identify competitive advantages of drugs has been developed; the list of priority trade names of non-steroidal anti-inflammatory group has been formed. An original point-and-factor scale has been developed, which allows to evaluate new trade names entering the market, as well to make comparative analysis of original and reproduced preparations.

*Keywords:* consumer properties, non-steroidal anti-inflammatory drugs, point-and-factor scale, expert analysis

### **Введение**

Фармацевтический рынок является динамично развивающимся сектором мировой экономики. Это объясняется ростом емкости лекарственных средств (ЛС) в мире, быстрым расширением ассортимента препаратов [8]. В условиях перенасыщения современного рынка перед врачами и фармацевтическими работниками стоит проблема оптимального выбора лекарственных препаратов (ЛП) в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН).

Заполнение сегмента препаратами-дженериками (генериками), эффективность и безопасность которых может значительно отличаться от оригиналов [1], приводит к дезориентации специалистов, что может отразиться на качестве оказанной фармацевтической помощи. Дополнительное активное продвижение воспроизведённых ЛС фирмами-производителями, как правило, также создаёт ошибочное представление об их достоинствах [4].

Генерики изучены значительно хуже оригинальных препаратов, и их единственным преимуществом является более низкая цена, однако, следует учитывать, что более низкая цена генерика не гарантирует снижения стоимости самого лечения [6]. Поэтому современный специалист фармацевтического профиля должен обладать знаниями о потенциальной активности препарата, вариативности побочных эффектов, взаимодействии с другими ЛС и пищей, кратности применения, ассортименте лекарственных форм (ЛФ) и других параметрах.

Закономерно, что потребительское представление о характеристиках ЛП также искажено субъективными факторами, связанными с приобретением ЛС на основе личного опыта, советов друзей и близких, рекламы. Также отмечено, что среди покупателей аптек отсутствует четкое понимание того, какой препарат считать оригинальным, а какой является генериком [5].

Различия в ожиданиях оптимальной комбинации потребительских свойств (ПС) ЛП у покупателей и аптечных сотрудников могут приводить к неудовлетворенности пациентов в фармацевтической

помощи, что в свою очередь создает потребность в унификации характеристик ЛП по степени значимости для потребителей.

Одной из многочисленных групп с широким ассортиментом номенклатурных позиций являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые относятся к востребованным, широко используемым в амбулаторной и клинической практике ЛС. НПВП выполняют одну из основных функций в терапии острой и хронической боли при широком круге заболеваний и патологических состояний [2, 3].

Очевидно, что в условиях растущего предложения новых торговых наименований (ТН) практикующие врачи и фармацевтические работники испытывают большие трудности при выборе наиболее эффективного и безопасного НПВП для конкретного больного [7]. Учитывая широкий спектр побочных эффектов НПВП, в том числе представляющих серьезную угрозу для жизни, решение о назначении конкретного ЛП следует основывать на тщательной оценке соотношения эффективности, безопасности, влияния на пищеварительную и сердечно-сосудистую системы, скорости наступления терапевтического эффекта, длительности действия и других ПС препаратов [4].

Цель исследования – сформировать приоритетный перечень нестероидных противовоспалительных препаратов на основе сравнительной характеристики потребительских свойств.

## Методика

Контент-анализ, экспертные оценки, группировка, ранжирование, матричный анализ. В соответствии с целью исследования была разработана концепция (рис. 1), включающая пять последовательных этапов: 1) формирование реестра ПС НПВП; 2) экспертная оценка конкурентных преимуществ НПВП с применением матричного анализа ПС НПВП; 3) анализ ПС НПВП по балльно-факторной шкале; 4) сравнительный анализ результатов экспертной и балльно-факторной оценки НПВП; 5) формирование приоритетного перечня НПВП с оптимальным набором ПС.

## Результаты исследования

На первом этапе по результатам контент-анализа современных источников литературы была сформирована номенклатура ПС НПВП, сгруппированных в 3 блока: общие (фармацевтические), товароведческие, специфические. В группу фармацевтических ПС было отнесено 11 качеств, определяющих ЛП с позиции совокупности фармакокинетических и фармакодинамических показателей, направленных на оценку эффективности, безопасности, продолжительности курсового лечения, спектра показаний к применению, наличия доказательной базы и других.

В группу товароведческих вошли 20 ПС, рассматривающих ЛП с позиции товара по основополагающим товароведческим характеристикам: ассортиментной, качественной, количественной и стоимостной. Группа специфических ПС была представлена 10 параметрами, характеризующими особенности применения НПВП в зависимости от степени выраженности их специфического фармакологического действия.

Следует отметить, что выделенные фармацевтические и товароведческие ПС являются общими для ЛП различных фармакотерапевтических групп. Набор специфических ПС разрабатывается индивидуально для каждой группы ЛС в зависимости от отличительных особенностей механизма действия.

С целью формирования оптимального реестра ПС, используемого для сравнительного анализа конкурентных преимуществ НПВП, проведена экспертная оценка предложенного массива ПС по степени значимости для пациента. В качестве экспертов выступили 210 медицинских и фармацевтических работников с высшим образованием и опытом практической деятельности не менее трёх лет. Важность ПС эксперты оценивали по четырём балльной шкале, где 0 баллов – совсем неважное, а 3 балла – наиболее важное свойство. С учетом компетентности специалистов были рассчитаны средневзвешенные оценки каждого ПС, систематизированные в три группы: высокой (2-3 балла), средней (1-2 балла) и низкой (0-1 балл) степени значимости. В результате все три вида ПС вошли в группы с высоким и средним уровнем важности для потребителя. Для

дальнейших исследований интерес представлял перечень ПС, из категории высокого уровня значимости, к которому были отнесены 8 общих, 13 товароведческих и 9 специфических ПС.



Рис. Концепция формирования перечня НПВП с оптимальным набором потребительских свойств

Следующий этап исследования предполагал оценку НПВП по ПС наивысшей степени важности. Анализ проводился с использованием двух методов: 1) экспертная оценка НПВП по приоритетным ПС с построением матриц; 2) оценка ПС НПВП по специально разработанной балльно-факторной шкале (БФС). Для проведения экспертной оценки НПВП по приоритетным ПС была разработана специальная анкета, включающая 45 торговых названий шести МНН: Диклофенак, Ибупрофен, Мелоксикам, Кеторолак, Нимесулид, Целекоксиб. Каждый ЛП экспертам необходимо было оценить по 7 ПС, отобранным в качестве параметров сравнения, по шкале от 1 (наименее выраженное/важное/полезное ПС) до 3 (наиболее выраженное/важное/полезное ПС) баллов. Полученные с учётом компетентности экспертов средневзвешенные оценки в суммовом выражении позволили систематизировать ассортимент в три блока с учётом степени выраженности параметров ПС.

С целью формирования приоритетного перечня НПВП с оптимальным набором характеристик, по итогам исследования экспертного мнения, применен матричный анализ с группировкой исследуемых ЛП по двум сочетанным параметрам. Согласно сформированным матрицам большинство препаратов вошли в группы с высокой и средней оценкой по всем параметрам. Не выявлено ни одного ЛП, попавшего в группу с высокой степенью выраженности всех ПС. Препараты, получившие максимальные баллы, представлены в табл. 1.

Анализ НПВП по первой матрице показал, что большинство препаратов вошли в группу оценок средней степени выраженности. По мнению экспертов только Нурофен Экспресс форте в капсулах обладает наименьшим побочным действием на агрегационную активность тромбоцитов и минимальной способностью вызывать развитие сердечно-сосудистых нарушений. Во второй группировке препаратов для ПС «быстрота наступления обезболивающего эффекта» отсутствует блок с низкими оценками. У значительного перечня НПВП было отмечено выраженное побочное действие на систему пищеварения. Наиболее безопасным по данным параметрам, по мнению экспертов, является Целебрекс в капсулах. В матрице параметров «долгосрочное снятие боли различной этиологии» и «наличие одного более выраженного терапевтического эффекта» низкую оценку от экспертов не получил ни один препарат. По полученным данным можно сделать вывод, что большинство экспертов отдаёт предпочтения оригинальным препаратам.

Результаты матричного анализа позволяют предложить покупателю препарат с оптимальными ПС в соответствии с его персональными потребностями. Каждый матричный сегмент отображает НПВП с наилучшим сочетанием наиболее важных для потребителей свойств. Однако используемый методический подход построения матриц по результатам экспертных оценок является дорогостоящим и ресурсозатратным (поиск специалистов в области работы с конкретной фармакотерапевтической группой препаратов, временная продолжительность исследования), что не позволяет применять его в практической фармации для оказания быстрой и качественной консультативной помощи.

При этом, учитывая постоянное расширение фармацевтического рынка ЛС, требующее оценки их ПС, необходима более ресурсоэффективная методика выявления конкурентных преимуществ ЛП. В связи с этим, нами был разработан методический подход, направленный на экспресс-анализ ПС НПВП. Сущность данного подхода заключается в оценке ПС ЛП по специально разработанной оригинальной БФШ по инструкциям к применению. Перечень ПС, включённых в БФШ, представлен параметрами трех категорий: 7 общих, 8 товароведческих, 4 специфических (табл. 2). Конкурентные преимущества ЛС определяются по сумме баллов, полученной при сложении оценок всех анализируемых ПС.

Таблица 1. Матричная группировка НПВП с высокой степенью выраженностью параметров потребительских свойств

Нестероидные противовоспалительные препараты					
Блок высокой степени выраженности параметров потребительских свойств (2,4-3,0 балла)					
ПС* НПВП	Минимальный риск развития кардиоваскулярных нарушений	ПС* НПВП	Быстрота наступления обезболивающего эффекта	ПС* НПВП	Долгосрочное снятие боли различной этиологии
Минимальное влияние на агрегационную активность тромбоцитов	Нурофен Экспресс форте капс. 400 мг (Рекитт Бенкизер Хелскэр Интернешнл Лтд, Великобритания)	Минимальное побочное действие на желудочно-кишечный тракт	Целебрекс® капс. 200 мг (Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия)	Наличие одного более выраженного терапевтического эффекта	Вольтарен® супп. 100 мг (Новартис Фарма АГ, Швейцария), Нурофен® Форте таб. п/о 400 мг (Рекитт Бенкизер Хелскэр Интернешнл Лтд, Великобритания), Нурофен Экспресс форте капс. 400 мг (Рекитт Бенкизер Хелскэр Интернешнл Лтд, Великобритания), Нурофен® супп. для детей 100 мг/5 мл (Рекитт Бенкизер Хелскэр Интернешнл Лтд, Великобритания), Мовалис® таб. 15 мг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), Мовалис® р-р д/ин 15 мг/1,5 мл (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия), Амелотекс® супп. 15 мг (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия), Найз таб. 100 мг (Д-р Редди'с Лабораторис Лтд, Индия), Целебрекс® капс. 200 мг (Пфайзер Мэнюфэкчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия), Дилакса® капс. 200 мг (ООО «КРКА-РУС», Россия), Целекоксиб капс. 200 мг (АО «ВЕРТЕКС», Россия)

Примечание: \* – потребительские свойства

На четвертом этапе исследования, с целью сопоставления двух методов, проведен сравнительный анализ итогов экспертной и балльно-факторной оценки ПС НПВП. Это позволило определить ЛП-лидеры как по МНН, так и по лекарственным формам. Например, у МНН Ибупрофен ТН-лидерами являются: в форме таблеток – Нурофен Форте, МИГ 400, Ибупрофен; в форме капсул – Нурофен Экспресс форте, Неболин (табл. 3).

Таблица 2. Балльно-факторная шкала оценки потребительских свойств лекарственных препаратов

Потребительские свойства лекарственных препаратов					
Общие (фармацевтические)		Товароведческие		Специфические*	
Фармакологическое действие	3 – противовоспалительное, обезболивающее, жаропонижающее, антиагрегантное 2 – противовоспалительное, обезболивающее, жаропонижающее 1 – противовоспалительное, обезболивающее	Разнообразие лекарственных форм	По торговым наименованиям: 3 – 3 лекарственных формы и более 2 – 2 лекарственных формы 1 – 1 лекарственная форма	Минимальное побочное действие на желудочно-кишечный тракт	3 балла – язвенное действие не выражено 2 балла – язвенное действие проявляется только при длительном применении 1 балл – язвенное действие выражено
Быстрота наступления терапевтического эффекта	По Смах** в крови: 3 балла – 1-2 ч. 2 балла – 2-3 ч. 1 балл – более 3-х ч.	Ценовая доступность	3 – до 100 рублей 2 – от 100 до 200 рублей 1 – свыше 200 рублей	Кардиоваскулярная безопасность	3 балла – не оказывают влияния 2 балла – усиливают/ослабляют действие препаратов, применяемых при патологиях сердца и сосудов 1 балл – часто оказывают влияние непосредственно
		Известность наименования	2 – брендовое 1 – не брендовое		
Безопасность	3 балла – не более 1 системы организма, ЧАСТО подверженной побочным эффектам 2 балла – от 2 до 3 систем 1 балл – свыше 3 систем	Рациональность упаковки	2 – соответствует всем товароведческим критериям 1 – соответствует не всем товароведческим критериям	Влияние на уровень агрегации тромбоцитов и свертываемости крови	3 балла – не оказывает влияния 2 балла – оказывает влияние только при одновременном приеме препаратов, действующими на свертывание крови 1 балл – непосредственное влияние НПВП
Наличие доказательной базы	3 – референтный (все исследования) 2 – дженерик, прошедший дополнительные исследования 1 – дженерик без дополнительных исследований	Широкий Диапазон дозировок	3 – 3 и более дозировок 2 – 2 дозировки 1 – 1 дозировка	Наличие форм, попадающих в организм, минуя желудок	2 – есть 1 – нет
Безопасное взаимодействие с препаратами, пищей	3 балла – взаимодействие отсутствует/безопасно 2 балла – усиливаются некоторые побочные эффекты 1 балл – усиление токсических эффектов	Срок годности после вскрытия	2 – сохранность в течение срока годности 1 – возможно изменение свойств при хранении открытой упаковки	-	-
Отсутствие/минимальное количество противопоказаний	3 балла – менее 10 2 балла – от 10 до 20 1 балл – свыше 20	Количество средств аналогичного действия	По лекарственным формам 3 балла – до 30 аналогов 2 балла – от 30 до 60 1 балл – свыше 60		
Широта показаний к применению	3 балла – свыше 10 показаний 2 балла – от 5 до 10 показаний 1 балл – до 5 показаний	Наличие риска деления	2 – есть 1 – нет		

Примечание: \* – в данной таблице представлены специфические потребительские свойства НПВП; \*\* – Смах – максимальная концентрация вещества (лекарственного препарата) в крови

Таблица 3. Сравнительная оценка потребительских свойств НПВП

МНН	Торговое наименование	Сумма баллов		Ранг по МНН	
		Экспертные оценки	БФШ <sup>8</sup>	Экспертные оценки	БФШ <sup>8</sup>
Диклофенак	Вольтарен® таб. 100 мг Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария	16,76	11	1	1
	Наклофен СР таб. 100 мг, АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения	13,77	8	2	3
	Диклофенак таб. 100 мг, ООО «Озон», Россия	13,14	8	3	3
	Диклоген® таб. 100 мг, Аджио Фармацевтикалз Лтд, Индия	12,72	9	4	2
	Вольтарен® р-р д/ин 25 мг/мл, Новартис Фарма АГ, Швейцария	16,65	12	1	1
	Диклофенак р-р д/ин 25 мг/мл, Хемофарм А.Д., Сербия	15,09	10	2	3
	Диклофенак-АКОС р-р д/ин 25 мг/мл, ООО «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез», Россия	13,27	11	3	2
	Вольтарен® супп. 100 мг, Новартис Фарма АГ, Швейцария	17,16	11	1	1
Диклофенак-Альтфарм супп. 100 мг, ООО «Альтфарм», Россия	14,38	11	2	1	
Ибупрофен	Нурофен® Форте таб. 400 мг, Рекитт Бенкизер Хелскэр Интернешнл Лтд, Великобритания	17,14	13	1	1
	МИГ® 400. таб. 400 мг, Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ, Германия	15,62	11	2	2
	Ибупрофен таб. 400 мг, ОАО «Синтез», Россия	13,59	11	3	2
	Нурофен Экспресс форте капсул. 400 мг, Рекитт Бенкизер Хелскэр Интернешнл Лтд, Великобритания	18,61	13	1	1
	Неболин® капсул. 400 мг, Альвоген ИПКо С.а.р.л., Люксембург	14,29	13	2	1
	Нурофен® супп. для детей 100 мг/5 мл, Рекитт Бенкизер Хелскэр Интернешнл Лтд, Великобритания	17,54	14	1	1
Ибупрофен супп. для детей 100 мг/5 мл, ЗАО «ЭКОлаб», Россия	15,1	13	2	2	
Мелоксикам	Мовалис® таб. 15 мг, Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия	17,93	11	1	1
	Амелотекс® таб. 15 мг, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия	14,25	11	2	1
	Артрозан таб. 15 мг, Фармстандарт-Лексредства ОАО, Россия	14,21	10	3	2
	Флексибон таб. 15 мг, Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд., Индия	12,68	9	4	3
	Мелоксикам таб. 15 мг, ООО «Озон», Россия	12,59	10	5	2
	Мовалис® р-р д/ин 15 мг/1,5 мл, Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия	17,09	13	1	1
	Мелоксикам-Тева р-р д/ин 10 мг/мл, Тева Фармацевтические Предприятия Лтд, Израиль	14,74	12	2	2
	Амелотекс® р-р д/ин 10 мг/мл, Сотекс ФармФирма ЗАО, Россия	14,24	11	3	3
Артрозан р-р д/ин 6 мг/мл, ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия	13,3	12	4	2	
Амелотекс® супп. 15 мг, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия	15,38	10	2	2	
Мелоксикам супп. 15 мг, ООО «ДАЛЬХИМФАРМ», Россия	14,07	9	3	3	
Кеторолак	Кетанов® таб. 10 мг, С.К. Терапия С.А., Румыния	17,44	12	1	1
	Кеторол® таб. 10 мг, Д-р Редди`с Лабораторис Лтд, Индия	17,09	12	2	1
	Кеторолак таб. 10 мг, ОАО «Синтез», Россия	16,01	11	3	2
	Кетанов® р-р д/ин 30 мг/мл, С.К. Терапия С.А., Румыния	17,08	11	1	2
	Кеторол® р-р д/ин 30 мг/мл, Д-р Редди`с Лабораторис Лтд, Индия	16,92	12	2	1
	Долак р-р д/ин 30 мг/мл, Кадила Фармасьютикалз Лимитед, Индия	15,64	10	3	3
	Кеторолак р-р д/ин 30 мг/мл, ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия	15,46	11	4	2
Нимесулид	Нимика таб. 100 мг, Ипка Лабораториз Лимитед, Индия	16,79	13	1	1
	Найз таб. 100 мг, Д-р Редди`с Лабораторис Лтд, Индия	16,58	12	2	2
	Нимулид таб. 100 мг, Панацея Биотек Лтд, Индия	16,02	11	3	3
	Найсулид® таб. 100 мг, АО "Фармацевтическое предприятие «Оболенское». Россия	15,15	11	4	3
	Нимесулид таб. 100 мг, ЗАО «Берёзовский фармацевтический завод», Россия	14,54	11	5	3
	Нимесил® гран. 100 мг, Лаборатория Гуидотти С.п.А., Италия	17,3	11	1	2
	Немулекс® гран. 100 мг, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия	15,92	11	2	2
Нимесулид гран. 100 мг, ОАО "Марбиофарм", Россия	14,37	12	3	1	
Целекоксиб	Целебрекс® капсул. 200 мг, Пфайзер Мэнюфэчуринг Дойчленд ГмбХ, Германия	17,86	12	1	1
	Дилакса® капсул. 200 мг, ООО «КРКА-РУС», Россия	16,62	12	2	1
	Целекоксиб капсул. 200 мг, АО «ВЕРТЕКС», Россия	16,27	11	3	2

Примечание: \* – балльно-факторная шкала

## Заключение

Таким образом, по результатам исследования среди изучаемых МНН выявлены НПВП с наилучшими потребительскими свойствами. Сопоставимость результатов экспертной и балльно-факторной оценки позволяет использовать шкалу как эффективный инструмент для анализа конкурентных преимуществ НПВП. Данный методический подход даёт возможность оценивать новые торговые наименования НПВП, появляющиеся на фармацевтическом рынке, а также сравнивать их с уже имеющимися препаратами-аналогами, выделяя наилучшие в рамках одной лекарственной формы и МНН. Внедрение оценочной шкалой в стандартные операционные процедуры аптечных организаций позволит выявлять индивидуальные потребности пациентов на основе наиболее важных потребительских свойств, что обеспечит лояльность потребительского сегмента и высокую удовлетворённость от получаемой услуги.

## Литература (references)

1. Головина Т.С., Лифанова С.А. Оригинал или дженерик? Экономить или нет? // ACTUALSCIENCE. – 2016. – Т.2, №4. – С. 107-109. [Golovina T.S., Lifanova S.A. ACTUALSCIENCE. – 2016. – V.2, N4. – P. 107-109. (in Russian)]
2. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. – 2015. – №1. – С. 4-23. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Jahno N.N. *Sovremennaja revmatologija*. Modern rheumatology. – 2015. – N1. – P. 4-23. (in Russian)]
3. Каратеев А.Е. НПВП в мире и России. Научный симпозиум «Боль – современные подходы к диагностике и лечению» // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – №36. – С. 54-56. [Karateev A.E. *Jeffektivnaja farmakoterapija*. Effective pharmacotherapy. – 2016. – N36. – P. 54-56. (in Russian)]
4. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике (клинические рекомендации). Часть 1 (коллектив авторов) // Журнал неврологии и психиатрии. – 2015. – №4. – С. 70-82. [*Zhurnal nevrologii i psihiatrii*. Journal of Neurology and Psychiatry. – 2015. – N4. – P. 70-82. (in Russian)]
5. Трухан В.Д., Трухан Д.И. Оригинальный препарат или генерик? Взгляд потребителей // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – №12-5. – С. 666. [Truhan V.D., Truhan D.I., *Mezhdunarodnyj zhurnal jeksperimental'nogo obrazovanija*. International Journal of Experimental Education. – 2015. – N12-5. – P. 666. (in Russian)]
6. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Ушкалова А.В. Воспроизведенные лекарственные средства и особенности их регулирования // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т.8, №3. – С. 82-87. [Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Ushkalova A.V. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. – 2016. – V.8, N3. – P. 82-87. (in Russian)]
7. Филатова Е.Г. Алгоритмы выбора нестероидного противовоспалительного препарата при боли в нижней части спины. Разбор клинического случая // Медицинский совет. – 2016. – №11. – С. 68-72. [Filatova E.G. *Medicinskij sovet*. Medical advice. – 2016. – N11. – P. 68-72. (in Russian)]
8. Филатова Ю.М. Современное состояние мирового фармацевтического рынка // Известия Тульского государственного университета. Экономические и юридические науки. – 2016. – №1. – С. 167-175. [Filatova Ju. M. *Izvestija Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Jekonomicheskie i juridicheskie nauki*. Bulletin of Tula State University. Economic and legal sciences. – 2016. – N1. – P. 167-175. (in Russian)]

## Информация об авторах

Олейникова Татьяна Анатольевна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации, начальник отдела менеджмента качества образования учебно-методического управления ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ol\_tanja@mail.ru

Пожидаетова Дарья Николаевна – провизор в аптечной сети «Альянс» ИП Мастихина М.В., заочный аспирант ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: darya.pozhidaeva@mail.ru

Ульянов Владимир Олегович – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: uljanovvo@kursksmu.net

УДК 615.26:339.13

14.04.03 Организация фармацевтического дела

**ЛЕКАРСТВЕННЫЙ РЕСУРС, КАК ОСНОВА ФАРМАКОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ**© **Ганзюк А.В., Овод А.И.***Курский государственный медицинский университет, Россия, 305004, Курск, ул. Карла Маркса, 3**Резюме*

**Цель.** Изучить ассортимент целевого сегмента российского фармацевтического рынка (ФР) лекарственных препаратов (ЛП) для лечения псориаза.

**Методика.** В исследовании была использована методология системного подхода, которая предполагает разделение объекта на отдельные подсистемы и изучение свойств этих элементов, отношений между ними. В ходе исследования был осуществлен поэтапный анализ ассортимента в разрезе групп и подгрупп по АТС-классификации (Anatomical Therapeutical Chemical – ATC-classification – анатомо-терапевтическо-химическая классификация) по маркетинговым характеристикам. Была изучена общая структура ассортимента ЛП по международным непатентованным наименованиям (МНН), торговым наименованиям (ТН) и предложениям ЛП. Непосредственное наблюдение за ситуацией на рынке ЛП, применяемых для лечения больных с псориазом, было осуществлено на основе контент-анализа постоянно обновляемого интернет-издания «Государственный реестр лекарственных средств», представленного на официальном сайте Минздрава России и справочного издания «Справочник синонимов лекарственных средств» за 2019 г.

**Результаты.** По результатам маркетингового анализа целевого сегмента российского ФР ЛП для лечения псориаза сформирован ассортиментный макроконтур, имеющий следующие параметры: монокомпонентные препараты (95,87%), группа С – сердечно-сосудистая система (42,28%), твердые лекарственные формы (66,27%), среди которых преобладают таблетки (57,82%) отечественного (80,95%) производства, предлагаемые на рынок производителями из 29 стран.

**Заключение.** Представленный на фармацевтическом рынке страны ассортимент ЛС достаточен для обеспечения полноценной лекарственной терапии псориаза, но отсутствие утвержденных регламентирующих документов (стандартов оказания медицинской помощи, клинических рекомендаций) вызывает проблемы у врачей-дерматологов при назначении ЛП.

*Ключевые слова:* псориаз, маркетинговый анализ, фармацевтический рынок

**DRUG RESOURCE AS THE BASIS OF PHARMACOTHERAPY OF PATIENTS WITH PSORIASIS**

Ganzjuk A.V., Ovod A.I.

*Kursk State Medical University, Karla Marksa St., 3, 305004, Kursk, Russia**Abstract*

**Objective.** A study of Russian pharmaceutical market of medication used in psoriasis treatment.

**Methodology.** The study is based on methodology of systematic approach which involves division of objects into separate subsystems, the study of attributes and properties of those elements and their relations to each other. The system of medical treatment for psoriasis patients was divided into the elements which define the treatment: pharmaceutical and economical. The structure of medical facilities was studied according to International Nonproprietary Names (INN), market nominations and corresponding medicine. In the course of the study, a phased analysis of a range of medicine in the ATC classification group (Anatomical, Therapeutical, Chemical ATC – classification) takes place upon various marketing characteristics. The observations of medical market for psoriasis treatment were carried out through the content analysis.

**Results.** According to the marketing analysis of the whole segment of Russian medicine for psoriasis treatment, a range of medications define a macro contour with the following parameters: monocomponent medications (95,87%), group C – the cardio-vascular system (42,28%), solid form medications (66,27%), out of which pills prevail (57,82%), domestically produced (80,95%), offered at the international market of producers from 29 countries.



**Conclusion.** The existing assortment of medications is sufficient for procurement of full medical therapy for psoriasis, but is not fully employed by the dermatologists for the treatment of this pathology.

*Keywords:* psoriasis, marketing analysis, pharmaceutical market

## Введение

Дерматологические болезни относятся к числу наиболее распространенных заболеваний человека. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), 1/5 населения Земли страдает заболеваниями кожных покровов, среди которых одно из ведущих позиций занимает псориаз.

В России уровень заболеваемости данным дерматозом составляет около 3%. Удельный вес больных псориазом приходится на 17-27% пациентов дерматологического профиля [3].

Данное заболевание, несмотря на значительные успехи современной медицины, остается важной медико-социальной проблемой по настоящее время, что обусловлено его высокой распространенностью (в среднем патологией страдает от 2 до 7% населения планеты), хроническим, нередко тяжелым течением, неясностью этиологии и патогенеза и как следствие – несовершенством методов лечения [5].

Цель исследования – изучить ассортимент целевого сегмента российского фармацевтического рынка (ФР) лекарственных препаратов (ЛП) для лечения псориаза.

## Методика

Проведен анализ целевого сегмента Российского ФР ЛС на основе модифицированной концепции маркетингового анализа Н.Б. Дремовой с соавт. [4]. В соответствии предложенной нами методикой была изучена номенклатура лекарственных препаратов (ЛП) по группам и подгруппам АТС-классификации (Anatomical Therapeutic Chemical) в зависимости от уровня, по количеству торговых наименований (ТН) и ЛП, действующих веществ, производственного признака с выделением общего, основного и сопутствующего ассортимента, что связано со специфическими особенностями лекарственной терапии псориаза.

По результатам анализа составляется ассортиментный макроконтур целевого сегмента рынка, позволяющий иметь представление о возможностях удовлетворения потребностей в лекарственном обеспечении больных псориазом.

## Результаты исследования и их обсуждение

Согласно данным Н.В. Демидова (2011) современный фармацевтический рынок РФ характеризуется неуклонным ростом товарной номенклатуры. В течение последнего десятилетия произошло значительное расширение, пополнение и углубление ассортимента основных групп фармацевтических товаров. Особенно выражена эта тенденция для лекарственных препаратов. Увеличение товарной номенклатуры связано с регистрацией на фармацевтическом рынке России большого количества воспроизведенных препаратов-дженериков зарубежных и отечественных производителей. Это существенно увеличило возможность выбора необходимых ЛП с учетом современных подходов к фармакотерапии различных патологических состояний, индивидуальных особенностей течения болезней, потребительских предпочтений конечных потребителей [2].

Анализ научной литературы показал, что в связи с особенностями симптоматики псориаза и разнообразием его форм, основным методом лечения является специфическая медикаментозная терапия, предполагающая использование значительного количества ЛП из разных фармакологических групп [6]. На сегодняшний день документом, регламентирующим лекарственную терапию псориаза, являются Федеральные клинические рекомендации по ведению больных с псориазом, разработанные Российским обществом дерматологов и косметологов (2016).

По данным Государственного реестра лекарственных средств на 01 июня 2019 г. общий ассортимент ЛП, используемых для лечения псориаза, на отечественном рынке составлял 84 МНН (57 МНН основного (67,9%) и 27 МНН (32,1%) сопутствующего ассортимента), представленных в

виде 277 ТН (161 ТН (58,1%) основного ассортимента и 116 ТН (41,9%) сопутствующего ассортимента) ЛП и 1017 (514 ЛП (50,5%) основного ассортимента и 503 ЛП (49,5%) сопутствующего ассортимента) предложений ЛП. Все эти ЛП были систематизированы в соответствии с АТС-классификацией в 12 групп: А, В, С, D, H, J, L, M, N, P, R и V (рис. 1).

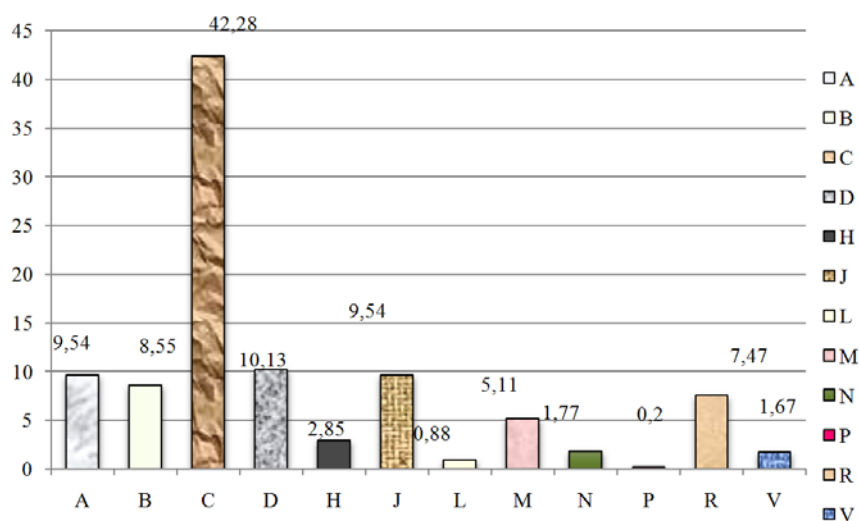


Рис. 1. Структура распределения лекарственных препаратов для лечения псориаза по АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) группам общего ассортимента

Установлено, что доминирующая доля ассортимента ЛП, назначаемых при псориазе, по количеству ТН (35,74%) и количеству ЛП (42,28%) приходится на группу С – препараты для лечения сердечно-сосудистой системы. Данная группа включает в себя восемь подгрупп второго уровня: С01 – препараты для лечения заболеваний сердца, С02 – антигипертензивные средства, С03 – диуретики, С05 – ангиопротекторы, С07 – бета-адреноблокаторы, С08 – блокаторы кальциевых каналов, С09 – средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему, С10 – гиполлипидемические средства. Препараты группы С в основном относятся к сопутствующей терапии при псориазе.

Преобладание ЛП подгруппы С09 – средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему (15,88% ТН и 21,14% ЛП) объясняется высоким уровнем сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазом. Ассортимент подгруппы 2-го уровня С09 значительным количеством ЛП – 215 наименований, лидером по значительному количеству синонимов в этой подгруппе является МНН Лизиноприл – 15 ТН. По данным А.Л. Бакулева и соавт. (2008) у больных псориазом отмечается высокая частота атеросклероза, нарушений липидного обмена следствием которых являются другие сердечно-сосудистые осложнения [1].

Доминирующая доля основного ассортимента ЛП, используемых при псориазе, по количеству ТН (18,63%) приходится на группу А – препараты для лечения пищеварительной системы и обмена веществ, по количеству ЛП (17,51%) заняла второе место. В общем ассортименте данная группа препаратов занимает второе место по количеству ТН (12,64%) и третье по количеству ЛП (9,54%). Широко представлены подгруппы второго уровня: А05 – препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (2,89% ТН и 0,79% ЛП от общего ассортимента; 5% ТН и 1,57% ЛП от основного ассортимента), А11 – витамины (2,89% ТН и 4,13% ЛП от общего ассортимента; 5% ТН и 8,25% ЛП от основного ассортимента). Высокая доля препаратов данных подгрупп обуславливается генетической детерминацией нарушений углеводного и липидного обмена у больных, страдающих псориазом. У таких пациентов чаще встречается гиперлипидемия и метаболический синдром, чем в среднем в популяции. Витамины играют большую роль в жизнедеятельности организма, обеспечивая нормальное течение физиологических и биохимических процессов, оказывают регулирующее влияние на обмен веществ [8].

Представители подгруппы второго уровня А05 – препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, которые применяются в комплексной терапии псориаза, включают препараты: Липоевая кислота, Карсил®, Силимар®, Ливолайф® Форте, Эссенциале® Н, Эссенциале® форте Н, Резалют® Про, Эсливер Форте®.

Подгруппа A11 – витамины, назначаемая больным псориазом представлена следующими МНН: Аскорбиновая кислота (4 ТН), Пиридоксин (3 ТН), Витамин Е + Ретинол (ТН – Аевит).

Третье место в общем ассортименте по количеству ТН (11,19%) и шестое по количеству ЛП (7,47%) занимает группа R – препараты для лечения дыхательной системы. Препараты данной группы входят как в ассортимент основной терапии (15,53% ТН и 12,84% ЛП), так и в ассортимент сопутствующего лечения (5,17% ТН и 1,99% ЛП).

В структуре основного ассортимента подгруппа второго уровня R06 – антигистаминные средства системного действия, являются самой многочисленной в своей группе по количеству ТН (15,53%) и количеству ЛП (12,84%). Так как антигистаминные препараты способны подавлять аллергические реакции при тяжелых обострениях псориаза, сопровождающиеся отслойкой эпителия и сильным зудом, они находят широкое применение в лекарственной терапии данного дерматоза.

Группа D АТС-классификации – дерматологические препараты в исследуемом ассортименте занимает четвертую позицию по количеству ТН (10,83%) и количеству ЛП (10,13%). В ассортименте основной терапии данная группа занимает второе место по количеству ТН (17,39%) и пятую позицию по количеству ЛП (12,45%). Группа D – дерматологические препараты, является одной из основных групп для специфической фармакотерапии псориаза. В группу D – дерматологические препараты входят: D01 – противогрибковые препараты, применяемые в дерматологии (1,08% ТН и 0,39% ЛП от общего ассортимента, 1,88% ТН и 0,79% ЛП от основного ассортимента), D02 – препараты со смягчающим и защитным действием (0,72% ТН и 0,69% ЛП от общего ассортимента и 1,25% ТН и 1,38% ЛП от основного), D03 – препараты для лечения ран и язв (1,08% ТН и 0,49% ЛП от общего ассортимента, 1,88% ТН и 0,98% ЛП от основного ассортимента), D07 – глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии (6,50% ТН и 4,03% ЛП от общего ассортимента, 11,25% ТН и 8,06% ЛП от основного ассортимента), D08 – антисептики и дезинфектанты (0,36% ТН и 3,64% ЛП от общего ассортимента, 3,70% ТН и 0,86% ЛП от сопутствующего ассортимента), D10 – препараты для лечения угревой сыпи (1,08% ТН и 0,88% ЛП от общего ассортимента, 1,25% ТН и 1,38% ЛП от основного ассортимента, 0,86% ТН и 0,40% ЛП от сопутствующего ассортимента).

Достаточно широкий ассортимент этих подгрупп обусловлен спецификой лечения. Основной лекарственной терапии при псориазе является использование топических глюкокортикостероидных (ГКС) препаратов, относящихся к второй подгруппе третьего уровня D07A. Используются как монокомпонентные препараты (Гидрокортизон, Локоид®, Акридерм®, Белодерм®, Синаflan, Синаflan-Акрихин, Синаflan мазь 0,025%, Адвантан, Комфодерм®), так и комбинированные ЛП (Гиоксизон, Гиоксизон-Акрихин, Акридерм® ГК, Акридерм® СК, Белосалик®, Белосалик® лосьон, Редерм®, Тридерм. Топические ГКС – наиболее активные средства противовоспалительной терапии, обладающие вазоконстрикторным и мембраностабилизирующим действием, оказывающие супрессивное действие на иммунные факторы со снижением количества и функциональной активности лимфоцитов, ингибированием продукции провоспалительных цитокинов, уменьшением пролиферации клеток в зоне поражения. По мнению Н.Н. Филимонковой и соавт. использование ГКС-препаратов, оказывающих комплексное противовоспалительное, противоаллергическое, противозудное действие, является основным принципом наружной терапии стероидчувствительных дерматозов, к которым относится псориазная болезнь [7].

Препараты группы J- противомикробные препараты системного действия (9,03% ТН и 9,54% ЛП от общего ассортимента) представлены одной подгруппой второго уровня J01 – антибактериальные препараты системного действия (J01AA – тетрациклины, МНН Доксциклин; J01DD – цефалоспорины третьего поколения, МНН Цефтриаксон; J01FA – макролиды, МНН Кларитромицин; J01XD – производные имидазола, МНН Метронидазол). По количеству ЛП (18,87%) антимикробные препараты являются лидерами основного ассортимента и заняли третье место по количеству ТН (15,53%).

Находят свое применение в лечении псориаза и группы: В – кровь и система кроветворения (подгруппы второго уровня: В01 – антитромбические средства, В03 – антианемические препараты, В05 – кровезаменители и перфузионные растворы, В06 – гематологические препараты другие); М – костно-мышечная система (подгруппы второго уровня: М01 – противовоспалительные и противоревматические препараты, М02 – препараты для местного применения при суставной и мышечной боли). По количеству ТН (6,14%) данные группы расположились на одной позиции, в то время как по количеству ЛП (8,55%) препараты группы В находятся на пятом месте, а препараты группы М на седьмом месте (5,11% ЛП) в общем ассортименте. ЛП данных групп входят в ассортимент основного лечения (группа В – кровь и система кроветворения: 9,32% ТН и 15,37% ЛП; группа М – костно-мышечная система: 10,56% ТН и 10,12% ЛП).

Незначительную долю в структуре общего ассортимента, используемого для терапии псориаза, занимают группы: N – нервная система (3 ТН, 12 ЛП), которая включает следующие подгруппы: N03 – противоэпилептические препараты (МНН – Карбамазепин) – 4 ТН и 6 ЛП, N06 – психоаналептики (МНН – Глицин); H – гормональные препараты системного действия, кроме половых гормонов и инсулинов – 7 ТН и 29 ЛП, включающая подгруппы: H02 – кортикостероиды системного действия (Дипроспан®, Дексаметазон, Дексаметазон-Виал, Дексазон, Дексаметазон-Ферейн®, Преднизолон, Преднизолон Никомед); L – противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы – 3 ТН и 9 ЛП: подгруппа L01 – противоопухолевые препараты (МНН – Метотрексат); P – противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты – 2 ТН и 2 ЛП, включающая одну подгруппу P01 – противопротозойные препараты (МНН – Метронидазол); V – прочие препараты – 4 ТН в виде 17 ЛП: V03 – другие лечебные средства (Унитиол, Унитиол-Бинергия, Унитиол-Ферейн®, Натрия тиосульфат) (рис. 2).

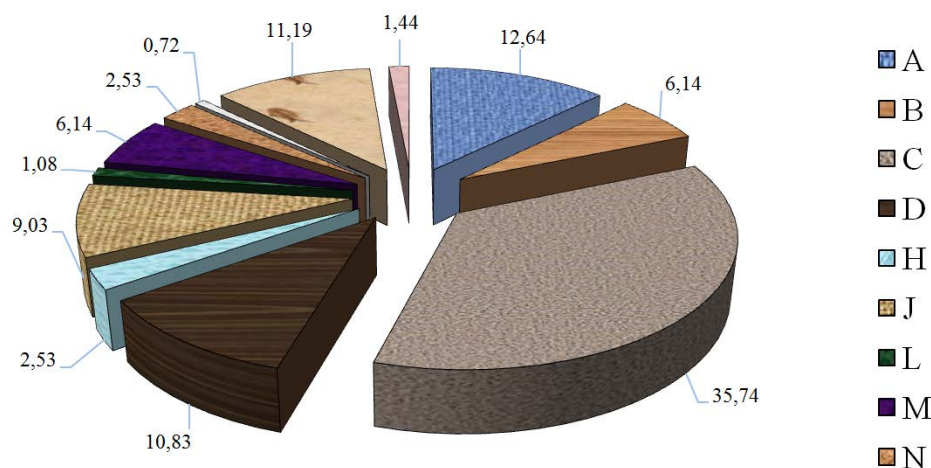


Рис. 2. Структура ассортимента лекарственных препаратов для лечения псориаза по торговым наименованиям, %

По составу действующих веществ анализируемый ассортимент преимущественно монокомпонентные препараты – 95,87% (рис. 3). Доля комбинированных ЛП в ассортименте основного лечения составила всего 5,64%, в ассортименте сопутствующей терапии – 2,59%. Наибольшее количество комбинированных ЛП приходится на группу В – кровь и система кроветворения (14,94%) и группу D – дерматологические препараты (12,62%). Также комбинированные препараты встречаются в группах: А – пищеварительный тракт и обмен веществ (7,22%), С – сердечно-сосудистая система (2,09%). Группы, полностью состоящие из комбинированных ЛС, отсутствуют. В то время как подгруппы: С05 – ангиопротекторы и А09 – препараты, способствующие пищеварению представлены только комбинированными препаратами.



Рис. 3. Распределение ассортимента лекарственных препаратов для лечения псориаза по составу действующих веществ, %

В исследуемом ассортименте преобладают монокомпонентные ЛП (95,87%). Основная их доля приходится на группу С АТС-классификации (43,18%). Также данные препараты в отношении общего ассортимента преобладают в группах: J – противомикробные препараты системного

действия (9,95%), А – пищеварительный тракт и обмен веществ (9,54%), D – дерматологические препараты (9,23%). Группы, представленные только монокомпонентными препаратами: Н – гормональные препараты системного действия, кроме половых гормонов и инсулинов; J – противомикробные препараты системного действия; L – противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы; М – костно-мышечная система; N – нервная система; P – противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты; R – дыхательная система; V – прочие препараты (рис. 4).

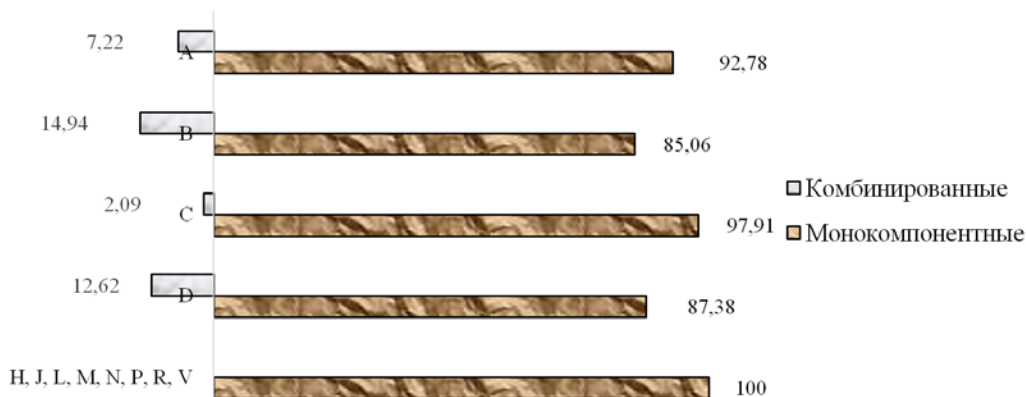


Рис. 4. Структура ассортимента по составу действующих веществ лекарственных препаратов, %

Ассортимент ЛП для лечения псориаза на 69,72% состоит из наименований отечественного производства. Соотношение зарубежных и отечественных препаратов в ассортименте различно в разрезе групп АТС-классификации. Только российскими препаратами представлены группы: N – нервная система, P – противопаразитарные препараты, инсектициды и репелленты, V – прочие препараты. Отечественные препараты лидируют в группах: D – дерматологические препараты – 88,35%, B – кровь и система кроветворения – 79,31%, M – костно-мышечная система – 78,85%. Значительная импортозависимость наблюдается в группе L – противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы, которая на 67% представлена зарубежными препаратами.

Исследуемый ассортимент представлен в твердых (66,27%), жидких (24,29%), мягких (8,36%) и газообразных (1,08%) лекарственных формах. ЛП, используемые в лекарственной терапии при псориазе, преимущественно предлагаются в виде таблеток (57,82%) с учетом основного и сопутствующего лечения. Значительную долю в номенклатуре составляют растворы (для инъекций, инфузий) – 23,40%, занимая лидирующую позицию среди лекарственных форм основного ассортимента (39,11%). Незначительным количеством представлены драже (0,10%) и шампуни (0,10%).

По результатам проведенного анализа разработан ассортиментный контур целевого сегмента российского фармацевтического рынка – средств для лечения псориаза (макроконтур), который представлен на рис. 5.



Рис.5. Макроконтур ассортимента целевого сегмента фармацевтического рынка для лечения псориаза, %

Макроконтур ассортимента имеет следующие характеристики: по составу – это в основном монокомпонентные препараты – 95,87% ассортимента; по АТС классификации – это группа С – сердечно-сосудистая система – 42,28%; выпускаются в виде твердых лекарственных форм – 66,27%, среди которых преобладают таблетки – 57,82%; 80,95% отечественного производства. Данный макроконтур целевого сегмента рынка может быть использован для сравнительного анализа ассортимента локального рынка (мезоконур) или отдельного аптечного учреждения (микроконтур).

## Заключение

Таким образом, проведенный маркетинговый анализ целевого сегмента ФР ЛП для лечения псориаза показал, что в ассортименте присутствует значительное количество групп по АТС-классификации (12 АТС-групп), что свидетельствует о сложной, комбинированной лекарственной терапии данного заболевания. Широта назначаемого ассортимента требует разработки и внедрения клинических рекомендаций с целью рационализации лекарственной терапии с учетом хронического течения псориазической болезни.

## Литература (references)

1. Бакулев А.Л., Шагова Ю.В., Козлова И.В. Псориаз как системная патология // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2008. – №1. – С. 13-20. [Bakulev A.L., Shagova Ju.V., Kozlova I.V. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. Saratov Scientific and Medical Journal. – 2008. – N1. – P. 13-20. (in Russian)]
2. Демидов Н.В. Безрецептурные препараты: остров свободы в бурном океане российского фармацевтического рынка // Новая аптека. Эффективное управление. – 2011. – №1. – С. 35-40. [Demidov N.V. *Novaja apteka. Jeffektivnoe upravlenie*. NewPharmacy. Effective Management. – 2011. – N1. – P. 35-40. (in Russian)]
3. Дмитрук В.С., Васильев Н.В. Псориаз: актуальное решение старых проблем // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – №12(6). – С. 42-46. [Dmitruk V.S., Vasil'ev N.V. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija*. Clinical Dermatology and Venereology. – 2014. – N12(6). – P. 42-46. (in Russian)]
4. Дремова Н.Б., Николаенко А.М., Совершенный И.И. Комплексный подход в исследовании маркетинговых позиций лекарственных средств // Новая аптека. Эффективное управление. – 2009. – №8. – С. 47-51. [Dremova N.B., Nikolaenko A.M., Sovershennyu I.G. *Novaja apteka. Jeffektivnoe upravlenie*. New Pharmacy. Effective Management. – 2009. – N8. – P. 47-51. (in Russian)]
5. Корсакова Ю.Л. Псориаз и псориатический артрит: актуальные вопросы // Современная ревматология. – 2012. – №3. – С.28-32. [Korsakova Ju.L. *Sovremennaja revmatologija*. Modern Rheumatology. – 2012. – N3. – P.28-32. (in Russian)]
6. Солянина В. А., Овод А. И., Комиссинская И. Г. и др. Организационно-экономические исследования медицинской и фармацевтической помощи больным псориазом // Человек и его здоровье. – 2017. – №3. – С.98-107. [Solyanina V. A., Ovod A. I., Komissinskaya I. G. i dr. // *Chelovek i ego zdorov'e*. Man and his health. – 2017. – N3. – P.98-107. (in Russian)]
7. Филимонкова Н.Н., Бахлыкова Е.А. Топический глюкокортикостероид и 2% мочевины – новое средство наружной терапии хронических дерматозов // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – №14(6). – С. 35-40. [Filimonkova N.N., Bahlykova E.A. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija*. Clinical Dermatology and Venereology. – 2015. – N14(6). – P. 35-42. (in Russian)]
8. Gisondi P, Ferrazzi A, Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis. // *Acta Dermatovenereologica Croatica*. – 2010. – N18. – P.297-304.

## Информация об авторах

Ганзюк Анна Владимировна – аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ann.ganzyuk@bk.ru

Овод Алла Ивановна – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: aovod@mail.ru

## ОБЗОРЫ

УДК 615.03+615.15

14.04.03 Организация фармацевтического дела

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ****© Егорова С.Н.<sup>1</sup>, Кондаков С.Э.<sup>2</sup>, Гордеев В.В.<sup>2</sup>, Белецкий С.О.<sup>2</sup>, Хаятов А.Р.<sup>3</sup>, Ихалайнен Е.С.<sup>4</sup>**<sup>1</sup>*Институт фармации Казанского государственного медицинского университета, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49*<sup>2</sup>*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1 стр. 3*<sup>3</sup>*ГУП «Медицинская техника и фармация Татарстана», Россия, 420054, Казань, ул. Тихорецкая, 11*<sup>4</sup>*Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6**Резюме*

**Цель.** Анализ и обобщение данных литературы о проблемах и способах дозирования лекарственных средств в педиатрической практике.

**Методика.** Основой данного исследования стал обзор современной отечественной и зарубежной литературы по данной теме.

**Результаты.** В обзоре отмечена специфика фармакотерапии в педиатрии, обусловленная анатомо-физиологическими особенностями организма ребенка. Рассмотрены специфические требования к детским лекарственным формам. Выявлены основные проблемы обеспечения лечебного процесса в педиатрической практике специальными дозировками лекарственных препаратов: назначение лекарственных средств детям по незарегистрированным показаниям; недостаток специальных детских лекарственных форм промышленного производства; неиндифферентность вспомогательных веществ в скорректированных детских лекарственных формах; несовершенство материальной базы производственных аптек – отсутствие специального оборудования для изготовления и контроля качества лекарственных форм, содержащих уменьшенные («детские») дозы лекарственных средств. Проведен сравнительный анализ способов дозирования фармацевтических субстанций для детей. Освещены перспективные направления совершенствования дозирования лекарственных средств для детей: использование тритураций – полуфабрикатов фармацевтических субстанций промышленного производства для аптечного изготовления низкодозированных детских порошков; внедрение в фармацевтическую практику аддитивных технологий – 2D- и 3D-печать лекарственных форм для детей с индивидуальными дозировками.

**Заключение.** Изложенные сведения характеризуют современное состояние проблемы дозирования лекарственных средств в педиатрии и дают основу для направлений разработки специальных детских лекарственных форм аптечного изготовления и промышленного производства.

*Ключевые слова:* лекарственные средства, дозирование, детские лекарственные формы

## RECENT PROBLEMS OF CHILDREN PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMULATION IN RUSSIAN FEDERATION

Egorova S.N.<sup>1</sup>, Kondakov S.E.<sup>2</sup>, Gordeev V.V.<sup>2</sup>, Belezky S.O.<sup>2</sup>, Hayatov A.R.<sup>3</sup>, Ikhalaynen E.S.<sup>4</sup><sup>1</sup>*Institute of pharmacy of Kazan State Medical University, 49, Butlerova St., 420012, Kazan, Russia*<sup>2</sup>*Chemical Faculty of M.V. Lomonosov Moscow State University, 1 building 3, Leninskie Gory, 119991, Moscow, Russia*<sup>3</sup>*State Unitary Enterprise «Medical equipment and pharmacy of Tatarstan», 11, Tihoreckaya St., 420054, Kazan, Russia*<sup>4</sup>*S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Akad. Lebedeva St., 194044, Saint-Petersburg, Russia*

### Abstract

**Objective.** Analysis and generalization of literature data on the problems and methods of dosing drugs in pediatric practice.

**Method.** The basis of this study was a review of modern domestic and foreign literature on the subject.

**Results.** The review noted the specificity of pharmacotherapy in Pediatrics, due to the anatomical and physiological characteristics of the child's body. Specific requirements to children's dosage forms are considered. The main problems of providing the treatment process in pediatric practice with special dosages of medicines are revealed: prescription of medicines to children on unregistered indications; lack of special children's dosage forms of industrial production; non-indifference of excipients in corrected children's dosage forms, imperfection of the material base of production pharmacies, i.e. the lack of special equipment for the manufacture and quality control of dosage forms containing reduced ("children's") doses of medicines. A comparative analysis of the methods of dosing pharmaceutical substances for children was carried out. The perspective directions of improvement of dosage of medicines for children: use of triturations-semi-finished pharmaceutical substances of industrial production for pharmaceutical production of low-dose children's powders; introduction of additive technologies into pharmaceutical practice – 2D- and 3D-printing of dosage forms for children with individual dosages.

**Conclusion.** The presented data characterize the current state of the problem of dosing medicines in pediatrics and provide the basis for the development of special children's dosage forms of pharmaceutical manufacture and industrial production.

**Keywords:** drugs, dosage, children's dosage forms

### Введение

Одной из основных проблем фармакотерапии в педиатрии является недостаток, а в отношении многих фармацевтических субстанций – отсутствие специальных детских дозировок лекарственных препаратов (ЛП) и детских лекарственных форм (ЛФ). Данная проблема имеет мировое значение. На 60-й сессии Всемирной Ассамблеи Здравоохранения (ВОЗ) (2007 г.) была принята резолюция «Лучшие лекарственные средства для детей», которая призывает все государства-члены предпринять шаги для определения надлежащих ЛФ и дозировок лекарственных средств для детей и поощрять их производство и лицензирование, а также поручает ВОЗ изучать вопросы качества, эффективности и безопасности детских лекарств. ВОЗ разработан «Перечень основных лекарственных средств для детей» (206 наименований лекарственных препаратов), который предлагается использовать для разработки национальных перечней детских лекарств. Союзом педиатров России с целью обеспечения рациональной фармакотерапии детских болезней создан «Российский национальный педиатрический формуляр» (как регулярно обновляемый информационный ресурс) [20], в котором учтены рекомендации ВОЗ и регулярно издаваемого Британского детского национального формуляра. Также в Российской Федерации на основе современных достижений медицины разработаны «Национальное руководство по педиатрии» [19] и «Национальное руководство. Неонатология» [18], содержащие вопросы диагностики, профилактики и лечения заболеваний у детей. Значительное место в указанных изданиях уделено фармакотерапии с указанием дозировок ЛП для детской практики. Однако указание необходимости применения ЛП в педиатрии не сопровождается обеспечением наличия зарегистрированных лекарственных средств в соответствующих дозировках.

Д. Мелик-Гусейнов отмечает, что потребность российской педиатрии в детских ЛФ в настоящее время удовлетворяется на 67% [16]. На недостаток специальных детских ЛФ указывает также Т.Д. Синева, называя еще меньшую цифру – 10% от зарегистрированных ЛП [13].

### Особенности фармакотерапии в педиатрии

Фармакотерапия в педиатрии проводится с учетом возраста больного, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями организма ребенка: относительно большим общим объемом жидкости в организме по сравнению со взрослыми с преобладанием внеклеточной жидкости; «незрелостью» ферментных систем печени и связанными с этим особенностями метаболизма лекарственных веществ; более низкой скоростью почечной гломерулярной фильтрации, что замедляет выведение лекарств и их метаболитов с мочой; пониженной способностью белков



плазмы крови к связыванию лекарственных веществ; повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера и капилляров. Анатомо-физиологические особенности детского организма могут привести к изменению чувствительности и развитию нежелательных побочных реакций, что учитывается педиатрами как при назначении детям ЛП, предназначенных для взрослых, так и при обосновании их дозировок. Причем, детей разного возраста невозможно рассматривать как гомогенную группу, в связи с чем дозирование ЛП и разработку детских ЛФ необходимо производить для определенных детских возрастных групп [15].

Одна из основных проблем фармакотерапии в педиатрии – «off-label-use» лекарств для взрослых [14]. С.К. Зырянов характеризует назначение «off-label» как «использование противопоказанного препарата; назначение лекарственного средства по новым, незарегистрированным показаниям; использование в дозах, отличных от указанных в инструкции к препарату; использование у детей в возрасте, официально не разрешенном в инструкции по применению; назначение неблагоприятных лекарственных комбинаций; выбор неоговоренного в инструкции пути введения». Использование для фармакотерапии в педиатрии не разрешенного к применению у детей ЛП (unlicensed) или использование ЛП с нарушением инструкции по применению (off-label) может сопровождаться развитием непредсказуемого эффекта и развитием неблагоприятных побочных реакций [4]. Необходимо отметить, что во всех указанных исследованиях анализируются данные только по применению ЛП промышленного производства и не рассматривается использование ЛФ индивидуального аптечного изготовления.

Решением данной проблемы является разработка и регистрация (включающая проведение клинических испытаний у детей) для применения в педиатрии ЛП в специальных детских дозировках и в ЛФ, обеспечивающих точность дозирования и удобство применения детьми различного возраста, в том числе новорожденными [8].

### **Специальные лекарственные формы для детей**

Термин «детская лекарственная форма» является общепринятым, однако в России нормативно не закреплен. Т.Д. Синева определяет специальные лекарства для детей как лекарственные средства в соответствующей дозировке, имеющие скорректированный вкус, необходимую эффективность действия и удобную для применения упаковку [13].

К специальным ЛП для детей предъявляются особые требования в аспекте микробной чистоты, а для новорожденных и детей первого года жизни – стерильности; это обусловлено как риском пирогенной реакции, так и возможностью модификации фармацевтической субстанции под влиянием микроорганизмов или физических факторов в токсичный продукт [10].

При создании детских ЛФ, кроме свойств фармацевтических субстанций, необходимо учитывать также свойства вспомогательных веществ, выбор контейнеров (упаковки) и дозирующих устройств [15, 33]. Так, 1 мл перорального раствора дигоксина для детей содержит 50 мкг дигоксина, 10% этанола, глицерин, корригент вкуса и запаха (имитация лайма), 0,1% метилпарабена, 0,02% пропилпарабена, воду очищенную, натрия цитрат и подсластитель сорбитол [37]. Таким образом, детский сироп содержит неиндифферентные вспомогательные вещества: консерванты, регулятор pH, корригенты, и это, несмотря на удобство дозирования, ограничивает применение сиропов в детской практике вследствие риска аллергических реакций. Сведения о безопасности вспомогательных веществ, используемых в создании лекарств для детей, представлены в обновляющейся базе данных STEP (Safety and Toxicity of Excipients for Pediatrics) – «Безопасность и токсичность вспомогательных веществ в педиатрии».

Н.В. Пятигорской, Н.И. Хановой [11] на базе Научного центра здоровья детей РАМН проведено исследование особенностей применения лекарственных средств у детей различного возраста. Авторы выявили проблемы, обуславливающие необходимость специальных ЛФ для детей: «нежелание ребенка принимать лекарства с отталкивающими органолептическими свойствами, способ и оформление упаковки, размер и форма твердых ЛФ, ... необходимость изменять дозу в зависимости от возраста, веса или площади поверхности тела и удобство применения препарата для тех, кто ухаживает за ребенком». Авторы считают наиболее приемлемыми для детей раннего возраста жидкие ЛФ (в небольшом количестве на прием), причем, к ним относят также шипучие и быстрорастворимые во рту и жевательные таблетки. Для более старшего возраста рекомендуют таблетки, называя предпочтительным выпуск «мелких» таблеток (небольшой массы, удобных для проглатывания). Авторами сформулированы требования к детским ЛФ, которые необходимо учитывать как при разработке, так и при их закупках: предпочтительность однодозовой упаковки; наличие на таблетке риски для деления на 4 части; индифферентные вспомогательные вещества, включая корригенты; отсутствие в составе красителей вследствие опасности аллергических реакций.

В лекарственных препаратах для многократного использования (устройства для ингаляции: небулайзеры, аэролайзеры, спинхалеры, турбохалеры, ротыхалеры и др., а также аэрозоли, сиропы, суспензии и др.) во избежание риска передозировки необходимо наличие устройств, обеспечивающих точность дозирования [26].

С.М. Sherwin и соавт. акцентируют внимание на том, что стабильность ЛП не должна меняться в случае разведения лекарства перед пероральным или парентеральным применением [35]. Исследователи также отмечают проблему при парентеральном введении детям малых доз ЛП: инъекционные растворы «взрослых» концентраций приходится вводить в объеме 0,1 мл – 0,2 мл, что при ориентации на деление шприца приводит к неточности дозирования [31]. Таким образом, необходима разработка специальных концентраций инъекционных растворов для детской практики.

Для обеспечения дозирования детям разных возрастных групп предлагаются «мини-таблетки»; необходимая доза достигается путем приема одной или нескольких «мини-таблеток» [17].

### **Проблемы аптечного изготовления лекарственных препаратов для детей**

Для обеспечения персонализированной фармакотерапии в педиатрии с учетом возраста и массы тела ребенка перспективно аптечное изготовление ЛП [24]. ЛП аптечного изготовления для детей имеют ряд преимуществ, основными из которых являются возможности индивидуального дозирования и выбора вспомогательных веществ [3], что способствует внедрению подходов «персонализированной медицины» в педиатрии [6]. Кроме того, в настоящее время фармацевтической промышленностью не производятся такие ЛП для детей, как вода для питья новорожденным (по медицинским показаниям) в индивидуальной разовой расфасовке, мази с колларголом и с протарголом для применения в оториноларингологии, растворы для лекарственного электрофореза и др. [12].

В связи с отсутствием специальных детских ЛФ многих ЛП, необходимых для педиатрии, вынужденной мерой дозирования лекарств детям является изготовление порошков, микстур и других ЛФ из готовых ЛП (таблеток, капсул и др.). В Российской Федерации Федеральный Закон Ф3-61 «Об обращении лекарственных средств» допускает аптечное изготовление ЛФ из фармацевтических субстанций, зарегистрированных в России, но не из готовых ЛП [1]. Однако в педиатрии часто возникает необходимость деления таблеток для получения прописанной терапевтической дозировки. При этом разные «осколки» таблетки, разделенной вручную, содержат отличающиеся количества фармацевтической субстанции. Деление готовых ЛП на части в домашних условиях может уменьшать точность дозирования, что вызывает существенные колебания концентрации лекарственного вещества в крови пациента и снижает эффективность фармакотерапии [6]. Приборное оснащение отечественных производственных аптек на современном этапе не позволяет проводить анализ экстемпоральных ЛФ, приготовленных в аптеке из готовых ЛП, и обеспечить их качество. Проблема запрета аптечного изготовления порошков из таблеток, особенно для детей, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, широко обсуждается в специальной литературе [7].

Во многих странах является общепринятым подход к обеспечению детских дозировок изготовлением жидких ЛФ (суспензии, сиропы) из готовых ЛФ (ампулированных растворов для инъекций, таблеток, капсул) [34], [36]. В изданиях по изготовлению «экстемпоральных формуляций» (рецептурных прописей аптечного изготовления) [38] приводятся составы пероральных жидких ЛП для изготовления из готовых ЛФ, содержащие, как правило, низкодозированные фармацевтические субстанции (например, фуросемид [21], пропранолол, теofilлин [30], каптоприл [32] и др.) и аптечная технология изготовления растворов, суспензий и сиропов из готовых ЛФ.

Однако в исследовании М.М. Helin-Tanninen обсуждаются проблемы и опасности, связанные с изготовлением ЛФ из готовых ЛП: отсутствие стандартов, данных о химической и микробиологической стабильности, данных о валидации, доказательств однородности дозирования; трудность при мониторинге побочных реакций и др. Разбавление коммерческих составов, содержащих соразтворители, в ряде случаев приводит к осаждению лекарственного средства [39]. Несмотря на то, что проводятся исследования по изучению стабильности и определению количественного содержания фармацевтических субстанций в «экстемпоральных формуляциях» современными методами фармацевтического анализа [29], остаются высокие риски при изготовлении «экстемпоральных формуляций» [25].

Для аптечного изготовления детских порошков, содержащих микродозы лекарств, предложена организация промышленного производства тритураций-полуфабрикатов фармацевтических

субстанций. Тритурации – смеси фармацевтических субстанций с молочным сахаром или другими вспомогательными веществами, разрешенными к медицинскому применению (1:100 или 1:10), их использование в технологии порошков обеспечивает равномерность распределения низкодозированных фармацевтических субстанций в порошковой смеси. С технологической точки зрения тритурации представляют собой полуфабрикаты для изготовления порошков (в гомеопатии – также других ЛФ). При промышленном выпуске полуфабрикатов-порошков является обязательной разработка НД, включающей стандартизацию современными методами фармацевтического анализа. Таким образом, промышленный выпуск полуфабрикатов-тритураций фармацевтических субстанций 1:100 (дигоксин, каптоприл, спиронолактон, и др.), в отличие от аптечного изготовления, позволяет осуществлять их контроль качества, включая определение количественного содержания фармацевтических субстанций. Для предотвращения расслаивания тритураций 1:100 в процессе хранения предложена их фасовка по 1,0-2,0 г в тару (флаконы и пеналы), обеспечивающую возможность перемешивания [2]; дополнительным контролем дозирования может служить ведение предметно-количественного учета.

Современным направлением в дозировании микроколичеств лекарств детям является использование аддитивных технологий [5], обеспечивающих не только индивидуальное дозирование при мелкосерийном изготовлении ЛП, но и возможность создания персонализированных фармацевтических композиций и модификации параметров высвобождения лекарственных веществ. Описаны технологии струйной трехмерной печати – дозирование ЛП микрокаплями на инертную таблетку или матрицу, послойного наплавления – дозирование фармацевтической субстанции экструзией в расплаве полимера, трехмерная печать таблеток и др. [9, 27]. Наиболее активно ведутся исследования по применению именно 3D-печати для дозирования фармацевтических субстанций. Это обусловлено, прежде всего, возможностью формирования пространственной модели таблетки на основе полимера, в состав которого входит действующее вещество. При этом существует большой выбор технологий и полимеров, позволяющих осуществлять фармацевтическую 3D-печать [40]. Применение аддитивных технологий также дает большое преимущество в дозировании нестабильных лекарственных веществ [42]. Сравнительные исследования лекарственных пленок, изготовленных с помощью 3D-печати и лекарственных порошков, показывают большую однородность печатных лекарственных форм [40]. Однако, 3D-печать имеет и ряд ограничений по сравнению с традиционными лекарственными формами, основным из которых является температурный режим печати (от 200°C) [28].

Альтернативой 3D-печати является 2D-печать, так же предоставляющая возможность создания персональной дозировки, но отличающаяся меньшей стоимостью оборудования и большей скоростью дозирования. Данная технология, скомбинированная с флексографической печатью, применяется для дозирования рибофлавина натрия фосфата в микроколичествах на целлюлозную бумагу [23]. Удобство этого подхода заключается в менее агрессивных условиях дозирования, а также возможности гибкой цветовой маркировки субстанций – в том числе в виде штрих-кода или QR-кода, дающих возможность индивидуально маркировать каждую дозировку [22].

Сравнительная характеристика способов дозирования фармацевтических субстанций в лекарственных формах для детей представлена в таблице.

Лекарственные сиропы удобны при дозировании по объему (капли, мл) и проглатывании детьми младшего возраста, имеют приятные для детей органолептические свойства вследствие наличия специальных вспомогательных веществ. Однако применение сиропов несет риски нарушения точности дозирования вследствие замены дозирующего устройства медицинским персоналом, микробной обсемененности сиропа и дозирующего устройства при применении и хранении. Наличие вспомогательных веществ в сиропах повышает риск аллергических реакций. Неудобство использования сиропов в стационаре связано также с невозможностью их помещения в контейнеры при раздаче в отделении.

Таблетки наиболее удобны при хранении и раздаче медицинским персоналом, однако отсутствие риски на таблетках затрудняет их деление и приводит к нарушению дозировки. Деление таблеток медицинским персоналом приводит к микробному загрязнению ЛФ. Дозы для детей младшего возраста, в особенности при гипотрофии, невозможно получить даже при наличии риски на таблетке. Недостатком таблеток является также наличие неиндифферентных вспомогательных веществ.

Порошки аптечного изготовления имеют преимущества перед вышеуказанными ЛФ, т.к. обеспечивают индивидуальное дозирование фармацевтических субстанций детям и содержат минимальное количество вспомогательных веществ (индифферентных наполнителей). Однако отсутствие контроля содержания низкодозированной фармацевтической субстанции в порошке в

условиях современной производственной аптеки не обеспечивает безопасности при использовании ЛП.

Таблица. Сравнительная характеристика способов дозирования фармацевтических субстанций в лекарственных формах для детей

№ п/п	Лекарственная форма	Критерий оценки	
		Возможность индивидуального дозирования	Обеспечение точности дозирования
1	Сироп	Дозирование по объему (капли, мл)	Дозирующее устройство (пипетка, ложка, стаканчик и др.)
2	Таблетки	Нет	Дозирование делением при наличии риски
3	Порошки аптечного изготовления	Индивидуальное дозирование	Навеска порошка
4	«Экстемпоральные формуляции» аптечного изготовления из ампулированных инъекционных растворов, растертых таблеток и содержимого капсул	Индивидуальное дозирование	Дозирующее устройство (пипетка, ложка, стаканчик и др.)
5	Тритурация-полуфабрикат промышленного производства 1:100 для аптечного изготовления порошков	Индивидуальное дозирование	Стандартизация тритурации. Предметно-количественный учет тритурации
6	2D- и 3D-печать лекарственных препаратов	Индивидуальное дозирование	Дозирующее устройство – принтер

«Экстемпоральные формуляции», приготовляемые из готовых ЛП, позволяют изготовить в аптеке жидкие пероральные ЛФ для детей в индивидуальной дозировке, однако имеют высокий риск микробной обсемененности, нарушения дозирования вследствие отсутствия стандартизованного дозирующего устройства, седиментации суспензии таблеток и содержимого капсул, отсутствия методов внутриаптечного аналитического контроля содержания фармацевтической субстанции; выпадения осадка вследствие разбавления водой соразворителя; содержат вспомогательные вещества таблеток и капсул, не предназначенные для хранения в водной фазе; неудобны для раздачи в отделении.

Использование тритурации-полуфабриката промышленного производства 1:100 для аптечного изготовления порошков обеспечивает индивидуальное дозирование фармацевтических субстанций ребенку и позволяет получить порошки с минимальным содержанием вспомогательных веществ (наполнителей). Порошки, приготовленные из тритураций-полуфабрикатов, удобны при использовании, хранении и для помещения в контейнеры при раздаче в отделении, однако ручное изготовление порошков в аптеке является низко производительным.

Мелкосерийное производство ЛП, содержащих микроколичества лекарственных веществ, с помощью 2D- и 3D-печати позволяет автоматизировать процесс их индивидуального изготовления для детей, обеспечить точность дозирования, однако проблемными являются вопросы взаимодействия фармацевтических субстанций со вспомогательными веществами при печати и сроков годности полученных лекарственных форм.

## Заключение

Изложенные сведения характеризуют современное состояние проблемы дозирования лекарственных средств в педиатрии и дают основу для направлений разработки специальных детских лекарственных форм аптечного изготовления и промышленного производства.

**Литература (references)**

1. Егорова С.Н., Неволлина Е.В. Аптечное изготовление лекарственных форм: проблемы, требующие правового решения // Вестник Росздравнадзора. – 2013. – №6. – С. 36-38. [Egorova S.N., Nevollina E.V. *Vestnik Roszdravnadzora*. Bulletin of Roszdravnadzor. – 2013. – №6. – P. 36-38. (in Russian)]
2. Егорова С.Н., Хаятов А.Р. Состав и способ промышленного производства тритурации дигоксина (варианты) // Патент РФ на изобретение №2659206. Опубликовано 17.10.2017. Бюллетень №19. [Egorova S.N., Khayatov A.R. Patent RF na izobretenie N2659206. Opublikovano 17.10.2017. Byulleten' N19. (in Russian)]
3. Егорова С.Н., Хаятов А.Р., Шавалиев Р.Ф. Перспективы перевода в промышленное производство экстенпоральной детской рецептуры // Фармация. – 2014. – №2. – С. 28-31. [Egorova S.N., Khayatov A.R., Shavaliyev R.F. *Farmatsiya*. Pharmacy. – 2014. – №2. – P. 28-31. (in Russian)]
4. Зырянов С.К. Использование нерекомендованных лекарств в педиатрии // Рецепт. – 2006. – №6. – С. 43-47. [Zyryanov S.K. *Retsept*. Recipe. – 2006. – №6. – P. 43-47. (in Russian)]
5. Кондаков С.Э., Гордеев В.В., Мельников М.Я. Готовая лекарственная форма с возможностью индивидуального дозирования лекарственного средства, способ ее производства и применения // Патент РФ на изобретение №2674692. Опубликовано 12.12.2018. Бюллетень №35. [Kondakov S.E., Gordeev V.V., Mel'nikov M.YA. Patent RF na izobretenie N2674692. Opublikovano 12.12.2018. Byulleten' N35. (in Russian)]
6. Кривов'яз О.В., Голод А.С. «Персональні ліки» як раціональний шлях відродження екстенпоральної рецептури в Україні // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – №2. – С. 81-83. [Krivov'yaz O.V., Golod A.S. *Aktual'ni pitannya farmatsevtichnoї i medichnoї nauki ta praktiki*. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. – 2011. – №2. – P. 81-83. (in Ukrainian)]
7. Мороз Т.Л., Рыжова О.А. Проблемы лекарственного обеспечения лечебно-профилактических учреждений в связи с сокращением внутриаптечного изготовления лекарственных препаратов // Ремедиум. – 2015. – №1-2. – С. 43-46. [Moroz T.L., Ryzhova O.A. *Remedium*. Remedium. – 2015. – №1-2. – P. 43-46. (in Russian)]
8. Мосикян А.А., Томашева А.О., Галанкин Т.Л., Колбин А.С. Клинические исследования в педиатрии и неонатологии: успехи и причины неудач // Педиатрическая фармакология. – 2016. – №3. – С. 232-238. [Mosikyan A.A., Tomasheva A.O., Galankin T.L., Kolbin A.S. *Pediatricheskaya farmakologiya*. Pediatric pharmacology. – 2016. – №3. – P. 232-238. (in Russian)]
9. Наркевич И. А., Флисюк Е.В., Терентьева О.А., Семин А. А. Аддитивные технологии для фармацевтики // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – №11. – С. 40-44. [Narkevich I. A., Flisyuk E.V., Terent'eva O.A., Semin A. A. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. Pharmaceutical chemistry journal. – 2017. – №11. – P. 40-44. (in Russian)]
10. Наркевич И.А., Немятых О.Д., Басакина И.И., Сиукаева Д.Д. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов для педиатрической практики: фундаментальные основы и специфические особенности // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – №3. – С. 194-201. [Narkevich I.A., Nemyatykh O.D., Basakina I.I., Siukaeva D.D. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*. Drug development & registration. – 2016. – №3. – P. 194-201. (in Russian)]
11. Пятигорская Н.В., Ханова Н.И. Особенности выбора лекарственной формы для детей // Фармация. – 2009. – №2. – С. 24-27. [Pyatigorskaya N.V., Khanova N.I. *Farmatsiya*. Pharmacy. – 2009. – №2. – P. 24-27. (in Russian)]
12. Сабиржан Р.Р., Егорова С.Н. Аптечное изготовление лекарственных форм для лечебно-профилактических учреждений: изучение современной номенклатуры // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. – 2012. – №10. – С. 31-35. [Sabirzhan R.R., Egorova S.N. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Meditsina. Farmatsiya*. Scientific bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacia. – 2012. – №10. – P. 31-35. (in Russian)]
13. Синева Т.Д. Особенности педиатрической фармации // Фармация. – 2013. – №3. – С. 9-11. [Sineva T.D. *Farmatsiya*. Pharmacy. – 2013. – №3. – P. 9-11. (in Russian)]
14. Титова А. Р., Асещкая И. Л., Зырянов С. К., Поливанов В. А. Нерегламентированное (off-label) применение лекарственных препаратов в педиатрической практике: нерешенные проблемы // Педиатрическая фармакология. – 2015. – №3. – С. 304–308. [Titova A. R., Asetskaya I. L., Zyryanov S. K., Polivanov V. A. *Pediatricheskaya farmakologiya*. Pediatric pharmacology. – 2015. – №3. – P. 304–308. (in Russian)]
15. Ярних Т.Г. Методологічні аспекти створення дитячих лікарських засобів // Вісник фармації. – 2013. – №4. – С. 52-56. [Yarnikh T.G. *Visnik farmatsii*. News of pharmacy. – 2013. – №4. – P. 52-56. (in Ukrainian)]
16. Мелик-Гусейнов Д. Лекарственное обеспечение детского населения // Больничная аптека. 17.10.19. URL: <http://clinical-pharmacy.ru/allnews/179-lekarstvennoe-obespechenie-detskogo-naseleniya.html> [Melik-

- Guseinov D. Lekarstvennoe obespechenie detskogo naseleniya // Bol'nichnaya apteka. 17.10.19. URL: <http://clinical-pharmacy.ru/allnews/179-lekarstvennoe-obespechenie-detskogo-naseleniya.html> (in Russian)]
17. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24.07.2014 № 521 «Про затвердження стандарту «Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка лікарських засобів для педіатричного застосування» 17.10.19. URL: [http://document.ua/pro-zatverdzhennja-standartu-nastanova\\_likarski-zasobi\\_far-oc202651.html](http://document.ua/pro-zatverdzhennja-standartu-nastanova_likarski-zasobi_far-oc202651.html) [*Nakaz Ministerstva okhoroni zdorov'ya Ukraini vid 24.07.2014 N521* 17.10.19. URL: [http://document.ua/pro-zatverdzhennja-standartu-nastanova\\_likarski-zasobi\\_far-oc202651.html](http://document.ua/pro-zatverdzhennja-standartu-nastanova_likarski-zasobi_far-oc202651.html) (in Ukrainian)]
  18. Неонатология. Национальное руководство / Под ред. акад. Н.Н. Володина. – ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с. 17.10.19. URL: [https://vk.com/doc-37280606\\_69581347](https://vk.com/doc-37280606_69581347) [Neonatologiya. Natsional'noe rukovodstvo / Pod red. akad. N.N. Volodina. – GEHOTAR-Media, 2008. – 749 p. (in Russian)]
  19. Педиатрия. Национальное руководство в 2 томах. – 17.10.19. URL: <http://shop.medspecial.ru/upload/iblock/b14/b14e62a11bb613debecb780a10b2edf7.pdf> [Pediatriya. Natsional'noe rukovodstvo v 2 tomakh. Pediatrics. National guide in 2 volumes (in Russian)]
  20. Российский национальный педиатрический формуляр / Под ред. А.А. Баранова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 912 с. 17.10.19. URL: <http://shop.medspecial.ru/upload/iblock/7dc/7dc59dc1e03a3b911be989864fc6ff9c.pdf> [*Rossiiskii natsional'nyi pediatricheskii formulyar*. Russian national pediatric form – М.: GEHOTAR-Media, 2009. (in Russian)]
  21. Ali H., Ahmed A., Saad R., El-Haj B. Extemporaneous furosemide suspensions for pediatrics use prepared from commercially available tablets // International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research. – 2016. – V.5, N2. – P. 116-138.
  22. Edinger M., Bar-Shalom D., Sandler N. et al. QR encoded smart oral dosage forms by inkjet printing // International Journal of Pharmaceutics. – 2018. – V.536, N1. – P. 138-145.
  23. Genina N., Fors D., Vakili H. et al. Tailoring controlled-release oral dosage forms by combining inkjet and flexographic printing techniques // European journal of pharmaceutical sciences. – 2012. – V.47, N3. – P. 615-623.
  24. Giam J.A., McLachlan A.J. Extemporaneous product use in paediatric patients: a systematic review // Practica Pharmaceutica. – 2008. – V.1, N.1-2. – P. 35-43.
  25. Gudeman J., Jozwiakowski M., Chollet J., Randell M. Potential risks of pharmacy compounding // Drugs in R&D. – 2013. – V.13, N1. – P. 1-8.
  26. Gudzenko O.P., Nemyatykh O.D., Basakina I.I. The invention of drugs for pediatrics: reality and prospects // The Pharma Innovation. – 2014. – V.2, N12. – P. 36-41.
  27. İçten E, Purohit H.S., Wallace C. et al. Dropwise additive manufacturing of pharmaceutical products for amorphous and self emulsifying drug delivery systems // International journal of pharmaceutics. – 2017. – V.524, N1-2. – P. 424-432.
  28. Jose P.A., Christopher G.V.P. 3D printing of pharmaceuticals – a potential technology in developing personalized medicine // Asian journal of pharmaceutical research and development. – 2018. – V.6, N3. – P. 46-54.
  29. Leanpolchareanchai J., Suksiriworapong J. Validation of analytical method for captopril extemporaneous preparations by high performance liquid chromatography // Mahidol University Journal of pharmaceutical sciences. – 2015. – V.42, N2. – P. 85-92. [http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/journal/\\_files/2015-42-2\\_85-92.pdf](http://www.pharmacy.mahidol.ac.th/journal/_files/2015-42-2_85-92.pdf)
  30. Musko M., Sznitowska M. Stability of extemporaneous pediatric oral liquids compounded from tablets and drug substance: case of propranolol and theophylline // Acta poloniae pharmaceutica. – 2013. – V.70, N1. – P. 137-145.
  31. Nunn A.J., Richey R.H., Shah U.U., Barker C. Estimating the requirement for manipulation of medicines to provide accurate doses for children // European Journal of Hospital Pharmacy. – 2013. – V.20, N1. – P. 3-7.
  32. Pabari R.M., McDermott C., Barlow J., Ramtoola Z. Stability of an alternative extemporaneous captopril fast-dispersing tablet formulation versus an extemporaneous oral liquid formulation // Clinical Therapeutics. – 2012. – V.34, N11. – P. 2221-2229.
  33. Pawar A., Kumar A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children: role of excipients // Pediatric Drugs. – 2002. – V.4, N6. – P. 371-379.
  34. Santoveña A., Hernández-Paiz Z., Fariña J.B. Design of a pediatric oral formulation with a low proportion of hydrochlorothiazide // International Journal of Pharmaceutics. – 2011. – V.423, N2. – P. 360-364.
  35. Sherwin C.M., McCaffrey F., Broadbent R.S. et al. Discrepancies between predicted and observed rates of intravenous gentamicin delivery for neonates // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2009. – V.61, N4. – P. 465-471.
  36. Sosnowska K., Winnicka K., Czajkowska-Konik A. Stability of extemporaneous enalapril maleate suspensions for pediatric use prepared from commercially available tablets // Acta poloniae pharmaceutica. – 2009. – V.66, N3. – P. 321-326.

37. Digoxin Oral Solution. – 17.10.19. URL:<https://www.drugs.com/pro/digoxin-oral-solution.html>
38. Extemporaneous Formulation. Pharmaceutical Services Division, Ministry of Health Malaysia. – 2015. – 80 p. 17.10.19. URL:<http://www.pharmacy.gov.my/v2/sites/default/files/document-upload/extemporaneous-formulation-2015.pdf>
39. Helin-Tanninen M.M. Extemporaneous preparation of paediatric oral formulations: Studies conducted in nifedipine powders, capsules and suspensions in a hospital pharmacy: Licentiate thesis in pharmacy. – Department of Pharmacy Kuopio University Hospital, 2008. – 59 p. 17.10.19. URL:[http://epublications.uef.fi/pub/urn\\_nbn\\_fi\\_uf-20100060/urn\\_nbn\\_fi\\_uf-20100060.pdf](http://epublications.uef.fi/pub/urn_nbn_fi_uf-20100060/urn_nbn_fi_uf-20100060.pdf)
40. Horst D.J. 3D Printing of pharmaceutical drug delivery systems //Archives of Organic and Inorganic Chemical Sciences. – 2018. 17.10.19. URL: <https://lupinepublishers.com/chemistry-journal/pdf/AOICS.MS.ID.000109.pdf>
41. Öblom H., Sjöholm E., Rautamo M., Sandler N. Towards printed pediatric medicines in hospital pharmacies: comparison of 2D and 3D-printed orodispersible warfarin films with conventional oral powders in unit dose sachets // Pharmaceutics. 14.07.2019. URL: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11070334>
42. Vijayavenkataraman S., Fuh J.Y.H., Lu W.F. 3D printing and 3D bioprinting in pediatrics // Bioengineering. – 2017. 17.10.19. URL:<https://doi.org/10.3390/bioengineering4030063>

### **Информация об авторах**

*Егорова Светлана Николаевна* – доктор фармацевтических наук, профессор, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [Svetlana.egorova@kazangmu.ru](mailto:Svetlana.egorova@kazangmu.ru)

*Кондаков Сергей Эмильевич* – доктор фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова». E-mail: [kse@exite.chem.msu.ru](mailto:kse@exite.chem.msu.ru)

*Гордеев Владимир Владимирович* – инженер ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет. E-mail: [vv@exite.chem.msu.ru](mailto:vv@exite.chem.msu.ru)

*Белецкий Сергей Олегович* – старший инженер ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», химический факультет. E-mail: [bso@exite.chem.msu.ru](mailto:bso@exite.chem.msu.ru)

*Хаятов Айрат Рустемович* – начальник отдела закупок изделий медицинского назначения и дезинфицирующих средств государственного унитарного предприятия «Медицинская техника и фармация Татарстана». E-mail: [airat-zakup@mail.ru](mailto:airat-zakup@mail.ru)

*Ихалайнен Екатерина Сергеевна* – соискатель ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им.С.М. Кирова» Министерства обороны России. E-mail: [ihalaynen@gmail.com](mailto:ihalaynen@gmail.com)

УДК 615.454.1:615.07

14.04.01 Технология получения лекарств

**АССОРТИМЕНТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

© Лосенкова С.О., Морозов В.Г., Лосенков П.В., Евсеев А.В., Гладкая Ю.В.

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

**Цель.** Целью настоящего обзора явилось изучение ассортимента лекарственных форм, применяемых в стоматологической практике.

**Методика.** Изучение нормативной документации (Государственная Фармакопея 14 издания) и литературных источников с целью выявления ассортимента лекарственных форм, применяемых в стоматологической практике.

**Результаты.** В статье представлен ассортимент и составы мягких, твердых, жидких и газообразных лекарственных форм, применяемых в стоматологической практике.

**Заключение.** Гели и пленки лекарственные являются наиболее востребованными лекарственными формами для применения в стоматологической практике. Благодаря полимерной основе они позволяют осуществить весь комплекс требований реминерализующей терапии и согласовать их с аспектами социально-экономической жизни пациентов.

*Ключевые слова:* гели, стоматологические пленки, лекарственные формы, стоматологическая практика

**ASSORTMENT OF MEDICATION FORMS APPLIED IN STOMATOLOGIC PRACTICE**

Losenkova S.O., Morozov V.G., Losenkov P.V., Evseev A.V., Gladkaya Y.V.

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

**Objective.** The review of assortment of medication forms applied in stomatologic practice.

**Methods.** Research of normative documentation (State Pharmacopoeia 14 edition) and literature sources in order to identify the range of medication forms used in dental practice.

**Results.** The article presents the range and compositions of soft, solid, liquid and gaseous medication forms used in dental practice.

**Conclusion.** Gels and films are the most popular dosage forms for medical use in dental practice. Due to the polymer base, they allow to implement the whole complex of requirements of remineralizing therapy and to coordinate them with aspects of social and economic life of patients.

*Keywords:* gels, dental films, medical forms, dental practice

**Введение**

В стоматологической практике кроме специальных стоматологических материалов используются лекарственные средства (ЛС) из разных фармакологических групп: местноанестезирующие ЛС, анальгетики, вяжущие, противовоспалительные, витаминные и другие средства, при микробных поражениях полости рта антибактериальные препараты. Большое значение имеют также лекарственная профилактика и фармакотерапия кариеса, пародонтита. В настоящее время в стоматологической практике востребованы не только мягкие, но и твердые, жидкие, газообразные лекарственные формы (ЛФ), предназначенные в основном для местного применения, а именно для нанесения на слизистые оболочки: на десны, на слизистую оболочку полости рта, на зубы.

Целью обзора явилось изучение номенклатуры и ассортимента лекарственных форм, применяемых в стоматологической практике.



### **Ассортимент лекарственных средств Государственной Фармакопеи XIV издания**

В Государственной Фармакопее (ГФ) XIV издания в 13 ОФС представлены разнообразные стоматологические лекарственные формы (ЛФ). Среди них мягких ЛФ для оказания местного действия непосредственно в полости рта: гели гидрофильные, собственно мази, кремы и пасты для нанесения на слизистую оболочку полости рта, линименты, гели периодонтальные, гели и пасты для нанесения на десны, гели зубные и стоматологические, пасты лекарственные стоматологические. Их обзор и подробная характеристика представлены в ОФС.1.4.1.0008.18 «Мази» Государственной Фармакопеи XIV издания (ГФ XIV, 2018 г).

В стоматологии также находят применение капсулы жевательные, предназначенные для разжевывания с целью последующего высвобождения содержимого в полость рта и оказания местного или системного действия, а также пластыри медицинские для слизистой оболочки полости рта с целью оказания общего системного действия в течение определенного периода времени, по истечению которого они удаляются (ОФС.1.4.1.0009.18 «Пластыри медицинские» ГФ XIV). Пластыри относятся к аппликационным ЛФ, обеспечивающим пролонгированный характер высвобождения ЛС.

Среди твердых ЛФ в стоматологии применяют таблетки, гранулы для рассасывания, таблетки жевательные, защечные, защечные мукоадгезивные, подъязычные, таблетки диспергируемые в полости рта, а также леденцы, предназначенные для рассасывания с целью оказания местного действия в полости рта и глотке. Но необходимо учитывать, что при производстве леденцов используют смесь сахарозы и жидкой глюкозы (ОФС «Леденцы» ГФ XIV). Пастилки также относятся к твердым ЛФ и предназначены для рассасывания с целью оказания местного действия в полости рта и глотке, но в отличие от леденцов при их производстве используют природные или полусинтетические высокомолекулярные соединения, разрешенные для медицинского применения.

Для оказания местного и системного действия среди твердых ЛФ могут быть использованы пленки лекарственные биодеградируемые или не биодеградируемые, предназначенные для применения в полости рта с целью наклеивания на десну, в виде защечных, диспергируемых в полости рта пленок, а также пленок периодонтальных и подъязычных (ОФС.1.4.1.0035.18 «Пленки» ГФ XIV). Пленки относятся к ЛФ с модифицированным пролонгированным высвобождением.

Перспективным направлением в развитии современной терапии лечения начального кариеса является создание ЛП, обеспечивающих локальное и равномерное высвобождение активных веществ из ЛФ, создавая необходимую терапевтическую концентрацию ЛС в очаге поражения. Этим требованиям соответствуют трансбуккальные терапевтические системы (пленки лекарственные) и гели, в которых действующие вещества иммобилизуют на разнообразных полимерных основах, которые фиксируются в полости рта, при этом они не вызывают нежелательных ощущений во рту (горечи, жжения, сухости) и аллергических реакций.

Несмотря на мягкую «резиноподобную» консистенцию, резинки жевательные лекарственные относятся также к твердым ЛФ. Они предназначены для жевания в течение определенного периода времени без последующего их проглатывания с целью оказания не только местного действия в полости рта и глотке, но и системного действия. Жевательная основа состоит преимущественно из синтетических полимеров с добавкой воска, смол, карбоната кальция, пластификаторов, вкусовых добавок, подсластителей (ОФС.1.4.1.0037.18 «Резинки жевательные лекарственные» ГФ XIV).

Палочки, представляющие собой твердую дозированную ЛФ конической или цилиндрической формы, предназначены для введения в естественные или патологические полости организма. В стоматологии применяют палочки дентальные и периодонтальные (ОФС.1.4.1.0013.15 «Суппозитории»). Гораздо реже в стоматологической практике применяются порошки. Они могут быть использованы в виде порошков для местного применения и порошков периодонтальных, предназначенных для внесения в карман между зубом и десной (ОФС.1.4.1.0010.15 «Порошки» ГФ XIV).

Аэрозоли в качестве газообразных ЛФ также находят применение в стоматологической практике. Они представляют собой раствор, эмульсию или суспензию, находящуюся под давлением пропеллента в герметичном аэрозольном баллоне. Спреи по сравнению с аэрозолями не содержат пропеллента и являются более грубодисперсной системой (ОФС.1.4.1.0002.15 «Аэрозоли» ГФ XIV). Поэтому спреи в основном применяют при заболеваниях верхних дыхательных путей и полости рта.

В стоматологической практике находят широкое применение водные растворы, номенклатура ГФ XIV издания которых представлена растворами для полоскания рта или глотки, для промывания полости рта, растворы для слизистой оболочки полости рта, для нанесения на десны, растворы зубные. Суспензии и эмульсии по агрегатному состоянию также являются жидкими ЛФ и в ГФ 14 издания они представлены гетерогенными системами для местного применения, суспензиями зубными, суспензиями для слизистой оболочки полости рта, для ингаляций.

Среди жидких лекарственных форм, дозируемых каплями и применяемых в стоматологии, востребованы капли. В ГФ охарактеризованы капли зубные, капли подъязычные, а также капли на слизистую оболочку полости рта (ОФС.1.4.1.0011.18 «Растворы», ОФС.1.4.1.0014.15 «Суспензии», ОФС.1.4.1.0027.18 «Капли» ГФ XIV).

### **Перспективность применения реминерализующей терапии в стоматологии**

В условиях постоянного увлажнения ротовой полости слюной, к сожалению, возникает быстрое вымывание жидких лекарственных форм местного действия: препараты для орошений быстро вымываются ротовой жидкостью, в результате лечебная концентрация активного вещества быстро снижается. Введение в состав жидких ЛФ пролонгаторов (загустителей, гелеобразователей) позволяет обеспечить более длительный контакт ЛП со слизистой полости рта, пролонгировать высвобождение ЛС из ЛФ.

В процессе лечения кариеса эмали реминерализующая терапия рассматривается в качестве приоритетной стоматологической процедуры и является экономически эффективной. В целях реминерализации наиболее часто используют растворы, пасты, лаки. К принципиально новым технологиям относятся аппликационные ЛФ на основе полимеров – гели и пленки, содержащие основные минерализующие компоненты: кальций, фосфат и фторид и обеспечивающие пролонгированный характер высвобождения действующих компонентов. С целью профилактики кариеса чаще применяют натрия фторид, натрия монофторфосфат, олова фторид, аминофторид и титана фторид, наибольшей популярностью и эффективностью среди них обладают натрия фторид, натрия монофторфосфат и аминофторид. Особый интерес представляет 8-10% раствор олова фторида, что связано с проявлением бактерицидного и бактериостатического эффекта на микрофлору полости рта [15]. Однако высокая рабочая концентрация снижает уровень безопасного использования ЛФ в амбулаторных условиях.

Многочисленные публикации подтверждают высокую эффективность в профилактике кариеса ЛФ, содержащих аминофторид. Однако, возможно, из-за различий вкусовых качеств и более высокой стоимости ЛФ с аминофторидом, среди населения более популярны ЛФ, содержащие монофторфосфат (продукты Colgate) и натрия фторид (продукты Procter&Gamble), либо сочетание этих фторидов, также обладающих достаточно высокой эффективностью.

Исследования, проведенные в США, доказывают, что натрия фторид является более эффективным соединением в профилактике кариеса по сравнению с монофторфосфатом. Натрия фторид является классическим препаратом, применяемым при фторировании зубов, он безвкусный, не окрашивает пелликулу, легко диссоциирует с выделением активного ионизированного фтора, что позволяет хорошо фиксироваться в зубном налете и в слизистой оболочке полости рта. В пастах, гелях, пленках для взрослых рекомендуется вводить 0,20-0,33% натрия фторида.

Третьяковой Е.В. разработан состав и технология лекарственных пленок на основе пленкообразователя натрий-карбоксиметилцеллюлозы для лечения кариеса эмали, включающий помимо пленкообразователя дополнительно кальция хлорид, калия фосфат двузамещенный, натрия фторид, ксилит, глицерин, масло мяты перечной, воду очищенную.

Современный ассортимент препаратов для лечения и профилактики развития кариеса представлен большим разнообразием препаратов в различных формах выпуска, с содержанием одного или нескольких реминерализующих компонентов. Механизм действия местных средств заключается в дополнении околозубной среды реминерализующими ионами.

Наиболее популярными комбинациями монопрепаратов являются 15-ти минутные аппликации 10% водным раствором кальция глюконата, 2,5% раствором глицерофосфата кальция или 5% раствором хлорида кальция курсом по 15 сеансов, с повторными курсами 2-3 раза в год. В целях повышения биодоступности данных схем лечения введение препаратов может осуществляться с помощью электрофореза, что значительно эффективнее, чем обычные полоскания и аппликации. Однако сложность проведения данных аппликаций в амбулаторных условиях, применение нескольких препаратов, кратковременный эффект, в связи с которым необходимостью являются частые повторные курсы лечения, предполагают замену данных схем лечения и препаратов более эффективными комбинированными препаратами.

### Лекарственные пленки и гели в стоматологической практике

Перспективным методом аппликационного воздействия ЛВ на слизистую оболочку полости рта и ткани зуба является использование плёночных покрытий на основе плёнообразующих носителей различного происхождения. Применение лекарственных плёнок способствует сокращению сроков лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта.

Плёнообразующие носители стоматологических лекарственных плёнок (СЛП) не должны оказывать раздражающего действия, обязаны обеспечивать надлежащую степень и направленность перехода ЛВ из матрицы в слизистую ротовой полости за счёт своих физико-химических свойств, а также проявлять бактериостатический эффект. В качестве основы для СЛП используют различные полимеры, коллаген, желатин, полисахариды, пектины, альгинаты, ПВП, ПВС в различных сочетаниях и концентрациях. С целью создания более эффективных ЛФ Мельниковой Т.Н. разработаны пленки реминерализующего действия, содержащие кальция глюконат и фурацилин на основе Na-КМЦ [15].

В.К. Леонтьевым предложен к использованию для аппликаций разогретый 1-2% гель натрия фторида на 3% агаре курсом по 5-7 аппликаций, который после профессиональной чистки зубов кисточкой наносят на высушенные зубы, спустя 1-2 мин., гель остывает в виде тонкой пленки. Продукт на основе мела SentiStat® представляет комплекс карбоната кальция и бикарбоната аргинина – аналог естественного кальцийтропного компонента слюны, обеспечивающий присоединение комплекса к поверхности зуба. Медленное растворение карбоната кальция на поверхности эмали способствует ее обогащению кальцием [16].

На основе препарата «Ремодент», созданного Г.А. Пахомовым и группой сотрудников ЦНИИ стоматологии, фирмой «ВладМиВа» разработан гель «Белгель Са/Р» пролонгированного действия. Длительность действия препарата достигается за счет образования пленки, из которой постепенно высвобождаются и проникают в эмаль реминерализующие ионы кальция, фосфата, магния, калия и т.д. В связи с отсутствием ионов фтора в этих препаратах фторирование осуществляется препаратами «Белгель F» и «Белак F», изготавливаемых на основе природного полисахарида хитозана. Фирмой «Норд-ост» предложена стоматологическая полимерная самоклеящаяся пленка «Диплен Ф», обеспечивающая поступление на поверхность зуба строго контролируемого количества фтора и хлоргексидинабиглюконата, что способствует нормализации микробиоты полости рта и купированию дисбиоза, однако выраженность реминерализующего эффекта недостаточна, из-за наличия только одного реминерализующего компонента – фтора.

По литературным данным причинами развития заболеваний пародонта являются вредные воздействия окружающей среды, снижение иммунитета, нарушение микробиоты ротовой полости, несбалансированное питание, наследственная предрасположенность, сопутствующие заболевания и др. Среди выше указанных обстоятельств ведущим фактором является влияние патогенных микроорганизмов на слизистую оболочку полости рта. Для лечения заболеваний пародонта преимущественно используются синтетические антибактериальные препараты. Однако в последние годы наблюдается резкое снижение интереса стоматологов к применению этих средств, что обусловлено такими побочными действиями, как способность их приводить к значительному снижению иммунитета как местного, так и общего, нарушению функции пищеварения, развитию дисбактериоза, аллергическим реакциям и другим нарушениям.

В связи с этим при лечении заболеваний пародонта стали отдавать предпочтение к препаратам растительного происхождения. Растительные лекарственные средства (ЛС), содержащие комплекс биологически активных веществ (БАВ), обладают рядом преимуществ: хорошей переносимостью, безопасностью, высокой эффективностью, широким спектром терапевтического действия. Профилактика и лечение заболеваний слизистой оболочки рта проводится, в основном, с использованием лекарственных растений и препаратов на их основе, обладающих противовоспалительным, вяжущим и ранозаживляющим действиями.

В настоящее время СЛП изготавливают как в условиях мелкосерийного производства (на базе аптек), так и на фармацевтических предприятиях. Это СЛП на желатиновой основе, содержащие фитопрепараты ЛРС: траву зверобоя, кору дуба, цветки календулы, чагу, кору чайного дерева, хлорофиллипт и др. Фитопленки с экстрактами из корневищ родиолы розовой, травы эхинацеи пурпурной, плодов расторопши пятнистой, листьев шалфея лекарственного, почек некоторых видов тополя, цветков лаванды колосовой также предназначены для нанесения на слизистую оболочку полости рта и на кожу.

Разработаны составы и технология плёнок с натрия фторидом и фитокомплексами астрагала эспарцетного, коры берёзы, которые успешно прошли апробацию при лечении кариеса зубов.

СЛП «Виватон» на основе полисахаридов растительного происхождения, содержат полиэкстракт «Виватон», в состав которого входят 27 видов лекарственного растительного сырья (ЛРС). СЛП обладают противовоспалительной активностью, противоотёчным и эпителизирующим эффектом, обеспечивают направленность, пролонгированность действия, точность дозирования, стабильность БАВ, удобство и комфортность приёма [8].

На основе натрия альгината разработаны фитопленки для лечения и профилактики различных стоматологических заболеваний: пародонтоза, воспаления слизистой оболочки рта. Это фитопленки с экстрактом прополиса («Пропэкс»), с настойкой календулы, ротоканом, с экстрактом шалфея, душицы, коры ивы, экстрактом и соком алоэ, ромазуланом, сальвином. В комплексной терапии многих стоматологических заболеваний важное место принадлежит средствам растительного происхождения, которые оказывают противовоспалительное действие, способствуют очищению ран от некротических тканей, стимулируют их заживление [7].

Одним из наиболее эффективных и широко используемых в стоматологии способов обезболивания при проведении малотравматических манипуляций является аппликационная анестезия. Традиционно применяемые для этих целей мази не решают полностью проблемы снятия боли из-за невозможности точного дозирования анестезирующего средства.

Разработан состав биорастворимых СЛП анестезирующего, антимикробного, противовоспалительного действия с соком каланхоэ и тримекаином. Установлено, что оптимальной матрицей-носителем, обеспечивающей наиболее полную и достаточно равномерную степень высвобождения тримекаина, является натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ). Данные СЛП обеспечивают необходимый анестезирующий эффект, что позволяет рекомендовать их для локального обезболивания при кратковременном вмешательстве. Использование СЛП с тримекаином при комплексном лечении гингивитов, пародонтитов различной степени тяжести способствовало сокращению сроков лечения [9].

Поскольку при заболеваниях пародонта преобладает смешанная аэробно-анаэробная микрофлора, целесообразно включить в полимерные плёнки антибиотик широкого спектра действия и лекарственное средство, проявляющее высокую активность в отношении анаэробных микроорганизмов и простейших. В КГМУ изготовлены стоматологические плёнки с гентамицина сульфатом и метронидазолом методом испарения растворителя, проведена их стандартизация и клинико-лабораторные исследования. Оптимальное содержание гентамицина сульфата – 3мг/см<sup>2</sup>, метронидазола – 5 мг/см<sup>2</sup>. Исследованы 4 состава с добавлением в качестве вспомогательных веществ ПВС, ОПМЦ, сахарина (корригент).

Плёнки применяли для лечения афтозных стоматитов и с целью предупреждения послеоперационных осложнений 1 раз/сут. в течение 5 дней вместо внутримышечного введения гентамицина по 0,08 в течение 5 дней, что позволило сократить расход ЛС, снизить их токсичность, обеспечить пролонгированность действия и высокую терапевтическую активность [5].

Биошфит – средство природного происхождения, оказывающее противовоспалительный, обезболивающий эффекты, содержит микро- и макроэлементы. Стоматологические плёнки с биошфитом – новая лекарственная форма препарата магния, обладающая вышеперечисленными фармакологическими эффектами [2]. Разработан также состав и технология СЛП с биошфитом и метронидазолом. Биошфит выбран в качестве одонтотропного вещества, обеспечивающего комплексное воздействие на ткани пародонта, в концентрации 4%. Для снижения кариесогенной флоры полости рта в состав плёнок введён метронидазол, обладающий высокой активностью в отношении широкого спектра бактерий и простейших. Определяющим фактором, обуславливающим эффективное действие ЛС в плёнках, является выбор оптимального плёнкообразователя. Установлено, что оптимальной матрицей-носителем, обеспечивающей наибольшую степень высвобождения биошфита и метронидазола, является метилцеллюлоза (пластификатор-глицерин) [10].

В стоматологической практике для лечения эрозий, афт применяют коллагеновые ЛП с различными ЛС, в частности, с кортикостероидными препаратами, димедролом, анестезином. Плёнка фиксируется к эрозии и оказывает противовоспалительный, противоаллергический эффекты в течение 40-45 мин., после чего растворяется. В течение этого периода времени эрозия, афта становится изолированной, что весьма важно при лечении такой группы заболеваний.

Разработаны и исследованы биорастворимые лекарственные плёнки (БЛП) для использования в детской стоматологической практике, в состав матрицы которых входят производные целлюлозы, желатина, альгинат натрия. В качестве лекарственных включены не только обезболивающие, но и средства, оказывающие противовоспалительное, противовирусное, гемостатическое, кератопластическое действие: фурацилин 0,1 г, тримекаин 2,0 г, аминокaproновая кислота 5,0 г,

солкосерил 5,0 г. Экспериментальные и клинические исследования БЛП выявили их преимущество: безболезненность, атравматичность, пролонгированный высокий КПД, точность дозировки, комфортность, целенаправленность действия, сокращение сроков лечения, возможность использования в домашних условиях, широкий диапазон заболеваний начального отдела жизненно важной системы питания во все физиологические периоды детства [14].

В эксперименте установлен высокий противовоспалительный эффект плёночной формы препарата «Салсоколлин» на модели хронического генерализованного пародонтита [6]. Разработан состав и технология биорастворимых ЛП анестезирующего действия на основе анилокаина. Изучены кинетические закономерности высвобождения из них ЛВ. В состав плёнок также введён антимикробный препарат широкого спектра действия диоксидин. Изучены плёнообразующие свойства полимеров природного и синтетического происхождения как отечественного так и импортного производства в различных концентрациях: производных целлюлозы (Na-КМЦ, Бланозе 7MF и Бланозе 7M8SF, Натросол 250 HX-Pharmi 250G-Pharm), Na альгината, агар-агар, желатина, полимера биорастворимого. Изучены пластифицирующие свойства глицерина, лимонной кислоты, полиэтиленоксида-400 (ПЭО-400). Кинетика высвобождения ЛС изучена с использованием физико-химического метода анализа – кондуктометрии. Самое высокое значение константы растворения зарегистрировано у композиции на основе Натросол [1].

Применение адгезивной плёнки «Диплен-Дента» (с фосфатом клиндомицина) в комплексном назначении с гелевой формой «Радогель-П», содержащий пихтовую живицу или прополис, повышает эффективность лечения хронического пародонтита лёгкой и средней степени тяжести [13]. Терапевтическая эффективность плёнок зависит во многом от рационально выбранной технологии и способа введения ЛС. Для реминерализации дентина и цемента корня при обнажении шейки зубов разработаны лекарственные плёнки, которые могут быть использованы в качестве лечебной прокладки. В состав входят ионы кальция, фосфат-ионы, повышающие кислотоустойчивость эмали, способствующие отложению заместительного дентина и оказывающие противовоспалительное действие. Фторид-ион является катализатором процесса реминерализации и повышает неспецифическую резистентность организма [3].

На основе экстракта сухого водорастворимого чаги разработаны и изучены составы СЛП. Получены результаты эффективного комплексного лечения красного плоского лишая препаратами чаги: раствором сухого экстракта и фитоплёнками на его основе. Основным действующим БАВ чаги считается водорастворимый, интенсивно окрашенный хромогенный комплекс, образованный из химически активных фенольных альдегидов, полифенолов, оксикарбоновых кислот и их кетонов. В качестве плёнообразователя использована метилцеллюлоза (МЦ), желатин и различные сочетания МЦ и желатина. Составы пластифицированы глицерином. Для увеличения скорости проникновения хромогенного комплекса введён диметилсульфоксид (ДМСО) и арабиногалактан (АГ). АГ – полисахарид, содержащийся в лиственнице. Он может служить целенаправленным носителем для доставки диагностических и терапевтических агентов к определённым клеткам. АГ оказывает заметное гастропротекторное и антимикробное действие. Наиболее оптимальным является состав: МЦ – 2,0; желатин – 4,0; АГ – 0,8; ДМСО – 0,16; глицерина – 2,4; витамина А – 1,0; чаги экстракта сухого – 2,0; воды очищенной – до 100 мл.

Защищены патентами СЛП, обладающие реминерализующими, противовоспалительными, антисептическими свойствами, в состав которых входят кальция глюконат, метилурацил, фурацилин и другие препараты.

В комплексном лечении заболеваний тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта широко применяются препараты, стимулирующие метаболические процессы, в частности, метилурацил. Разработан состав, технология и методики анализа лекарственных плёнок полифункционального действия на полимерной основе с включением в них сока каланхоэ, метилурацила и левомицетина. Концентрацию препаратов определяли в СЛП, исходя из дозы для местного применения, поэтому в качестве терапевтической дозы для СЛП была избрана концентрация левомицетина 1%, метилурацила 2%, сока каланхоэ 10%. СЛП приготовлены методом полива. В качестве полимерной матрицы выбраны 10% раствор ПВС, 3% гель МЦ и 5% гель NaКМЦ с пластификатором глицерином в количестве 2,5%. Оптимальной матрицей оказался раствор поливинилового спирта (ПВС) [11].

Перспективными в стоматологии для местного применения являются не только полимерные плёнки, но и пасты, гели, твёрдые дисперсные системы (ГДС), обеспечивающие равномерное нанесение на слизистую оболочку ЛС, гранулы в пародонтальных карманах, стоматологические лаки (клеи), фиксирующиеся на слизистой в течение двух-трёх часов [12].

Е.В. Третьяковой, А.Л. Головановой разработаны составы СЛП и геля для лечения кариеса эмали. Выбор действующего вещества проводили с учетом отсутствия у него способности окрашивать

ткани полости рта, неприятного вкуса, кислотного растворения реставрационных материалов, сочетаемости ЛС со вспомогательными веществами, степени высвобождения ЛС. Всего было изучено 33 состава и оптимальным выбран состав на основе гелеобразователя натрий-карбоксиметилцеллюлозы: кальция хлорид, кальция фосфат двузамещенный, натрия фторид, ксилит (0,2%), эфирное масло мяты (0,2%) в качестве средства улучшающего органолептические свойства. Биофармацевтические исследования указывают на то, что максимальное высвобождение действующих компонентов наблюдалось на 15-20 мин., что определило оптимальную продолжительность аппликации геля в течение 15-20 мин. Гель на основе метилцеллюлозы проявил более пролонгированное высвобождение ЛС, поэтому авторами данный гелеобразователь отобран как перспективный основообразователь геля для лечения кариеса дентина. Результаты проведенного гистологического исследования указывают на то, что гель и пленки лекарственные обеспечивают восстановление эмали, сокращают количество разрывов и линейных трещин в структуре эмали, выравнивают эмалево-дентинную границу, устраняют отслоение эмали. Толщина слоя эмали при лечении ЛП значительно возросла и достоверно превышала контрольные образцы в 4 раза [15].

Для лечения кариозных полостей предложен альтернативный метод активной реминерализующей терапии дентина, ведущая роль в котором принадлежит кальций-, фтор- и фосфатосодержащим средствам в виде пленок лекарственных и гелей. Автором предложен состав и технология геля для лечения кариеса дентина на основе гелеобразователя метилцеллюлозы (4%): кальция хлорид, калия фосфат двузамещенный, натрия фторид, хлоргексидина биглюконат, глицерин, вода очищенная [4]. Ведущая роль в этиологии кариеса дентина принадлежит микрофлоре полости рта, дентинных канальцев и их токсинов, которая способствует угнетению защитных факторов пульпы и появляется риск развития осложнений. Поэтому для предотвращения поступления микрофлоры из дентинных канальцев в пульпу зуба в состав геля введен хлоргексидина биглюконат.

### **Спреи и ополаскиватели**

Лекарственные препараты в форме спрея практически незаменимы, когда необходима местная реминерализующая терапия. Одним из основных преимуществ спрея как ЛФ является небольшой размер частиц, который обуславливает высокую степень их проникновения в труднодоступные межзубные промежутки. А.Л. Голованенко (2019) разработан состав и технология спрея реминерализующего действия: кальция хлорид, калия фосфат двузамещенный, натрия фторид, метилцеллюлоза, глицерин (в качестве пластификатора), ПЭО-400 (стабилизатор с антимикробной активностью), вода очищенная.

Дополнительным средством гигиены и часто применяемыми с целью профилактики кариеса являются ополаскиватели. Они предназначены для очищения полости рта, усиления защитной системы слюны, подавления кислотообразующей микрофлоры, ополаскиватели очищают труднодоступные межзубные промежутки. Эффективным является использование ополаскивателей, в составе которых присутствуют ЛС, обладающие активностью против образования зубного камня. Такими свойствами обладают растворимые соединения цинка – ингибиторы роста кристаллов, приостанавливающие превращение аморфного фосфата кальция в кристаллические формы и подавляющие кислотную активность бактерий [4].

А.Л. Голованенко разработана технология ополаскивателя следующего состава: натрия фторид, ацизол (цинка диацетат), глицерин, кислота лимонная (консервант 0,01%), корригент вкуса ксилит (0,2%), ароматизатор «Апельсин» (0,5%), вода очищенная.

### **Заключение**

Таким образом, на основании вышеуказанных данных можно сделать заключение о том, что ассортимент ЛП, применяемых в стоматологической практике, достаточно разнообразен и представлен в виде мягких, твердых, жидких, газообразных ЛФ. Подробная их характеристика, особенности технологии и нормы качества представлены в ГФ IV издания. Из всего перечня ЛФ пленки лекарственные стоматологические и гели обеспечивают длительное пролонгированное высвобождение ЛС благодаря полимерной основе, позволяют осуществить весь комплекс требований реминерализующей терапии и согласовать их с аспектами социально-экономической жизни пациентов.

## Литература (references)

1. Алексеева И.В., Рюмина Т.Е., Панцуркин В.И. Биофармацевтические исследования лекарственных плёнок с анилокаином // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Материалы 60-й межрегиональной конференции по фармации и фармакологии. – Пятигорск, 2005. – С. 78-79. [Alekseeva I.V., Rjulina T.E., Pancurkin V.I. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoy produkcii: Materialy 60-j mezhregional'noj konferencii po farmacii i farmakologii*. Development, research and marketing of new pharmaceutical products: Proceedings of the 60th interregional conference on pharmacy and pharmacology. – Pyatigorsk, 2005. – P. 78-79. (in Russian)]
2. Ганичева Л.М., Меркулова Е.В. Изучение стабильности стоматологических плёнок с бишофитом методом ускоренного старения // Рациональное использование лекарств: Материалы Российской научно-практической конференции. 10-12 марта 2004 года, Пермь. – Пермь, 2004. – С. 28-29. [Ganicheva L.M., Merkulova E.V. *Racional'noe ispol'zovanie lekarstv: Materialy Rossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii. 10-12 marta 2004 goda, Perm'*. Rational use of drugs: Proceedings of the Russian scientific and practical conference. 10-12 March 2004, Perm. – Perm, 2004. – P. 28-29. (in Russian)]
3. Голованенко А.Л., Кириллова Р.В., Одегова Т.Ф. и др. Исследования по разработке состава, технологии и стандартизации плёнок для лечения глубокого кариеса // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Материалы 60-й межрегиональной конференции по фармации и фармакологии: сборник научных трудов. – Пятигорск, 2005. – С. 95-96. [Golovanenko A.L., Kirillova R.V., Odegova T.F. i dr. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoy produkcii: Materialy 60-j mezhregional'noj konferencii po farmacii i farmakologii: sbornik nauchnyh trudov*. Development, research and marketing of new pharmaceutical products: Proceedings of the 60th interregional conference on pharmacy and pharmacology: a collection of scientific papers. – Pyatigorsk, 2005. – P. 95-96. (in Russian)]
4. Голованенко А.Л. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания реминерализующих лекарственных препаратов для профилактики и лечения кариеса: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. – Пермь, 2019. – 42 с. [Golovanenko A.L. *Teoreticheskoe i jeksperimental'noe obosnovanie sozdaniya remineralizujushchih lekarstvennyh preparatov dlja profilaktiki i lechenija kariesa (doct. dis.)*. Theoretical and experimental substantiation of the creation of remineralizing drugs for the prevention and treatment of caries (Author's Abstract of Doctors Thesis). – Perm, 2019. – 42 p. (in Russian)]
5. Ерофеева Л.Н., Афонина Н.Д., Пискунов С.З. и др. Плёнки с мирамистином для профилактики и лечения травматического ринита // Достижения, проблемы и перспективы фармацевтической науки и практики: Материалы региональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 40-летию фармацевтического факультета КГМУ / Под ред. А.И. Лазарева. – Курск: КГМУ, 2006. – С. 158-161. [Erofeeva L.N., Afonina N.D., Piskunov S.Z. i dr. *Dostizhenija, problemy i perspektivy farmacevticheskoy nauki i praktiki: Materialy regional'noj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhduнародnym uchastiem, posvjashhennoj 40-letiju farmacevticheskogo fakul'teta KSMU*. Achievements, problems and prospects of pharmaceutical science and practice: Materials of the regional scientific and practical conference with international participation dedicated to the 40th anniversary of the faculty of pharmacy of KSMU. – Kursk: KSMU, 2006. P. 158-161. (in Russian)]
6. Кусаинова Д.Д., Тлеулиев А.А., Адекенов С.М. Эффективность плёночной лекарственной формы препарата «Салсоколлин» у больных с пародонтитом // Материалы научно-практической конференции с международным участием (9-10 сентября) «Клиническая фармакология в России: достижения и перспективы». – Москва, 2004. – С. 121-122. [Kusainova D.D., Tleuliev A.A., Adekenov S.M. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhduнародnym uchastiem (9-10 sentjabrja) «Klinicheskaja farmakologija v Rossii: dostizhenija i perspektivy»*. Proceedings of the scientific-practical conference with international participation "Clinical pharmacology in Russia: achievements and prospects" – Moscow, 2004. – P. 121-122. (in Russian)]
7. Лекарственные средства, применяемые в стоматологии (X формулярная система). Новая аптека. Нормативные документы. – 2002. – №9. – С. 82-96. [Lekarstvennye sredstva, primenjaemye v stomatologii (X formuljarnaja sistema). *Novaja apteka. Normativnye dokumenty*. Medicines used in dentistry (X formulary system). New pharmacy. Normative document. – 2002. – N9. P. 82-96. (in Russian)]
8. Лосенкова С.О., Крикова А.В. Лекарственные пленки: Учебно-методическое пособие. – Смоленск: СГМА, 2007. – 36 с. [Losenkova S.O. Krikova A.V. *Lekarstvennye plenki: Uchebno-metodicheskoe posobie*. Medicinal films: Educational and methodical manual. – Smolensk: SSMA, 2007. – 36 p. (in Russian)]
9. Маринина Т.Ф., Лукашова С.А., Кулешова С.А. и др. Выбор состава стоматологических лекарственных плёнок на основе бишофита // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Материалы 58-й межрегиональной конференции по фармации и фармакологии: сборник научных трудов. – Пятигорск, 2003. – С. 121-123. [Marinina T.F., Lukashova S.A., Kuleshova S.A. i dr. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoy produkcii: Materialy 58-j mezhregional'noj konferencii po farmacii i farmakologii: sbornik nauchnyh trudov. Pjatigorsk*. Development, research and marketing of new pharmaceutical products: Proceedings of the 58th interregional conference on pharmacy and pharmacology: a collection of scientific papers. – Pyatigorsk, 2003. P. 121-123. (in Russian)]

10. Маринина Т.Ф., Савченко Л.Н., Саушкина А.С. и др. Исследования по созданию стоматологических лекарственных плёнок с левомицетином и метилурацилом // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Материалы 61-й межрегиональной конференции по фармации и фармакологии: сборник научных трудов. – Пятигорск, 2006. – С. 114-116. [Marinina T.F., Savchenko L.N., Saushkina A.S. i dr. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoi produkcii: Materialy 61-j mezhtregional'noj konferencii po farmacii i farmakologii: sbornik nauchnyh trudov. Pjatigorsk.* Development, research and marketing of new pharmaceutical products: Proceedings of the 61st interregional conference on pharmacy and pharmacology: a collection of scientific papers. – Pyatigorsk, 2006. – P. 114-116. (in Russian)]
11. Маринина Т.Ф., Савченко Л.Н., Иванова Л.И. и др. Биофармацевтическая оценка стоматологических лекарственных плёнок противовоспалительного и анестезирующего действия // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Материалы 58-й межрегиональной конференции по фармации и фармакологии: сборник научных трудов. – Пятигорск, 2003. – С.124-127. [Marinina T.F., Savchenko L.N., Ivanova L.I. i dr. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoi produkcii: Materialy 60-j mezhtregional'noj konferencii po farmacii i farmakologii: sbornik nauchnyh trudov.* Development, research and marketing of new pharmaceutical products: Proceedings of the 60th interregional conference on pharmacy and pharmacology: a collection of scientific papers. – Pyatigorsk, 2005. – P. 78-79. (in Russian)]
12. Мизина П.Г., Быков В.А. Чрескожное введение лекарственных средств: современные аппликационные лекарственные формы: Учебное пособие. – Самара, 2004. – 124 с. [Mizina P.G., Bykov V.A. *Chreskoznoe vvedenie lekarstvennyh sredstv: sovremennye aplikacionnye lekarstvennye formy: Uchebnoe posobie.* Percutaneous introduction of medicines: a contemporary application of medicinal forms: a textbook. – Samara, 2004. – 124 p. (in Russian)]
13. Митронин А.В., Плахтий Л.Я., Бекмурзова А.И. Применение лекарственных форм пролонгированного действия при лечении хронического пародонтита // Человек и лекарство: Тезисы докладов XII Российского национального конгресса. – М.: РЦ «Фармединфо», 2005. – С. 471. [Mitronin A.V., Plahtij L.Ja., Bekmurzova A.I. *Chelovek i lekarstvo: Tezisy dokladov XII Rossijskogo nacional'nogo kongressa.* Man and medicine: Abstracts of the XII Russian national Congress. - Moscow: RC "Farmedinfo", 2005. – P. 471. (in Russian)]
14. Симановская Е.Ю., Олешко Л.Н., Олешко Г.И. Использование биорастворимых лекарственных плёнок в детской стоматологической практике // Рациональное использование лекарств: Материалы Российской научно-практической конференции. 10-12 марта 2004 года, Пермь. – Пермь, 2004. – С. 274-276. [Simanovskaja E.Ju., Oleshko L.N., Oleshko G.I. *Racional'noe ispol'zovanie lekarstv: Materialy Rossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii. 10-12 marta 2004 goda, Perm'.* Rational use of drugs: Proceedings of the Russian scientific and practical conference. 10-12 March 2004, Perm. – Perm, 2004. – P. 274-276. (in Russian)]
15. Третьякова Е.В. Разработка составов, технологии и стандартизация лекарственных форм для лечения кариеса эмали: Автореф. дис...канд. фарм. наук. – Пермь, 2017. – 24 с. [Tret'jakova E.V. *Razrabotka sostavov, tehnologii i standartizacija lekarstvennyh form dlja lechenija kariesa jemali (cand. dis.).* Development of formulations, technologies and standardization of dosage forms for the treatment of enamel caries (Author's Abstract of Candidate Thesis). Perm, 2017. – 24 p. (in Russian)]
16. Федоров Ю.А., Дрожжина В.А., Матело С.К. и др. Клинические возможности применения современных реминерализующих составов у взрослых // Клиническая стоматология. – 2008. – №3. – С. 32-34. [Fedorov Ju.A., Drozhzhina V.A., Matelo S.K. i dr. *Klinicheskaja stomatologija.* Clinical dentistry. – 2008. – N3. P. 32-34. (in Russian)]

### Информация об авторах

*Лосенкова Светлана Олеговна* – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: losenkova-so@mail.ru

*Морозов Владимир Григорьевич* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: propedstom@smolgm.ru

*Лосенков Павел Владимирович* – лаборант кафедры фармацевтической технологии, студент стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: losenkov67@mail.ru

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

*Гладкая Юлия Владиславовна* – преподаватель кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: jennylofer.93@mail.ru



## ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

УДК 614.39

14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение

**ПРИМЕНЕНИЕ АУДИТА ДЛЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА СТАЦИОНАРНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ****© Брынза Н.С., Княжева Н.Н., Решетникова Ю.С., Дедюкина Е.С., Курмангулов А.А., Гердт Р.С.***Тюменский государственный медицинский университет, Россия, 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54**Резюме*

**Цель.** Оценить качество стационарного лечения детей путем применения обновленного систематизированного стандарта ВОЗ (издание второе).

**Методика.** Аудит качества стационарной медицинской помощи детям осуществлялся в 4 медицинских организациях Тюменской области течение 5 дней экспертами, в составе сотрудников ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения Тюменской области, ведущих педиатров области. Информация собиралась из четырех различных источников: статистических данных больницы, медицинской документации, прямого наблюдения за оказанием медицинской помощи, интервью с персоналом и матерями или лицами, осуществляющими уход за детьми. Оценку проводили с использованием инструментария для оценки качества стационарного лечения детей. Каждый индикатор качества оценивался в баллах по шкале от 0 до 3-х. Также проводился анализ 167 медицинских карт стационарного больного на соответствие проводимой терапии стандартам оказания медицинской помощи. Соблюдение прав детей оценивалось путем опроса детей и их родителей, интервьюирования персонала.

**Результаты.** Аудит определил высокие показатели (средний балл >2,4) работы поддерживающих служб стационара (структуры медицинских подразделений, кадрового обеспечения, доступности основных услуг). Вместе с тем аудит показал наличие сходных проблем в ведении пациентов с частыми заболеваниями (средний балл <2,0). Это отсутствие необходимого оборудования, расходных материалов, а также отсутствие навыков персонала о его правильном и безопасном использовании, низкие знания в вопросах сортировки поступающих детей и оказания им медицинской помощи. Анализ медицинских карт стационарного больного выявил несоответствие оказания медицинской помощи международным и национальным стандартам и отсутствие адекватного наблюдения за пациентами в динамике.

**Заключение.** Проведенный аудит позволил дать не только качественную оценку деятельности детских отделений стационаров, но и послужил основой для следующего шага в работе по улучшению качества оказания медицинской помощи в каждой отдельной медицинской организации – разработке проектов по оптимизации технологий работы на основе системы аудита и поддерживающего мониторинга оказания медицинской помощи.

*Ключевые слова:* аудит, стационарная помощь детям, качество медицинской помощи, стандарты ВОЗ

## USE AUDITING TO ASSESS THE QUALITY OF HOSPITAL CARE FOR CHILDREN

Brynza N.S., Kniazheva N.N., Reshetnikova YU.S., Deyukina E.S., Kurmangulov A.A., Gerdt R.S.

*Tyumen State Medical University, 54, Odesskaja St., 625023, Tyumen, Russia**Abstract*

**Objective.** To assess the quality of inpatient care for children by applying the updated systematized standard of World Health Organization (second edition).

**Methods.** The audit of the quality of inpatient medical care for children was carried out in 4 medical organizations of the Tyumen region for 5 days by experts of the National medical research center for children's health of the Ministry of health of the Russian Federation, the Department of health of the

Tyumen region, leading pediatricians of the region. Information was collected from four different sources: hospital statistics, medical records, direct monitoring of health care, interviews with staff and mothers or caregivers. The evaluation was carried out using instrumentation for quality assessment of inpatient treatment of children. Each quality indicator was evaluated in points from 0 to 3. Also, an analysis of 167 case histories on patient compliance with therapy standards of medical care was conducted. Observance of children's rights was assessed by interviewing children and their parents, interviewing staff.

**Results.** The audit identified high performance (average score  $>2.4$ ) of hospital support services (structure of medical units, staffing, availability of basic services). However, the audit showed similar problems in the management of patients with frequent diseases (average score  $<2.0$ ). This is the lack of necessary equipment, consumables, as well as the lack of skills of staff about its proper and safe use, low knowledge in sorting incoming children and providing them with medical care. The analysis of medical records revealed the discrepancy of medical care delivery to international and national standards and the lack of adequate follow-up of patients in dynamics.

**Conclusion.** The audit made it possible to give not only a qualitative assessment of the activities of children's departments of hospitals, but also served as the basis for the next step in improving the quality of medical care in each individual medical organization – the development of projects to optimize technologies based on the audit system and supporting monitoring of medical care.

*Keywords:* audit, inpatient care for children, quality of medical care, standards of the World Health Organization

## Введение

Сохранение жизни и здоровья детей всегда были и остаются приоритетами для любого цивилизованного государства [6]. В структуре педиатрической службы большое значение имеет стационарная медицинская помощь. Существует много подходов к улучшению качества и безопасности стационарной помощи, а также различных стратегий стимулирования больниц к действиям в этом направлении. Одним из основных инструментов мониторинга и проверки результативности системы менеджмента качества, а также поддержания системы в рабочем состоянии является внутренний аудит [5, 8]. Аудит представляет собой процесс сбора, документирования и оценки соответствия полученных данных установленным стандартам качества [3]. На сегодняшний день в России существуют стандарты медицинской помощи, обязательные для выполнения, однако они касаются только общих вопросов диагностики и лечения пациентов, но не являются совершенными [4]. Это обусловило поиск других нормативных документов, охватывающих различные сферы деятельности медицинских организаций при оказании помощи пациентам. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) создала один из наиболее полных и универсальных инструментариев для оценки качества оказания стационарной медицинской помощи детям, последняя редакция которого выпущена в 2015 г. [7]. Целью его применения является поиск системных ошибок в работе стационара и практическое решение выявленных проблем.

## Методика

Аудит качества стационарной медицинской помощи детям осуществлялся в 4 многопрофильных стационарах Тюменской области в течение 5 дней экспертами, в составе представителей ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, сотрудников Департамента здравоохранения Тюменской области, ведущих педиатров области. В начале аудита были проведены совещания с администрацией стационара и сотрудниками детских отделений, где экспертами были даны разъяснения о целях аудита, проведено ознакомление с инструментами ВОЗ, методикой проведения экспертизы. Особое внимание уделено соблюдению принципа доброжелательности, которое подразумевает активное участие персонала медицинской организации (МО) в процессе проведения экспертизы, отсутствие поиска виновных и их наказания. Информация собиралась из четырех различных источников: статистических данных МО, медицинской документации, прямого наблюдения за оказанием медицинской помощи, интервью с персоналом и матерями или лицами, осуществляющими уход за детьми. В соответствии с инструментарием ВОЗ оценивались: структура и кадровое обеспечение МО, качество информационной системы и собираемых

статистических данных, ведение первичной медицинской документации, оснащенность лекарственными препаратами, оборудованием и расходными материалами, лабораторная поддержка, инфраструктура педиатрического отделения. Проводился анализ ведения детей с респираторной патологией, диареей и лихорадкой, а также мониторинг и наблюдение за пациентами в динамике, осуществление поддерживающего ухода. По вопросам организации медицинской помощи рассматривались профилактика внутрибольничной инфекции, осуществление руководства, обучение персонала и преемственность в лечении детей. Проведение опроса детей и их родителей, интервьюирование персонала дало возможность оценить соблюдение прав детей. По каждому из перечисленных индикаторов качества в результате проведения аудита командой экспертов выставлялась условная «оценка» в баллах по шкале от 0 до 3-х, где 3 – помощь оказывается в соответствии с международными стандартами (нет необходимости в улучшении или требуется минимальное улучшение); 2 – оказание помощи не соответствует международным стандартам, но не несет опасности для здоровья, права человека не нарушаются (необходимо некоторое улучшение, чтобы достичь качества, соответствующего стандартам); 1 – оказание помощи не соответствует международным стандартам, влечет за собой нарушение здоровья или нарушает права детей (например, невыполнение показанных манипуляций, повлекшее риск для здоровья, или нарушение прав ребенка) (необходимо существенное улучшение, чтобы достичь качества, соответствующего стандартам); 0 – очень низкое качество оказания помощи, которое систематически приводит к развитию тяжелых последствий для здоровья детей [7]. Бальная оценка каждого индикатора являлась результатом общего обсуждения команды экспертов. Показатели рассчитывались как среднее арифметическое по каждому из ключевых пунктов сводных таблиц, предусмотренных в инструментари. Кроме того, проводился анализ соответствия проводимой терапии стандартам оказания медицинской помощи (согласно данным 167 медицинских карт стационарного больного), соблюдения прав детей (путем опроса детей и их родителей, интервьюирования персонала). Оценка клинической практики при аудите МО осуществлялась на основе анализа медицинских карт стационарного больного (форма №003/в) [3]. В каждом стационаре было проанализировано порядка 40 историй болезней, собранных методом сплошной выборки. Для оценки были использованы 9 индикаторов, включенных в инструмент ВОЗ 2015 г. (1-9), а также 2 дополнительных критерия (10-11), представляющих актуальность для Российской Федерации: 1) необоснованность госпитализации, 2) неправильный диагноз, 3) неправильное лечение, 4) несоответствие проведенного лечения диагнозу, 5) полипрагмазия (ятрогенный риск), 6) причинение необоснованной боли детям, 7) неадекватный мониторинг, 8) не проведение оценки физического развития, 9) неадекватные внутривенные инфузии, 10) нерациональная антибиотикотерапия, 11) неадекватное использование системных глюкокортикостероидных препаратов (ГКС). После окончания аудита в каждом детском отделении обсуждались итоги с определением сильных и слабых сторон работы по каждому критерию. С учетом мнения персонала составлялся конкретный план мероприятий по улучшению качества оказания медицинской помощи с указанием сроков выполнения и ответственных лиц.

## Результаты исследования и их обсуждение

Сравнительная оценка медицинских организаций Тюменской области по индикаторам качества медицинской помощи представлена на рисунке. Во всех стационарах высокую оценку получили показатели соответствия структуры подразделений потребностям больницы, укомплектованности персоналом и наличия основных служб (средний балл 3,0), анализа статистических данных и качества ведения медицинской документации (средний балл 2,67), лекарственного обеспечения (средний балл 2,57), наличия и адекватного использования лабораторной службы (средний балл 2,77). В большинстве медицинских организаций высокой оценки заслуживают инфраструктура и организация помещений, предназначенных для ухода за детьми (средний балл 2,6), доступность медицинской помощи и преемственность при взаимодействии с амбулаторными службами и другими медицинскими организациями (средний балл 2,5), стратегия предотвращения, контроля и управления внутрибольничными инфекциями (средний балл 2,5), а также соблюдение прав детей на доступную, уважительную и полноценную помощь в стационаре (средний балл 2,42). Использование принципов доказательной медицины в клинической практике (руководств), современное обучение персонала, проведение контроля использования протоколов, разборов клинических случаев и применения отзывов для улучшения качества оказания медицинской помощи на достаточном уровне представлены в двух медицинских организациях (средний балл 2,8 и 2,9). Вместе с тем аудит показал наличие сходных проблем в ведении пациентов с частыми

заболеваниями. Это отсутствие необходимого оборудования, расходных материалов (средний балл 1,75).

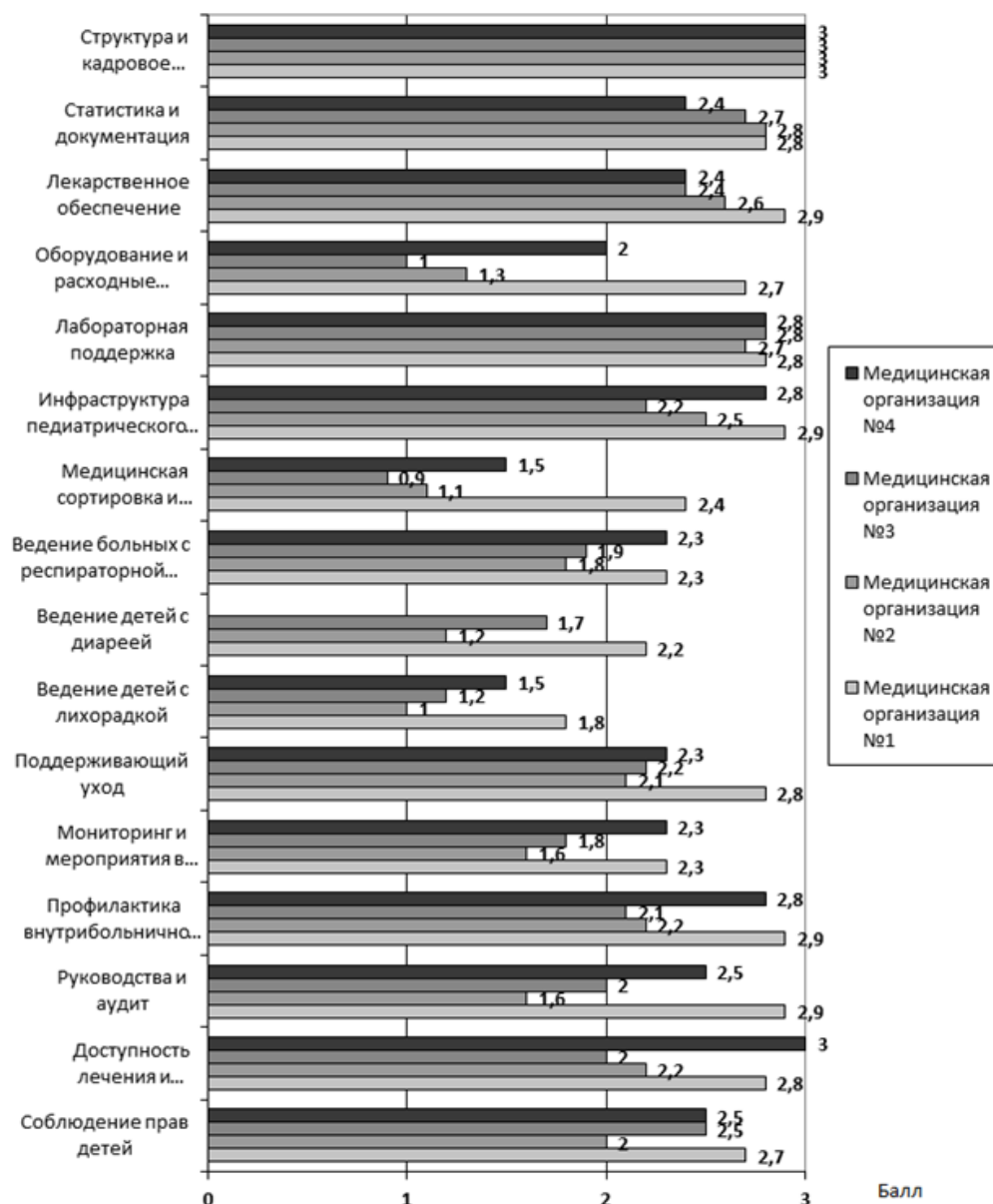


Рис. Результаты аудита медицинских организаций Тюменской области по индикаторам качества медицинской помощи инструментария ВОЗ (версия 2015 г.) в баллах (шкала 0-3 балла)

В приемных отделениях персонал обладает низкими знаниями сортировки поступающих детей и оказания медицинской помощи (средний балл 1,47). Большое внимание было уделено пациентам, госпитализированным в стационары в связи с острой патологией. Анализ медицинских карт стационарного больного выявил несоответствие оказания медицинской помощи международным и национальным стандартам при респираторной инфекции (средний балл 2,07), лихорадке (средний балл 1,37), диарее (средний балл 1,8) и отсутствие адекватного наблюдения за пациентами в динамике (средний балл 2,0).

В таблице представлены результаты клинической практики, проведенные на основании анализа медицинских карт стационарного больного.

Проведенный анализ выявил достаточно широкий круг проблем в вопросах обоснованности госпитализации детей в отделение, постановки правильного диагноза и соответствующего лечения, в том числе полипрагмазии, неадекватной инфузионной терапии, нерациональной антибиотикотерапии и причинении ребенку необоснованной боли в результате внутримышечного

введения препаратов, а также отсутствие адекватного мониторинга состояния пациентов в процессе лечения, являющего основой безопасности пациента. Величина коэффициента вариации (КВ) неадекватной инфузионной терапии и нерациональной антибиотикотерапии (4,46% и 8,44% соответственно) указывает на схожесть указанных показателей (<10%) во всех МО. Коэффициент вариации показателей неадекватного использования глюкокортикостероидов (17,42%), причинения необоснованной боли в результате внутримышечного введения антибиотиков (14,84%), а также неадекватного наблюдения пациентов (12,75%) показывает их неоднородность (КВ<30%). Остальные индикаторы клинической практики имеют еще большую неоднородность совокупности (коэффициент вариации >30% и представлен показателями от 35,62% до 54,38%). Это позволяет сделать вывод, что все МО имеют совершенно разный подход к использованию стандартов лечения и наблюдения детей в стационаре и не используют утвержденные национальные и международные стандарты. Средняя продолжительность госпитализации также имеет большой разброс показателей (коэффициент вариации – 36,35%) и составляет от 5,2 до 9 дней.

Таблица. Результаты анализа медицинских карт стационарного больного в четырех медицинских организациях Тюменской области

Индикаторы клинической практики	МО 1	МО 2	МО 3	МО 4	Средний балл по критерию	Коэффициент вариации
	%					
Необоснованность госпитализации	50	43	56	25	43,5±17,68	40,64
Неправильный диагноз	24	45	50	8	31,75±11,31	35,62
Неправильное лечение	52	50	61	23	46,5±20,51	44,11
Несоответствие лечение диагнозу	43	32	60	23	39,5±14,14	35,8
Полипрагмазия (ятрогенный риск)	93	87	89	46	78,75±33,23	42,2
Необоснованная боль	71	46	52	59	57±8,46	14,84
Неадекватный мониторинг	24	41	38	30	33,25±4,24	12,75
Не оценено физическое развитие	10	3	39	0	13±7,07	54,38
Неадекватная инфузионная терапия	36	54	67	33	47,5±2,12	4,46
Нерациональная антибиотикотерапия	52	67	56	59	58,5±4,94	8,44
Неадекватное использование глюкокортикостероидов	17	22	5	21	16,25±2,83	17,42
Продолжительность госпитализации	5,2	7,4	8	9	7,4±2,69	36,35
Всего медицинских карт стационарного больного	42	40	43	42	167	-

Оценка качества медицинской помощи детям в стационарах Тюменской области определила проблемы, характерные и для других регионов Российской Федерации. В исследовании оценки качества медицинской помощи в 4 регионах РФ, проведенном Е.Н. Байбариной с соавторами, ключевыми вопросами, требующих решения, как и в нашем анализе, явились низкая готовность к оказанию неотложной помощи в приемном и детском отделении, ятрогенный риск и нерациональная антибиотикотерапия [1].

Низкая готовность к оказанию неотложной помощи обусловлена направлением в стационар больных, которым не требуется оказание неотложной помощи, в том числе и при самостоятельном обращении родителей с детьми в приемные отделения, особенно в вечернее время. Для решения этой проблемы требуется разработка алгоритмов сортировки больных в приемном отделении, которые позволят выделить тяжелых пациентов, оказать им первоочередную адекватную помощь, а непрофильных пациентов перенаправить в амбулаторно-

поликлиническое звено. Необходимо также проводить постоянное обучение персонала навыкам оказания неотложной медицинской помощи в соответствии со стандартами.

Ятрогенный риск заключается в назначении большого количества лекарственных препаратов и причинении боли ребенку при внутримышечном введении препаратов (антибиотиков, жаропонижающих и антигистаминных средств). Антибиотикотерапия назначалась практически всем детям, госпитализированным в стационар, вне зависимости от диагноза и показаний к ее применению. Решить эти проблемы также можно путем применения клинических рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины, и постоянного обучения персонала. Вне зависимости от региональных особенностей у врачей имеется возможность непрерывно повышать медицинское образование, пользоваться современными руководствами, в том числе и с использованием сети Интернет для постановки диагноза, выбора тактики лечения в соответствии со стандартами.

Таким образом, чтобы подготовить приемные отделения к оказанию неотложной помощи, исключить ятрогенный риск и нерациональное использование антибиотикотерапии, необходимо провести корректирующие организационные мероприятия внутри медицинских организаций - разработать алгоритмы, провести обучение медицинского персонала вопросам оказания неотложной помощи и применения клинических рекомендаций по лечению пациентов. Внедрение указанных мер не требует серьезных финансовых затрат. Полученные выводы согласуются с позицией Т.В. Куличенко и соавт., которые подтверждают, что низкая готовность к неотложной помощи, неадекватная клиническая практика с игнорированием принципов доказательной медицины, высокой частотой необоснованной госпитализации, нерациональной антибактериальной терапией имеют место в различных стационарах вне зависимости от уровня здравоохранения и не определяются финансированием медицинской организации [2].

## Заключение

Внешний аудит с использованием инструментов ВОЗ выявил идентичные проблемы в каждой медицинской организации, определяющие низкие показатели качества и безопасности медицинской помощи детям. К ним относятся: обеспеченность оборудованием и расходными материалами, необоснованная госпитализация, низкий уровень медицинской сортировки, оказание помощи не в соответствии с международными и национальными стандартами, неадекватная и нерациональная терапия, высокий уровень полипрагмазии, причинение ребенку необоснованной боли, отсутствие мониторинга состояния пациентов. Проведенный аудит позволил дать не только качественную оценку деятельности детских отделений стационаров, но и послужил основой для следующего шага в работе по улучшению качества оказания медицинской помощи в каждой отдельной медицинской организации - разработке проектов по оптимизации технологий работы на основе системы аудита и поддерживающего мониторинга оказания медицинской помощи.

## Литература (reference)

1. Байбарина Е.Н., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. и др. Оценка качества стационарной помощи детям в регионах Российской Федерации // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т.71, №3. – С. 214-223. [Bajbarina E.N., Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. i dr. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2016. –V.71, N3. – P. 214-223. (in Russian)]
2. Куличенко Т.В., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Мухортова С.А., Пискунова С.Г., Беседина Е.А., Прометной Д.В. Влияние аудита и поддерживающего мониторинга на качество медицинской помощи в детских стационарах муниципального уровня здравоохранения (на примере Ростовской области) // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т.14, №4. – С. 229-241. [Kulichenko T.V., Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Muhortova S.A., Piskunova S.G., Besedina E.A., Prometnoj D.V. *Pediatricheskaja farmakologija*. Pediatric pharmacology. – 2017. – V.14, N4. – P. 229-241. (in Russian)]
3. Лудупова Е.Ю., Денисова М.А. Внутренний аудит как один из инструментов управления медицинской организацией // Вестник Росздравнадзора. – 2014. – №6. – С. 9-11 [Ludupova E.Ju., Denisova M.A. *Vestnik Roszdravnadzora*. Bulletin of Roszdravnadzor. – 2014. –N6. – P. 9-11. (in Russian)]
4. Лядова М.В., Тучик Е.С. Вопросы экспертизы качества медицинской помощи в свете изменений в законодательстве и развития стандартизации в Российской Федерации // Здравоохранение Российской Федерации

- Федерации. – 2014. – Т.58, №1. – С. 34-37. [Ljadova M.V., Tuchik E.S. *Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii*. Health of the Russian Federation. – 2014. – V.58, N1. – P. 34-37. (in Russian)]
5. Серёгина И.Ф., Мартыненко В.Ф. Системные основы организации мониторинга доступности и качества медицинской помощи // *Вестник Росздравнадзора*. – 2010. – №S1. – С. 38-43. [Serjogina I.F., Martynenko V.F. *Vestnik Roszdravnadzora*. Bulletin of Roszdravnadzor. – 2010. – NS1 – P. 38-43. (in Russian)]
  6. Jakab Z., Tsouros A.D. Health 2020 – achieving health and development in today’s Europe // *Central European journal of public health*. – 2014. – V.22, N2. – P. 133-138.
  7. Lazzerini M., Shukurova V., Davletbaeva M. et al. Hospital care for children: quality assessment and improvement tool // *Bulletin of the World Health Organization*. 24.10.16 URL: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0006/319965/Hospital-care-for-children-quality-assessment-and-improvement-tool.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/319965/Hospital-care-for-children-quality-assessment-and-improvement-tool.pdf)
  8. Ovreteit J. What are the best strategies for ensuring quality in hospitals? // WHO Regional Office for Europe’s Health Evidence Network (HEN). 10.06.17 URL: <http://www.euro.who.int/document/e82995.pdf/>

### Информация об авторах

*Брынза Наталья Семеновна* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: brynzans@tyumsmu.ru

*Княжева Наталья Николаевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: knn333@yandex.ru

*Решетникова Юлия Сергеевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: reshetnikovayul@mail.ru

*Дедюкина Елена Сергеевна* – начальник отдела развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения Департамента здравоохранения Тюменской области. E-mail: dedyukinaes@72to.ru

*Курмангулов Альберт Ахметович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kurmangulovaa@tyumsmu.ru

*Гердт Роман Сергеевич* – ординатор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: romanherd999@gmail.ru

УДК 614.2

14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение

**ПАСПОРТ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ КАК ОСНОВА МОДЕРНИЗАЦИИ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**© Клыкков А.И.<sup>1</sup>, Фролова Н.А.<sup>2</sup>, Дехнич С.Н.<sup>1</sup>, Косарева Е.А.<sup>1</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>МСЧ МВД России по Смоленской области, Россия, 214000, Смоленск, ул. Октябрьской революции, 14*Резюме*

**Цель.** Рассмотреть задачи и цели введения паспорта медицинской организации согласно постановлению Правительства Российской Федерации от 9 октября 2019 №1304 «Об утверждении принципов модернизации первичного звена здравоохранения Российской Федерации и Правил проведения экспертизы проектов региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения, осуществления мониторинга и контроля за реализацией региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения». Выяснить роль паспортизации медицинских организаций, оказывающих первичную медицинскую помощь в процессе модернизации здравоохранения.

**Методика.** Работа выполнена с применением методики анализа нормативно-правовых актов и медицинской литературы.

**Результаты.** Рассмотрены основные этапы реализации модернизации первичного звена здравоохранения Российской Федерации. Выявлена роль паспортизации медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, особенности формирования паспорта медицинской организации, его роль в региональных программах модернизации первичного звена здравоохранения.

**Заключение.** Паспорт медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь, является ключевым звеном формирования проекта региональной программы модернизации субъекта Российской Федерации и основой дальнейших мероприятий для улучшения качества первичной медико-санитарной помощи в регионах.

*Ключевые слова:* модернизация здравоохранения, паспорт медицинской организации, первичное звено здравоохранения, первичная медико-санитарная помощь

**PASSPORT OF MEDICAL ORGANIZATIONS AS THE BASIS FOR MODERNIZATION OF PRIMARY HEALTH CARE**Klykov A.I.<sup>1</sup>, Frolova N.A.<sup>2</sup>, Dekhnich S.N.<sup>1</sup>, Kosareva E.A.<sup>1</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia<sup>2</sup>MSD of Ministry of internal Affairs of Russia in the Smolensk region, 14, October revolution St., 214000, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** To consider the goals and objectives of the introduction of the passport of the medical organization in accordance with the decree of the Government of the Russian Federation of 9 October 2019 № 1304 "On approval of the principles of modernization of primary health care of the Russian Federation and Rules of carrying out of examination of projects of regional programs of modernization of primary health care, monitoring and control of implementation of regional programs of modernization of primary health care". To find out the role of certification of medical organizations providing primary medical care in the process of modernization of health care.

**Methods.** The work was performed using the methodology of analysis of legal acts and medical literature.

**Results.** The main stages of modernization of primary health care of the Russian Federation are considered. The role of certification of medical organizations providing primary health care, especially the formation of the passport of the medical organization, its role in regional programs of modernization of primary health care is clarified.

**Conclusion.** The passport of the medical organization providing primary health care is a key link in the



formation of the project of the regional program of modernization of the subject of the Russian Federation and the basis for further measures to improve the quality of primary health care in the regions.

*Keywords:* modernization of health care, passport of medical organization, primary health care, primary medical care

## **Введение**

Первичное звено здравоохранения является основой медицинской помощи. В настоящее время в России имеется ряд проблем с организацией первичной медико-санитарной помощи. Это, прежде всего, износ основных фондов поликлиник и районных больниц, отсутствие или устаревание медицинского оборудования, автотранспорта в некоторых медицинских организациях, включая фельдшерско-акушерские пункты и врачебные амбулатории, низкая обеспеченность первичного звена медицинскими работниками, а в отдельных регионах – низкая заработная плата медицинских работников [5, 6].

20 августа 2019 г. Президент Российской Федерации В.В. Путин провел совещание, на котором обсуждались результаты развития системы первичной медико-санитарной помощи в Российской Федерации за последние годы, а также перспективы ее дальнейшего развития [6].

По итогам встречи Президента Российской Федерации В.В. Путина с членами правительства Российской Федерации 9 октября 2019 г. Председателем Правительства Российской Федерации Д.А. Медведевым было подписано Постановление Правительства Российской Федерации №1304, в соответствии с которым утверждены: 1) принципы модернизации первичного звена здравоохранения; 2) правила проведения экспертизы проектов региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения, осуществления мониторинга и контроля за реализацией региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения [4].

Цель – рассмотреть задачи и цели введения паспорта медицинской организации согласно постановлению Правительства Российской Федерации от 9 октября 2019 №1304 «Об утверждении принципов модернизации первичного звена здравоохранения Российской Федерации и Правил проведения экспертизы проектов региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения, осуществления мониторинга и контроля за реализацией региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения».

## **Задачи модернизации первичного звена здравоохранения**

В процессе модернизации первичного звена здравоохранения участвуют поликлиники и поликлинические подразделения, амбулатории, отделения (центры) общей врачебной практики, фельдшерские и фельдшерско-акушерские пункты, центральные районные и районные больницы, в том числе ведомственные учреждения.

В результате модернизации планируется достичь следующих результатов: 1) обеспечить доступность и качество первичной медико-санитарной помощи и медицинской помощи, оказываемой в сельской местности, рабочих поселках, поселках городского типа и малых городах с численностью населения до 50 тыс. человек; 2) обеспечить приоритет интересов пациента при оказании первичной медико-санитарной помощи, а так же соблюдение прав граждан при оказании первичной медико-санитарной помощи и обеспечение связанных с этими правами государственных гарантий; 3) обеспечить приоритет профилактики при оказании первичной медико-санитарной помощи; 4) сформировать ответственность органов государственной власти и органов местного самоуправления, должностных лиц организаций за обеспечение прав граждан при организации первичной медико-санитарной помощи.

Для обеспечения вышеназванных целей планируется организовать оказание медицинской помощи с приближением к месту жительства, месту обучения или работы исходя из потребностей всех групп населения с учетом трехуровневой системы оказания медицинской помощи. Так же будет обеспечена транспортная доступность медицинских организаций для всех групп населения, в том числе инвалидов и других групп населения с ограниченными возможностями здоровья, проведено оснащение медицинских организаций, на базе которых оказывается первичная медико-санитарная помощь, а также центральных и районных больниц оборудованием для оказания медицинской помощи с учетом особых потребностей инвалидов и других групп населения с ограниченными возможностями здоровья.

Большое значение в национальном проекте модернизации первичного звена здравоохранения придается устранению дефицита кадров в первичном звене здравоохранения и повышение уровня

их квалификации, в том числе в целях обеспечения возможности выбора медицинской организации и врача. При этом планируется до 1 июля 2020 г. утвердить региональные программы модернизации первичного звена здравоохранения, включающие план мероприятий, или «дорожную карту», с указанием конкретных сроков реализации мероприятий [1, 4].

### **Цели создания паспорта медицинской организации**

Медицинские организации, участвующие в программе модернизации первичного звена здравоохранения согласно пункту 3 постановления Правительства Российской Федерации от 9 октября 2019 №1304 «Об утверждении принципов модернизации первичного звена здравоохранения Российской Федерации и Правил проведения экспертизы проектов региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения, осуществления мониторинга и контроля за реализацией региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения» создают паспорт медицинской организации. Цель создания паспорта – обеспечение выполнения целей постановления Правительства Российской Федерации от 9 октября 2019 №1304.

Паспорт предназначен для автоматизации сбора, обработки и хранения информации о медицинских организациях и их структурных подразделениях, оказывающих медицинскую помощь. Паспорт используется медицинскими организациями, уполномоченными органами государственной власти субъектов Российской Федерации, Федерального медико-биологического агентства России и Министерством здравоохранения Российской Федерации с целью сбора сведений для решения задачи модернизации первичного звена.

Процессы модернизации здравоохранения невозможны без его информатизации [2]. Не является исключением и модернизация первичного звена здравоохранения. Создание паспорта медицинской организации подразумевает взаимодействие с подсистемами Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ). Для создания электронных версий паспортов по адресу <https://pasreg.rosminzdrav.ru/auth> функционирует портал Минздрава России «Паспорт медицинской организации».

### **Структура паспорта медицинской организации**

Паспорт содержит сведения из Федерального реестра медицинских организаций (ФРМО) и Федерального реестра медицинских работников (ФРМР), а также дополнительные сведения, которые заполняются ответственными сотрудниками медицинской организации.

Он включает в себя: общие сведения об организации; сведения о структурных подразделениях, при этом в паспорте отражается информация о каждом структурном подразделении медицинской организации; сведения об обслуживаемых населенных пунктах и обслуживаемом населении; сведения о зданиях, при этом вносятся данные о каждом здании и строении; сведения об автомобилях; сведения о медицинском оборудовании; информация о кадровом обеспечении; информация об ИТ инфраструктуре; сведения о передвижных подразделениях, медицинских комплексах и мобильных бригадах; сведения о домашних хозяйствах.

На федеральном уровне его пользователями являются сотрудники Министерства здравоохранения Российской Федерации, ответственные за контроль заполнения паспортов медицинских организаций субъектов Российской Федерации и Федерального медико-биологического агентства России. На уровне субъекта Российской Федерации – сотрудники органа управления здравоохранения субъекта Российской Федерации, отвечающие за контроль заполнения паспортов медицинских организаций в субъекте Российской Федерации. На уровне медицинской организации субъекта Российской Федерации или подведомственной Федеральному медико-биологическому агентству России пользователями являются сотрудники медицинской организации, ответственные за заполнение паспорта медицинской организации. На уровне центрального аппарата Федерального медико-биологического агентства России – сотрудники Федерального медико-биологического агентства России, ответственные за контроль заполнения паспортов медицинских организаций подведомственных Федеральному медико-биологическому агентству России.

### **Паспорт медицинской организации и региональные программы модернизации**

Для осуществления программы модернизации первичного звена здравоохранения в срок до 21 октября 2019 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации должно было разработать и направить в субъекты РФ типовую форму паспорта медицинской организации. Субъекты

Российской Федерации в срок до 15 ноября 2019 г. должны разработать оптимальные схемы размещения объектов, с приложением паспортов медицинских организаций, а так же направить их в Министерство здравоохранения Российской Федерации вместе с привязкой кадровой укомплектованности на бумажном носителе и в электронном виде [1, 4]. В свою очередь, Министерство здравоохранения Российской Федерации должно создать межведомственную рабочую группу по проведению экспертизы региональных программ первичного звена здравоохранения, а так же оказать организационно-методическую поддержку по разработке оптимальных схем размещения объектов и паспортов медицинских организаций субъектам Российской Федерации.

До 10 января 2020 г. субъекты Российской Федерации разрабатывают и направляют на экспертизу региональные программы модернизации первичного звена здравоохранения, при этом Министерство здравоохранения Российской Федерации оказывает организационно-методическую поддержку по разработке региональных программ модернизации субъектам [1].

Межведомственная рабочая группа при проведении экспертизы региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения руководствуется двумя основными направлениями деятельности: а) рассмотрение, согласование или направление рекомендаций по доработке схем размещения объектов здравоохранения, на базе которых оказывается первичная медико-санитарная помощь, паспортов медицинских организаций, планируемых к участию в региональных программах; б) экспертная оценка проектов региональных программ, подготовка экспертного заключения и принятия решений об одобрении проектов региональных программ или о направлении проектов региональных программ на доработку с изложением соответствующих рекомендаций.

В результате проведения экспертизы региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения с использованием данных паспортов медицинских организаций планируется следующие группы мероприятий: строительство, реконструкция и капитальные ремонты объектов недвижимости (медицинских организаций); оснащение и дооснащение медицинских организаций необходимым медицинским оборудованием; устранение кадрового дефицита; оснащение автомобильным транспортом; вторичная профилактика осложнений болезней системы кровообращения (лекарственное обеспечение пациентов из групп высокого риска) [1].

## Заключение

Таким образом, паспорт медицинской организации является основным источником сведений о медицинском учреждении, оказывающем первичную медико-санитарную помощь и основой для региональной программы модернизации первичного звена здравоохранения субъекта Российской Федерации. Благодаря паспорту проблемы в оказании медицинской помощи на данном этапе становятся ясно различимыми для межведомственной рабочей группы при проведении экспертизы региональных программ, что в дальнейшем позволит должным образом провести модернизацию первичного звена здравоохранения региона и в конечном итоге, достичь задач, поставленных в национальном проекте «Здравоохранение» [3].

## Литература (references)

1. Камкин Е.Г. Региональные программы модернизации первичного звена здравоохранения // Минздрав России. Паспорт медицинской организации. – 08.12.2019. – URL: <https://pasreg.rosminzdrav.ru/storage/help/ppt1.pdf> [Kamkin E.G. *Minzdrav Rossii. Passport medicinskoj organizacii*. Ministry Of Health of Russia. Passport of medical organization. – 08.12.2019. – URL: <https://pasreg.rosminzdrav.ru/storage/help/ppt1.pdf> (in Russian)]
2. Клыков А.И., Фролов Н.С. Особенности приоритетного проекта «Совершенствование процессов организации медицинской помощи на основе информационных технологий» // Смоленский медицинский альманах. – Смоленск: Изд-во СГМУ, 2019. – №3. – С. 77-80. [Klykov A.I., Frolov N.S. *Smolenskij medicinskij al'manah*. Smolensk medical almanac.– Smolensk: SSMU, 2019. – N3 – P. 77-80. (in Russian)]
3. Паспорт национального проекта «Здравоохранение» // Официальный сайт Правительства России. – 10.12.2019. – URL: <http://government.ru/projects/selection/736/35561/> [*Pasport nacional'nogo projekta «Zdravoohranenie»*. *Oficial'nyj sajt Pravitel'stva Rossii*. Passport of the national project "Health care". Official website of the Russian Government. – 10.12.2019. – URL: <http://government.ru/projects/selection/736/35561/> (in Russian)]
4. Постановление Правительства РФ от 9 октября 2019 г. №1304 «Об утверждении принципов

- модернизации первичного звена здравоохранения Российской Федерации и Правил проведения экспертизы проектов региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения, осуществления мониторинга и контроля за реализацией региональных программ модернизации первичного звена здравоохранения» // Правовая база Гарант. – 07.12.2019. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72733114/> [*Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 9 oktjabrja 2019 g. №1304 «Ob utverzhdenii principov modernizacii pervichnogo звена zdravooхранenija Rossijskoj Federacii i Pravil provedenija jekspertizy proektov regional'nyh programm modernizacii pervichnogo звена zdravooхранenija, osushhestvlenija monitoringa i kontrolja za realizaciej regional'nyh programm modernizacii pervichnogo звена zdravooхранenija»*. Pravovaja baza Garant. Resolution of the government of the Russian Federation of October 9, 2019 N1304 "On approval of the principles of modernization of primary health care of the Russian Federation and the rules of examination of projects of regional programs of modernization of primary health care, monitoring and control over the implementation of regional programs of modernization of primary health care". Legal base Garant. – 07.12.2019. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72733114/> (in Russian)]
5. Семёнова Т.В. Проектирование кадровых изменений в рамках программы модернизации первичного звена здравоохранения в субъектах Российской Федерации // Минздрав России. Паспорт медицинской организации. – 10.12.2019. – URL: <https://pasreg.rosminzdrav.ru/storage/help/ppt2.pdf> [Semjonova T.V. *Proektirovanie kadrovых izmenenij v ramkah programmy modernizacii pervichnogo звена zdravooхранenija v subektah Rossijskoj Federacii*. Minzdrav Rossii. Paspport medicinskoj organizacii. Design of personnel changes in the framework of the program of modernization of primary health care in the subjects of the Russian Federation. Ministry of health of Russia. Passport of medical organization. – 10.12.2019. – URL: <https://pasreg.rosminzdrav.ru/storage/help/ppt2.pdf> (in Russian)]
6. Совещание по вопросу модернизации первичного звена здравоохранения // Официальный сайт Президента России. – 06.12.2019. – URL: <http://www.kremlin.ru/events/president/news/61706> [Soveshhanie po voprosu modernizacii pervichnogo звена zdravooхранenija. Oficial'nyj sajt Prezidenta Rossii. Meeting on the modernization of primary health care. Official website of the President of Russia. – 06.12.2019. – URL: <http://www.kremlin.ru/events/president/news/61706> (in Russian)]

### Информация об авторах

*Клыков Алексей Игоревич* – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [dproozsgmu@yandex.ru](mailto:dproozsgmu@yandex.ru)

*Фролова Наталья Александровна* – кандидат медицинских наук, врач-специалист ЦГСЭН ФКУЗ «МСЧ МВД России по Смоленской области». E-mail: [msch67@mvd.ru](mailto:msch67@mvd.ru)

*Дехнич Светлана Николаевна* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [ozsgma@mail.ru](mailto:ozsgma@mail.ru)

*Косарева Елена Анатольевна* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [ozsgma@mail.ru](mailto:ozsgma@mail.ru)

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 61(091); 618.16; 340.65

07.00.10 История науки и техники

**МЕДИЦИНСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА В РАЗВИТИИ АКУШЕРСТВО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗНАНИЙ**© Колдман С.Д.<sup>1</sup>, Мицюк Н.А.<sup>2</sup><sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Россия, 117997, Москва, Островитянова, 1<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 219014, Смоленск, ул. Крупской, 28*Резюме*

**Цель.** Цель статьи – изучение судебных прецедентов, оказавших влияние на развитие акушерства и гинекологии в России в XIX в.

**Методика.** Методами исследования выступили историко-системный и историко-генетический.

**Результаты.** В статье рассмотрены ненаучные и недостоверные сведения о женской фертильности, с которыми сталкивались акушеры в своей судебной практике медицинских экспертов в XIX – начале XX вв. в России. Врачи разрешали такие спорные вопросы как: что является признаками изнасилования, как выглядит в действительности разрыв гимена или недевственность входа; что такое внематочная беременность и существуют ли какие-либо иные способы для естественного выхода плода, например ректально; возможно ли определить гибель плода на этапе его развития; возможны ли роды после смерти женщины, когда тело уже похоронено; сколько может выделяться грудное молоко после родов и являются ли эти сроки критерием для установления факта преступления против новорожденного; что такое самопомощь рожениц и является ли подобное поведение женщины во время родов характерным для России.

**Заключение.** В ходе исследования выявлено отсутствие акушерско-гинекологических инструментов, и вынужденное применение врачами XIX в. подручных средств. Одной из причин медленного развития практических знаний для судебных медицинских экспертов в области акушерства и гинекологии оказался принудительный характер привлечения специалистов к экспертизе, с отрывом от собственных пациентов и с недостаточной, или полностью отсутствующей, оплатой за оказанную профессиональную услугу. Отсутствовала юридическая безопасность для врачей-акушеров. Решение эксперта влияло на исход судебных дел, и акушеру, привлеченному к экспертизе, вменялась уголовная ответственность за результаты обследования, точность которых он не мог гарантировать ввиду отсутствия аналогичного судебного опыта как его личного, так и в акушерской практике в России в XIX – начале XX вв.

*Ключевые слова:* история медицины, история женщин, гендерная история, медико-социальная работа, медико-судебная экспертиза, история акушерства и гинекологии

## MEDICAL EXAMINATION IN THE DEVELOPMENT OF OBSTETRICS-GYNECOLOGICAL KNOWLEDGE

Koldman S.D.<sup>1</sup>, Mitsyuk N.A.<sup>2</sup><sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovitianov St., Moscow, 117997, Russia<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia*Abstract*

**Objective.** The aim of the article is to study judicial precedents that influenced the development of obstetrics and gynecology in Russia in the 19th century.

**Methods.** The research methods were historical-systemic and historical-genetic.

**Results.** The article considers the unscientific and unreliable information on female fertility experienced by obstetricians in their judicial practice as medical experts in the 19th and early 20th centuries in Russia. Doctors resolved controversial issues such as: what are the signs of rape, what does the hymen

rupture look like in reality; what is an ectopic pregnancy and are there any other ways for the natural exit of the fetus, for example rectally; is it possible to determine the death of the fetus at the stage of its development; whether childbirth is possible after the death of a woman, when the body is already buried; how much breast milk can be excreted after childbirth and whether these terms are a criterion for establishing the fact of a crime against a newborn; what is self-help of women in childbirth and whether such behavior of a woman during childbirth is characteristic of Russia.

**Conclusion.** The study revealed the absence of obstetric and gynecological instruments, and the forced use of improvised means by doctors of the XIX century. One of the reasons for the slow development of practical knowledge for forensic medical experts in the field of obstetrics and gynecology was the forced nature of attracting experts to the examination, with a separation from their own patients and with insufficient, or completely absent, payment for the professional service rendered. There was no legal security for obstetricians. The expert's decision influenced the outcome of court cases, and the obstetrician involved in the examination was charged with criminal liability for the results of the examination, the accuracy of which he could not guarantee due to the lack of similar judicial experience both in personal and in obstetric practice in Russia in the 19th - early 20th centuries.

*Keywords:* history of medicine, medical and social work, medical and judicial examination, history of obstetrics and gynecology, medical examination, female fertility

## Введение

В XIX – начала XX в. в России в судебной медицинской экспертизе становятся актуальными такие вопросы как: девственность с физиологической точки зрения, в делах о растлении и изнасиловании; визуальное отличие менструальной крови от артериальной; внематочная беременность в случаях скоропостижной смерти женщин репродуктивного возраста, что ранее чаще всего интерпретировалось как отравление; способы определения жизнеспособности плода в случаях нанесения побоев (или трагического падения) беременной; самопомощь рожениц и преступное изгнание плода; отделение грудного молока в постродовой период и невозможности соотнесения рожденного плода с потенциальной матерью; способность к сокращению матки после смерти и случаи родов в гробу.

Материалами для исследования послужили печатные труды врачей-акушеров, привлекаемых к судебной экспертизе из фондов Российской государственной библиотеки (РГБ). В данных работах нередко присутствует краткая историческая часть, обязательно привлекаются анатомические сведения, а также приводятся случаи из медицинской практики, – либо в качестве упоминания и отсылки на чужие исследования, либо в виде тщательного описания собственных действий и наблюдений. А также рапорты врачей-акушеров из хранилищ Центрального Государственного Архива г. Москвы (ЦГАМ).

## Девичьи проблемы

Большая часть вопросов у акушеров в XIX в. связана с девственной плевой (гименом). Показателен случай о переосвидетельствовании девственности генерал-майорши Лачиновой [10]. Дело было возбуждено в связи с бракоразводным процессом и не было связано с изнасилованием, однако оно интересно в связи с процедурами освидетельствования в Медицинской Конторе и Медицинском Совете, которые дали противоположные результаты. Одним из объяснений такого несовпадения заключений врачей о наличии/отсутствии девственности у генерал-майорши, было то, что она вместо себя представила другую женщину, и таким образом в одном случае она оказалась девственна, в другом нет. Вероятность медицинской ошибки ни одной стороной не допускается.

Данный вопрос был актуален в связи с судебными процессами о растлении и изнасиловании, и экспертам вменялось установить достоверность обвинений. Однако количество подобных дел не велико. Из наиболее ранних случаев известна челобитная вдовы Ирины Остафьевны Бунковой, поданная в 1701 г. на имя архиепископа Вологодского и Белозерского, в которой обвиняла сыновей попа церкви Николая Чудотворца в изнасиловании ее дочери. К сожалению, исход данного дела неизвестен. Возможно в связи с отсутствием практики привлечения акушеров для медицинского освидетельствования изнасилованных. В деле хранится челобитная, а также протокол допроса. Документы о проведенной медицинской экспертизе отсутствуют.

Ситуация меняется позже, в связи с редакцией Уложения о наказаниях уголовных и исправительных от 1885 г. о преступлениях против чести и целомудрия женщины или девицы, достигшей 14-ти лет [15].

На небольшое количество дел также оказывало влияние общественное мнение, которого придерживались и судебного-медицинские эксперты: женщина, ведущая порочный образ жизни, не может быть изнасилованной a priori. А также, что «изнасилование взрослой женщины невозможно» ввиду того, что она всегда может воспрепятствовать мужчине ввести свой детородный орган во влагалище [4].

В Государственном архиве Российской Федерации, в Уголовном отделении Первого Департамента Министерства Юстиции, в период 1892-1917 гг. фигурируют обвинительные дела «о попытке изнасилования» [12], что может указывать на успех в области экспертной акушерско-гинекологической диагностики. Однако это не так. Данные дела были приостановлены с связи с угрозами потерпевшим со стороны обвиняемых. Данные медико-судебной экспертизы могли бы способствовать обвинению, однако в XIX – начале XX веке в России акушерско-гинекологическая область все еще находилась на этапе своего развития.

Сложность представляли такие случаи, как описанное М.М. Покровским освидетельствование 9-летней девочки. Затруднения экспертов касалось предмета, которым был произведен вход во влагалище, поскольку вид разрывов более напоминал разрез острым предметом. Акушерам пришлось обратиться к начальным правилам хирургии за описанием общих свойств ран [21].

Спустя десятилетия, в 1908 г. экспертиза уже давала более ясные заключения. Так, всего за 1 неделю было рассмотрено дело о 54-летнем М.Ф. Аляеве, осужденном Красноярским окружным судом за изнасилование 9-летней: «Растлел не достигшую 14-летнего возраста <...> не совершив над нею насилия, но употребив во зло ее невинность и неведение». И «из заключения врача эксперта... девственная плева разрушена... пальцами и головкой» [9]. В данном случае очевиден прогресс в диагностике, поскольку еще не так давно опытные доктора утверждали, что решительно невозможно распознать признаки совершенного насилия у ребенка, и предлагали ориентироваться на рассказ девочки, правдоподобно описывающий половой акт [17]. Однако имеются случаи изнасилования глухонемых или слабоумных девиц, о состоянии которых можно было понять лишь по наблюдении матери [11], либо по очевидно наступившей беременности [8]. Устное свидетельство также могло привести к ложному обвинению или ложному оправданию, однако, как показывают дела, свидетельства потерпевшей не обладают доказательной силой.

Впрочем имелись исключения, демонстрирующие самостоятельность суда в случае неуверенности медицинских экспертов. Так, по статье 993 был осужден учитель церковно-приходской школы Вознесенский. Рассмотрение дела заняло год (с 1896 по 1897 г.). Суть преступления заключалась в том, что учитель вызвал в свою комнату 8-летнюю Марию Дмитриеву, уложил на постель и «руками разжал ее половые органы» [6]. В апелляционном отзыве было выдвинуто требование отменить приговор, поскольку заключение врача не дает точного диагноза: «врач Невский и акушерка Барышникова, освидетельствовавшие на другой день девочку, ошибочно отнесли найденные в ее половых органах выделения, красноту и повреждения, к последствиям недавнего механического раздражения» [6]. Однако суд оставил решение неизменным.

Также большие сложности акушерам-экспертам доставляли случаи из медицинской практики о сохранности целостности девственной плевы после совокупления и во время родов [19], [1]. Диагностировать совершенное насилие в таком случае представлялось затруднительным, вызвало сомнения в ряде случаев и могло привести к неверному заключению.

Врач и судебный эксперт В.Е. Мержеевский высказал предположение, что такое упущение в вопросе девственной плевы связано с отсутствием исчерпывающих сведений в учебниках по анатомии, авторы которых, в свою очередь, считали гимен «чуть ли не излишней частицей девичьего полового аппарата, присутствие которого, не оказывая никакого понятного благотворного влияния на правильное развитие этого аппарата, скорее мешает человеческому организму, затрудняя в некоторой степени его естественную и важную половую функцию» [17]. Однако изменения в законодательстве больше не позволяли врачам игнорировать данный орган.

Так, постепенно стало очевидно, что эксперты вынуждены были решать вопрос о девственности входа во влагалище, а не вопрос о совокуплении как таковой: «Это обстоятельство весьма важно, так как юристы, ставя врачу вопрос о растлении, прямо разумеют лишение девственности половым членом для целей совокупления, а все остальные случаи лишения девственности относят не к растлению, а к увечью» [24]. Таким образом, часть дел по изнасилованным не рассматривалась с акушерско-гинекологической точки зрения.

На рубеже XIX – начала XX вв. доктора единогласно приходят к выводу, что эксперт должен

ориентироваться не на наличие гимена, а на узость входа во влагалище. Соответственно, проверить узость и растяжимость можно только собственными руками. В качестве инструментов в распоряжении медицинских экспертов были пальцы собственной руки – указательный и мизинец, карандаш, перо, чайная ложечка. Процесс дезинфекции подручных средств, используемых в качестве акушерско-гинекологических инструментов, не зафиксирован в документах.

### **Представления о внематочной беременности**

Высокое значение для развития медико-судебной экспертизы имеет представление в XIX в. о внематочной беременности. Скоропостижная смерть женщины, находящейся в фертильном возрасте, прежде считалась насильственной и произошедшей в результате несчастного случая, отравления злоумышленниками (супругом, соперницей) или преступного изгнания плода.

Доктор К.И. Змигородский в 1888 г. привлек внимание судебных медицинских экспертов к такому явлению как внематочная беременность [13]. О возможных причинах развития аномалии, на данном этапе развития акушерских и гинекологических знаний, врачам было мало известно. Высказывались предположения о психическом аффекте (например, испуге) в процессе совокупления или вскоре после него (обморок). Или же называли анатомическую недоразвитость матки и труб, сужение «яйцепроводного канала» [14], что однако не объясняет случаев внематочной беременности у женщин с полноценно развитым половым аппаратом.

По мнению специалистов XIX в., организм женщины способен самостоятельно избавиться от плода путем элиминации. Интересно, что в таком случае удаление аномалии «чаще всего происходит через прямую кишку и другие отделы кишечника» [13]. Причем данный процесс, по мнению экспертов, включающий разложение плодного мешка, происходит на поздних сроках беременности. Причем в данном случае доктор не имеет в виду рвоту и понос пациентки, а действительно подразумевает элиминацию плода.

Ранее доктор А.Н. Исполатов обращает внимание на случаи, когда происходит срастание беременного яйцепровода с соседними органами, например с мочевым пузырем, прямой кишкой, слепой кишкой, куда может произойти прободение и опорожнение содержимого трубы [14]. Впрочем, он не связывает подобное патологическое сращивание с процессом элиминации. Его мнение разделяли и другие врачи [26].

Описывается один случай, когда беременная женщина, вместо родов (выкидыша) естественным путем, выделяет останки младенца ректально. При этом у нее наблюдается молозиво из груди, кровянистые выделения из половых органов, но главное – кровоизлияние в брюшной полости, отсутствие аппетита, рвота, и зуд в заднем проходе. За длительное и постоянное наблюдение за больной, доктор обнаружил останки плода в фекальных массах женщины. Он предположил прободение кишки, как способ проникновения остатков содержимого плодного мешка из брюшины в анус [26], и отнес данный случай к внематочной беременности.

Кости плода выходили на протяжении двух недель как самостоятельно, так и под воздействием клизм. Впоследствии женщина полностью поправилась, и навещала врача спустя несколько месяцев с вопросом о подготовке ее к отъезду в деревню; в тот день доктор отметил ее здоровый и цветущий вид. Последнее указывает на искренность акушера, не предполагавшего лжи со стороны пациентки. Тем не менее, описанный случай следовало отнести не к благополучно завершившейся внематочной беременности как победе жизни над несчастливым недугом, а к вопросу поедания матерью своего младенца.

Аналогичные заблуждения находим в трудах других авторов, например в работе М.А. Штрауха «Три параллельные случаи внематочной беременности», где первый случай посвящен удаленной хирургическим путем опухоли в трубе пациентки («к сожалению эта опухоль впопыхах была затеряна» [28]); второй случай повествует о плохом самочувствии беременной и запрете ее мужа на хирургическое вмешательство, ввиду которого никаких манипуляций не проводилось и женщина была отпущена с тем же диагнозом что и в первом случае; и третий случай – внезапная смерть пациентки в репродуктивном возрасте, вскрытие трупа которой автор не производил. Тем не менее, доктор заявляет, что «нет никакого сомнения, что все три приведенных случая относятся к внематочной беременности» [28]. Ни в одном из них не было подтверждено наличия плода в трубах женщин.

Малоизученность предмета создавала предпосылки к боязни врачебной ошибки. Так, имели хождение истории о том, как плановое гинекологическое исследование привело к смерти пациентки ввиду того, что палец врача, введенный в половой аппарат женщины, вызвал геморрагию. В другом случае, при введении зонда в полость матки произошел разрыв внематочного плодного мешка. При этом зонд не производил касания, но повлиял «рефлекторно»



на плодный мешок, вызвав сокращения [13].

Интересно, что одной из задач своего исследования К.М. Змигородский ставит необходимость определения, является ли внематочная беременность беременностью в судебном отношении, или же ее следует относить к злокачественному образованию. Также поднимается вопрос о законности прерывания беременности с целью спасения матери [13]. Данный вопрос не имел однозначного решения.

Тема аборт и выкидышей в изучаемый период оставалась одной из острых.

Полноценное исследование случаев изгнания плода вызывало большое затруднение [29]. Необходимо было доказать, была ли вообще конкретная женщина беременна, на каком сроке беременности произошло изгнание (или выкидыш), и что стало его причиной (есть ли в этом преступный умысел). Любое обвинение, выдвинутое в период XIX – начала XX вв. представляется сомнительным, поскольку акушеры не могли достоверно определить происхождение плода от конкретной женщины [29]. Таким образом, основным критерием для обвинения могли стать смутные подозрения соседей в том, что полнота женщины вызвана скрываемой беременностью, а отсутствие ее результата – убийством плода.

### **Задачи практики**

Также следует обратить внимание на самопомощь рожениц, в результате которой наступает смерть новорожденного. В судебной практике второй половины XIX в. подобные вопросы возникали в связи с детоубийствами и показаниями обвиняемых матерей. Уездный врач Н.Е. Грешищев предлагает рассмотреть самопомощь рожениц в судебно-медицинском отношении [5].

Под самопомощью в родах подразумевается «рукодействие роженицы, посредством которого она извлекает младенца из родовых путей за ту часть его тела, которая прежде всего вышла из них» [5]. Если в таком случае возникали мелкие повреждения кожного покрова в области шеи и на лице младенца, то они не могли привести к его удушению. Поскольку когда головка уже показалась из родовых путей, то выход всего тела происходит без задержки.

Наличие обвития пуповиной, как возможная причина задержки, за которой могут последовать неосторожные действия матери и нечаянное убийство, представляется докторам не достоверной. Н.Е. Грешищев отмечает, что случаи самопомощи, которые упоминаются еще с 30-х годов XIX в., не характерны для России. И в случае возникновения судебных прецедентов, нельзя рассматривать их в пользу матери.

Также необходимо обратить внимание на упоминаемые случаи рождения ребенка после смерти матери [22]. Несмотря на то, что они представляются маловероятными, врачам известны 63 эпизода в период с XVI по XVII вв., из которых 3 якобы произошли в России. Речь идет об обнаружении случайным образом в гробу похороненной беременной женщины новорожденного младенца, в одном из случаев описывается, что младенец оказался живым [22].

Несмотря на попытки объяснить данное явление с медицинской точки зрения (посмертным ослаблением тканей и тяжестью самого плода, окоченением мышц как в случае эрекции у повешенных, развитием трупных газов и произведенным ими выталкиванием плода, возможное посмертное сокращение матки, и другими причинами), – на вопрос о том, могла ли быть женщина похоронена живой ввиду врачебной ошибки или преступного намерения, автор отвечает, что этот вопрос не имеет отношения к рассматриваемой теме [22].

Врачи изучали вопрос сокращения матки после смерти женщины, или после ее удаления из тела. Обсуждался случай, когда удалось заставить матку удушенного животного родить плод [16]. Автор исследования ссылается на данные экспериментов И.М. Сеченова по физиологии нервной системы. Таким образом приводятся умозрительные доказательства того, что роды после смерти матери не только возможны, но и «не редко случаются» [22].

Практическое значение в судебной медицине имеет предложенный доктором Г.М. Бораковским метод измерения разницы температур влагалища и матки, в качестве определения возможной смерти ребенка в его антенатальный период [3]. Доктор заметил существующую разницу температур: значительную, от 0,05 градусов по Цельсию до 0,15 в случае наличия живого плода, и отсутствие разницы, или ее минимальные показатели, если плод мертв. Результаты, полученные с помощью данного метода, позволяли определить выживаемость плода после побоев, нанесенных матери, или в случае изнасилования, особенно когда женщина находится на раннем сроке беременности и невозможно прослушать сердцебиение ребенка.

Помимо судебной практики, доктор говорит о ценности метода в обычной повседневной

акушерской практике. Так, он описывает случай достоверно установленной беременности, несмотря на сомнения со стороны акушерки и военного врача, предполагавших опухоль у пациентки. Разница температур подтвердила наличие ребенка, который родился в положенный срок. Так Г.М. Бораковский прибегает к данному способу при определении сохранности жизни или гибели плода в случае неудачного падения матери. И еще один описанный случай из практики связан с выявлением крупной кисты, которую пациентка воспринимала как 8-месячную беременность [3].

Отдельно стоит обратить внимание на представление акушеров-экспертов о визуальном отличии менструальной крови от «обыкновенной» (артериальной или венозной). В руководстве к изучению судебной медицины для врачей и юристов И.Г. Шюрмайера указывается на главное отличие: «пятно менструальной крови, будучи обрабатываемо водою, совершенно растворяется» [29]. В данном указании нет ничего удивительного, если учесть что в изучаемый период экспертиза только учится отличать кровь человеческую от крови животных. При отсутствии доступных качественных анализов в медицинской практике XIX в., подобное заблуждение относительно менструальной крови объяснимо.

По объяснению врачей, месячная кровь сама по себе не отличается от обыкновенной крови, но «по пути выхождения из половых органов к ней примешивается слизь матки и влагалища, отчего она теряет свойство свертываться», за счет содержания калия и натрия. Поэтому белье от попадания на него менструальной крови становится плотнее, и пятна не расплываются так же как кровь из других частей организма. Это считалось «верными признаками в судебно-медицинском отношении» [20], к которым также относили визуальные отличия: непременное нахождение пятен менструальной крови с левой стороны рубахи, но не с правой. А также мнение, что «менструальная кровь издает неприятный запах ногтей (колокольчиков) – *calendula officinalis*» [20].

Что касается других выделений, характерных для женского организма, и оказавших влияние на развитие научных представлений в области акушерства и гинекологии, – стоит упомянуть грудное молоко.

Исследование выделения молока из груди женщины было связано с необходимостью определения родов и прошедшем сроке после них [23], [29]. В качестве примера приводился случай о найденном трупе новорожденного ребенка, предполагаемая мать которого была поздно привлечена к следствию, а именно через 44 дня после преступления. За прошедший срок у рожавшей женщины прекращается выделение лохий, как показала экспертиза в данном случае – матка женщины нормального размера, промежность цела, никаких признаков недавних родов. Сама женщина утверждала, что последние роды у нее были 2 года назад. Однако из ее груди экспертам без затруднений удалось выделить несколько капель грудного молока, что и стало поводом для вынесения приговора.

Отношение врачей к данному вопросу не однозначно, например, приводятся случаи, когда молоко выделялось у женщины спустя 5 лет после отнятия ребенка от груди [23]. Доцент И.И. Смольский, поднимая проблему отделения молока в качестве достоверного фактора, позволяющего определить вероятность совершения преступления, отмечает, что вышеназванная осужденная женщина, спустя несколько месяцев после содержания в негативных условиях изолятора, и демонстрируя признаки анемии, продолжает выделять молоко. Таким образом, данная проблема предлагается судебным медицинским экспертам к рассмотрению, однако однозначного решения на рубеже XIX – начала XX в. все еще не имеет.

## Заключение

В результате исследования становится очевидно, что существует ряд факторов, тормозивших развитие акушерско-гинекологических знаний.

Полицейская и судебная администрации имели право привлекать к экспертизе как собственных специалистов, так и обращаться к вольнопрактикующим медикам, которым вменялось помогать следствию за весьма скромное вознаграждение, не способное компенсировать расходы на транспорт и потерю заработка, а то и вовсе бесплатно. Акушер оказывался в ситуации невозможности отказать выполнить гражданский долг, в то время как его ожидали собственные пациенты, в том числе экстренные случаи. Таким образом, привлечение специалистов происходило не всегда на добровольных началах, что означало низкую мотивацию для врачей, оторванных от собственных пациентов, включая срочные случаи, что могло сказаться на их профессиональной репутации.

У экспертов отсутствовали знания определенного характера, а также они не могли положиться на опыт коллег в аналогичных вопросах за их отсутствием. Содержание учебников для медицинских судебных экспертов, монографии и статьи врачей-акушеров, написанные в указанный период, содержат не проверенные сведения о женских репродуктивных органах и процессах. Что, в свою очередь, было связано с отсутствием соответствующей практики.

Неверные диагнозы и заключения судебных медицинских экспертов в области акушерства и гинекологии допускали осуждение невиновных, или становились помехой в раскрытии преступлений. Кроме этого оставалась вероятность неверной интерпретации врачебных действий, за которые врачи могли быть привлечены к судебной ответственности.

Рассмотренные выше случаи из судебной практики становились поводом для более тщательного изучения строения и функций женского организма. Преодоление сложившихся обстоятельств, и получение достоверных научных сведений и переход на принцип доказательной медицины был бы невозможен без привлечения акушеров к медико-судебной экспертизе.

*Исследование выполнено в рамках гранта РФФИ 17-31-01020-ОГН «Взаимодействие государства и провинциального общества в формировании национальной модели медико-социальной работы в России в XIX – начале XX в.».*

## Литература (references)

1. Амчиславский М.С. Беременность и роды при ненормально плотной и неповрежденной девственной плеве с отверстием едва пропускающим тонкий зонд. Отдельный оттиск из «Журнала Акушерства и Женских болезней». Ноябрь. Т. X. 1896. – 6 с. [Amchislavskij M.S. *Beremennost' i rody pri nenormal'no plotnoj i nepovrezhdennoj devstvennoj pleve s otverstiem edva propuskajushhim tonkij zond. Otdel'nyj ottisk iz «Zhurnalnala Akusherstva i Zhenskih boleznej»*. Pregnancy and childbirth in an abnormally dense and undamaged hymen with an opening that barely misses a thin probe. November. V.X, 1896. – 6 p. (in Russian)]
2. Беллин Э.Ф. Судебная медицина растления. Атлас из 20 хромолитографированных таблиц / пред. М.Д. Никитина. – СПб.: Типография Министерства Внутренних дел, 1898. – 36 с. [Bellin E.F. *Sudebnaja medicina rastlenija. Atlas iz 20 hromolitografirovannyh tablic*. Forensic medicine of corruption. Atlas of 20 chromolithographed tables. – St.-Petersburg, Print. House of the Ministry of Internal Affairs, 1898. – 36 p.(in Russian)]
3. Бораковский Г.М. Об измерении температуры матки в судебно-медицинском отношении. – 17 с. СПб.: Типография Я. Трея, 1874. – [Borakovskiy G.M. *Ob izmerenii temperatury matki v sudebno-medicinskom otnošenii*. On the measurement of the temperature of the uterus forensic medical treatment. – St.-Petersburg, Print. House of J. Tray, 1874. – 17 p. (in Russian)]
4. Бухнер Э. Судебная медицина для врачей и юристов. – СПб.: Типография Императорской Академии Наук, 1870. – 278 с. [Buchner E. *Sudebnaja medicina dlja vrachej i juristov*. Forensic medicine for doctors and lawyers. – St.-Petersburg, Print. House of the Imperial Academy of Sciences, 1870. – 278 p. (in Russian)]
5. Грешищев Н.Е. К вопросу о самопомощи рожениц в судебно-медицинском отношении. – СПб.: Типография Министерства Внутренних Дел, 1897. – 34 с. [Greshishchev N.E. *K voprosu o samopomoshhi rozhenic v sudebno-medicinskom otnošenii*. To the issue of self-care of women in childbirth in the forensic medical sense. – St.-Petersburg, Print. House of the Ministry of Internal Affairs, 1897. – 34 p. (in Russian)]
6. Дело Вознесенского // Центральный государственный архив города Москвы (ЦГАМ). Ф. 131. Оп. 14. Д. 2661. Л. 6, 7. [Delo Voznesenskogo. The case of Voznesensky. Central State Archives of the City of Moscow (TsGAM). F. 131. Op. 14. D. 2661. Ll. 6, 7. (in Russian)]
7. Дело о М. Колесникове, обвинявшемся в попытке изнасилования женщины. 31 января – 23 мая 1908 г. // Государственный архив Российской Федерации (ГА РФ). Ф. 124. Оп. 26. 1 экз. 1908 г. Д. 221. Л. 3, 5 об. [Delo o M. Kolesnikove, obvinjavshemsja v popytke iznasilovanija zhenshhiny. The case of M. Kolesnikov, accused of attempting to rape a woman. January 31 - May 23, 1908. State Archives of the Russian Federation (GA RF). F. 124. Op. 26. D. 221. Ll. 3, 5 turnover. (in Russian)]
8. Дело об изнасиловании слабоумной // Центральный государственный архив города Москвы (ЦГАМ). Ф. 131. Оп. 14. Д. 2775. Л. 2. [Delo ob iznasilovanii slaboumnoj. The case of raping a feeble-minded. Central State Archives of the City of Moscow (TsGAM). F. 131. Op. 14. D. 2775. Ll. 2. (in Russian)]
9. Дело о М.Ф. Аляеве, осужденном за изнасилование // Государственный архив Российской Федерации (ГА РФ). Ф. 124. Оп. 26. 1 экз. 1908 г. Д. 303. Л. 6–6 об. [Delo o M.F. Aljaeve, osuzhdennom za iznasilovanie. The case of M.F. Alyaev, convicted of rape. State Archives of the Russian Federation (GA RF). F. 124. Op. 26. D. 303. Ll. 6-6 turnover. (in Russian)]

10. Дело о переосвидетельствовании девственности генерал-майорши Лачиновой // Центральный государственный архив города Москвы (ЦГАМ). Ф. 1. Оп. 2. 1 экз. 1851 г. Д. 522. Л. 7, 39. [*Delo o pereosvidetel'stvovanii devstvennosti general-majorshi Lachinovej*. The case of a re-examination of the virginity of Major-General Lachinova. Central State Archives of the City of Moscow (TsGAM). F. 1. Op. 1. D. 522. Ll. 5, 39(in Russian)]
11. Дело о П.И. Шагове, осужденном за изнасилование 9-летней в 1908 // Государственный архив Российской Федерации (ГА РФ). Ф. 124. Оп. 26. Д. 465. Л. 6–6 об. [*Delo o P.I. Shagove, osuzhdennom za iznasilovanie 9-letnej v 1908*. The case of P.I. Shagove. State Archives of the Russian Federation (GA RF). F. 124. Op. 26. D. 465. Ll. 6–6 turnover. (in Russian)]
12. Дело о попытке изнасилования замужней женщины // Государственный архив Российской Федерации (ГА РФ). Ф. 124. Оп. 26. 1 экз. 1911 г. Д. 635. Л. 1, 5, 11, 15. [*Delo o popytke iznasilovanija zamuzhnej zhenshhiny*. The case of an attempted rape of a married woman in 1911. State Archives of the Russian Federation (GA RF). F. 124. Op. 26. D. 635. Ll. 1, 5, 11, 15. (in Russian)]
13. Змигродский К.И. Внематочная беременность в судебно-медицинском отношении. – СПб.: Паровая Скоропечатня Яблонский и Перотт, 1888. – 19 с. [*Zmigrodsky K.I. Vnematochnaja beremennost' v sudebno-medicinskom otnoshenii*. Ectopic pregnancy in a forensic relationship. – St.-Petersburg, Print. House of Yablonsky and Perotte, 1888. – 19 p. (in Russian)]
14. Исполатов А.Н. К вопросу о значении патологических изменений яйцепроводов в этиологии бесплодия и внематочной беременности. – М.: Типография И.И. Родзевича, 1883. – 88 с. [*Ispolatov A.N. K voprosu o znachenii patologicheskikh izmenenij jajceprovodov v jetiologii besplodija i vнематочной beremennosti*. On the importance of pathological changes in the oviducts in the etiology of infertility and ectopic pregnancy. – Moscow, Print. House of I. Rodzevich, 1883. – 88 p. (in Russian)]
15. Ифлянд П.А. Освидетельствование женщин по проекту новой редакции Устава Уголовного судопроизводства // Журнал Министерства юстиции. № 9. Ноябрь. – СПб.: Сенатская типография, 1901. С. 201–210. [*Iflyand P.A. Osvidetel'stvovanie zhenshhin po proektu novoj redakcii Ustava Ugolovnogo sudoproizvodstva*. Examination of women on the draft new edition of the Criminal Procedure Code. Journal of the Ministry of Justice. № 9. Noyabr'. – St.-Petersburg, Senatskaya Print, 1901. Pp. 201–210. (in Russian)]
16. Коробкин В.А. О плодизгнании в судебно-медицинском отношении. – М.: Университетская типография (Катков), 1876. – 101 с. [*Korobkin V.A. O plodoizgnanii v sudebno-medicinskom otnoshenii*. About the exorcism in the forensic medical sense. – Moscow, University Print. House (Katkov), 1876. – 101 p. (in Russian)]
17. Мержеевский В.О. Судебно-медицинское исследование девственной плевы. Материал к вопросу «о растлении». Диссертация на степень доктора медицины. – СПб.: Печ. В.И. Головина, 1871. – 85 с. [*Merzheevsky V.O. Sudebno-medicinskoe issledovanie devstvennoj plevy. Material k voprosu «o rastlenii»*. Forensic medical examination of the hymen. Material to the question of "corruption". – St.-Petersburg, Print. House of V.I. Golovin, 1871. – 85 p. (in Russian)]
18. Об освидетельствовании женщин и девушек в оскотлении или растлении // Центральный государственный архив города Москвы (ЦГАМ). Ф. 1. Оп. 1. 1 экз. 1839 г. Д. 4968. Л. 39, 48. [*Ob osvidetel'stvovanii zhenshhin i devushek v oskotlenii ili rastlenii*. On the examination of women and girls in the process of defilement or corruption. (1839) Central State Archives of the City of Moscow (TsGAM). F. 1. Op. 1. D. 4968. Ll. 39, 48. (in Russian)]
19. Орлов В.Н. Случай беременности и родов при полной целости гимена. – СПб.: Губернская Типография, 1892. – 6 с. [*Orlov V.N. Sluchaj beremennosti i rodov pri polnoj celosti gimena*. The case of pregnancy and childbirth with complete integrity of the hymen. – St.-Petersburg, Gubernskaya Print. House, 1892. – 6 p. (in Russian)]
20. Паргамин М.Н. Половая жизнь и анализ средств, способствующих зачатию. – Киев: Тип. А. Давиденко, 1890. – 66 с. [*Pargamin M.N. Polovaja zhizn' i analiz sredstv, sposobstvujushhikh zachatiju*. Sexual life and analysis of the means that contribute to conception. – Kiev, Print. House of A. Davidenko, 1890. – 66 p. (in Russian)]
21. Покровский М.М. Судебно-медицинская экспертиза при гласном судопроизводстве. – М.: Катков, 1877. – 58 с. [*Pokrovsky M.M. Sudebno-medicinskaja jekspertiza pri glasnom sudoproizvodstve*. Forensic medical examination in open court proceedings. – Moscow, Katkov, 1877. – 58 p. (in Russian)]
22. Ремайн Г.К. О рождении плода после смерти матери. – Киев: Типография М.П. Фрица, 1876. – 11 с. [*Remain G.K. O rozhdenii ploda posle smerti materi*. On the birth of the fetus after the death of the mother. – Kiev, Print. House of M.P. Fritz, 1876. – 11 p. (in Russian)]
23. Смольский И.И. Значение отделения молока в судебно-медицинском отношении. – СПб.: Типо-литография П.И. Шмидта, 1883. – 8 с. [*Smolsky I.I. Znachenie otdelenija moloka v sudebno-medicinskom otnoshenii*. The importance of separating milk in a forensic relationship. – St.-Petersburg, Print. House of P.I. Schmidt, 1883. – 8 p. (in Russian)]
24. Смольский И.И. К вопросу о растлении в судебно-медицинском отношении. – СПб.: Тип. М.Д.

- Лемковского, 1898. – 17 с. [Smolsky I.I. *K voprosu o rastlenii v sudebno-medicinskom otnoshenii*. On the issue of corruption in a forensic relationship. – St.-Petersburg, Print. House of M.D. Lemkovsky, 1989. – 17 p. (in Russian)]
25. Соколовский Н.А. Вольнопрактикующий врач ex officio в роли судебного врача. – Киев: Типо-литография М. Межибовского, 1896. – 15 с. [Sokolovsky N.A. *Vol'nopraktikujushhij vrach ex officio v roli sudebnogo vracha*. Free physician ex officio as a forensic doctor. – Kiev, Print. House of M. Mezhibovsky, 1896. – 15 p. (in Russian)]
26. Толочинов Н.Ф. Распознавание и лечение внематочной беременности. – Киев: Университетская типография И. Завадского, 1879. – 88 с. [Tolochinov N.F. *Raspoznavanie i lechenie vnematochnoj beremennosti*. Recognition and treatment of ectopic pregnancy. – Kiev, University print. house I. Zavadsky, 1879. – 88 p. (in Russian)]
27. Челобитная на имя архиепископа Вологодского и Белозреского, вдовы Ирины Остафьевны Бунковой с жалобой на сыновей попа церкви Николая Чудотворца Демида Михайлова: Григория и Алексея за насилие ее дочери Феодоры // Российская государственная библиотека Научно-исследовательский Отдел Рукописей (РГБ НИОР). Ф. 37. Собрание Большакова Т.Ф. №427/66. 1701 г. Л. 1. [*Chelobitnaja na imja arhiepiskopa Vologodskogo i Belozreskogo, vdovy Iriny Ostaf'evny Bunkovoj s zhaloboj na synovej popa cerkvi Nikolaja Chudotvorca Demida Mihajlova: Grigorija i Alekseja za nasilie ee docheri Feodory*. Petition in the name of the Archbishop of Vologda and Belozersky, the widow of Irina Ostfyevna Bunkova with a complaint about the sons of the priest of the Church of St. Nicholas Miracle-worker Demid Mikhailov: Grigory and Alexei for the violence of her daughter Theodora. Russian State Library Department of manuscripts (RGB NIOR). № 427/66, 1701 g., ch. 37, ll. 1. (in Russian)]
28. Штраух М.А. Три параллельные случая внематочной беременности. – М.: [б.и.], 1895. – 7 с. [Shtraukh M.A. *Tri parallel'nye sluchaja vnematochnoj beremennosti*. Three parallel cases of ectopic pregnancy. – Moscow, [s.n.], 1895. – 7 p. (in Russian)]
29. Шюрмайер И.Г. Руководство к теоретическому изучению судебной медицины для врачей и юристов. – СПб.: Типография Я. Трея, 1851. – 320 с. [Shurmayer I.G. *Rukovodstvo k teoreticheskomu izucheniju sudebnoj mediciny dlja vrachej i juristov*. A guide to the theoretical study of forensic medicine for doctors and lawyers. – St.-Petersburg, Print. House of J. Trey, 1851. – 320 p. (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

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

СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА  
«ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ»  
ЗА 2019 год (том 18)

№1

Анциферова О.Е., Юракова А.В., Локтева Т.И., Северинова О.В., Гуреев В.В. Комплексная оценка коррекции триметазином морфофункциональных нарушений при адма-подобной преэклампсии. – №1. – С. 103-108.

Бонь Е.И., Зиматкин С.М. Изменения хроматофилии цитоплазмы больших пирамидных нейронов новой коры мозга крысы в постнатальном онтогенезе. – №1. – С. 10-15.

Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Роль эксайтотоксичности в патогенезе повреждений головного мозга при ишемии. – №1. – С. 67-72.

Буркова Н.В., Киричук О.П., Кузнецов С.И., Юдин В.Е., Дресвянина Е.Н., Романчук Е.В. Контакт пленок хитозана с клеточными элементами венозной крови человека *in vitro* – №1. – С. 34-41.

Варфоломеев Д.И., Самодай В.Г. Возможности оригинальной системы навигации и позиционирования при эндопротезировании тазобедренного сустава. – №1. – С. 160-165.

Васильев П.В., Ерофеев Н.П., Шишкин А.Н. Применение различных методик определения спектральных показателей лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. – №1. – С. 121-127.

Ворожцова Е.С. Разработка модели конфликто-логической компетентности фармацевтического специалиста. – №1. – С. 186-194.

Головина О.С., Елисеева Е.В., Калинин Д.П., Калинин П.П., Переломова О. В. Динамика выраженности тревожно-депрессивных расстройств у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. – №1. – С. 115-120.

Данилов А.И., Абраменкова Н.Ю., Милягин В.А., Осипенкова Т.А. Эхокардиографическое исследование пациентов с инфекционным эндокардитом в Российской Федерации. – №1. – С. 95-98.

Данилов А.И., Бизенков А.С. Реформирование системы здравоохранения в современной России– №1. – С. 203-206.

Данилов А.И., Козлов Р.С., Козлов С.Н., Евсеев А.В. Практика проведения микробиологической диагностики инфекционного эндокардита в Российской Федерации. – №1. – С. 90-94.

Деев Л.А. История создания плазменного скальпеля. – №1. – С. 224-228.

Дехнич Н.Н., Эйдельштейн И.А., Евдокимов А.Н., Киреев Д.Д., Решетова С.В. Возможности диагностики *H. pylori* гистологическим методом и полимеразной цепной реакцией в реальном времени в гастробиоптатах у пациентов с выделенной культурой *H. pylori* бактериологическим методом. – №1. – С. 128-133.

Зиматкин С.М., Заерко А.В., Федина Е.М. Нарушения онтогенеза гистаминергической системы мозга при различных экспериментальных воздействиях. – №1. – С. 73-80.

Иванова М.А., Пунин А.А., Ваулин С.В. Никотиновая зависимость у курящих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне алкоголизма. – №1. – С. 81-89.

Катунина Н.П., Новиков В.Е., Гнеушев И.М. К механизму антигипоксического действия комплексного соединения никотиновой кислоты – №1. – С. 42-48.

Киценко О.С., Киценко Р.Н. Индустриальная революция конца XVIII-XIX веков и новые риски для здоровья. – №1. – С. 215-223.

Ковязина Н.А., Николаева А.М., Функнер Е.В. Биофармацевтические исследования по оптимизации состава пластин лекарственных Секстафар®. – №1. – С. 178-185.

Курмангулов А.А., Брынза Н.С., Решетникова Ю.С., Княжева Н.Н. Навигационная система как критерий оценки качества пространства медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. – №1. – С. 2017-214.

Лабузов Д.С., Савченков А.Л., Абросимова Т.Н. Перекрут и некроз пряди большого сальника у детей. – №1. – С. 146-151.

Ломаченко Ю.И., Соколов А.Н., Сухаруков А.С. Гигантская лейомиома, вызвавшая тонкокишечную непроходимость у пациента старческого возраста. – №1. – С. 152-159.

Лямец Л.Л., Евсеев А.В. Методика проверки гипотезы о нормальном распределении малой выборки в фармакологических исследованиях. – №1. – С. 55-66.

Манякина О.М., Спивак Е.М., Аккуратова И.С. Эффективность антихеликобактерной терапии при хроническом гастрите у подростков в зависимости от генетической структуры *Helicobacter pylori*. – №1. – С. 134-137.

Переверзев В.А., Сикорский А.В., Блажко А.С., Вэлком М.О., Евсеев А.В., Разводовский Ю.Е., Никитина О.С., Мельничук В.И., Переверзева Е.В. Уровень гликемии и его динамика у молодых людей с разным отношением к употреблению алкоголя во время умственной работы и проведения перорального теста на толерантность к глюкозе. – №1. – С. 23-33.

Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю. Сравнительный анализ структуры семенников крыс на 40-е сутки после воздействия липополисахаридов грамотрицательных бактерий. – №1. – С. 16-22.

Разводовский Ю.Е., Троян Э.И., Дорошенко Е.М., Смирнов В.Ю., Переверзев В.А., Максимович Н.Е. Содержание аминокислот и их производных в коре головного мозга крыс при его частичной ишемии. – №1. – С. 5-9.

Смолякова Н.И., Бубненкова О.М., Алоина О.С. Морфологический профиль и особенности питания студентов-спортсменов в процессе обучения в вузе. – №1. – С. 49-54.

Сосин И.В., Шабанов П.Д., Побожий М.А. Фармакокинетические особенности внутривенного и орального способов введения ципрофлоксацина при периоперационной профилактике у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. – №1. – С. 166-170.

Суслин С.А., Вавилов А.В., Гинятулина Р.И. Динамика показателей использования коечного фонда городской многопрофильной больницы. – №1. – С. 195-202.

Фаращук Н.Ф., Бабков А.В. Периодическая таблица элементов Д.И. Менделеева (К 150-летию периодического закона). – №1. – С. 229-237.

Холова С.Х., Ниязова С.Д., Хушвахтова Э.Х., Болиева Г.У. Состояние молочных желёз у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. – №1. – С. 109-114.

Чистова Ю.И. Количественное определение суммы гидроксикоричных кислот в экстракте сбора одуванчика лекарственного травы и лопуха большого листа сухом. – №1. – С. 171-177.

Чукина М.А., Лукина М.В., Андрущишина Т.Б., Царев И.Л., Морозова Т.Е. Ингаляционное применение амикацина у пациентов с нозокомиальной пневмонией в отделении интенсивной терапии. – №1. – С. 138-145.

Шарипов Г.Н., Исмоилов М.М., Шаймонов А.Х., Саидов М.С., Исмоилов Э.Х. Варикозная болезнь вен малого таза, поликистоз яичников и другая сопутствующая патология у женщин с трубной беременностью. – №1. – С. 99-102.

## №2

Блажко А.С., Никитина О.С., Вэлком М.О., Разводовский Ю.Е., Масторакис Н.Е., Переверзева Е.В., Сикорский А.В., Переверзев В.А. Содержание глюкозы в капиллярной крови молодых женщин с различным отношением к алкоголю в динамике умственной работы натошак. – №2. – С. 23-28.

Бонь Е.И., Зиматкин С.М. Структурная и нейромедиаторная организация различных отделов коры головного мозга. – №2. – С. 85-92.

Владимир Алексеевич Забродин (к 60-летию со Дня рождения). – №2. – С. 181-183.

Демяненко А.Н. Показатели суточного бифункционального мониторинга гликемии и ритма сердца у детей с диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатией. – №2. – С. 98-104.

Долженкова В.Г., Матвиенко Е.В., Кривдина Н.Д., Хмелевская И.Г., Фетисова А.С. Клинико-лабораторная характеристика ювенильного ревматоидного артрита у детей и подростков. – №2. – С. 105-108.

Доцент Петр Иванович Подченко (к 60-летию врачебной, педагогической и научной деятельности). – №2. – С. 179-180.

Егиев В.Н., Кулиев С.А., Евсюкова И.В. Оценка качества жизни пациентов после сепарационных пластик при срединных грыжах. – №2. – С. 137-142.

Емельянчик С.В., Карнюшко О.А., Зиматкин С.М. Изменения иммунореактивности АТФ-синтазы в нейронах коры мозга и мозжечка крыс при холестазе. – №2. – С. 55-60.

Зуй В.С., Соловьев В.И., Алиева Ф.В., Гармотько А.А., Никитинова Н.В. Диагностическая секторальная резекция как метод верификации рака молочной железы в Смоленской области (2010-2014 гг.). – №2. – С. 148-151.

Иванишкина Е.В., Бекезин В.В., Диденко В.Н., Крикова А.В., Коньшко Н.А., Евсеев А.В., Авдеева Т.Г., Дмитриева Е.В., Зайцева В.М. Определение уровня информированности населения Смоленской области о вирусном гепатите. – №2. – С. 114-118.

Иванишкина Е.В., Бекезин В.В., Диденко В.Н., Крикова А.В., Коньшко Н.А., Авдеева Т.Г., Евсеев А.В., Дмитриева Е.В., Зайцева В.М. Проведение оценки и анализа осведомленности населения Смоленской области о метаболическом синдроме. – №2. – С. 119-124.

Ковалёв П.С., Маслова Н.Н. Эпилепсия у пациентов с ишемическим инсультом и хронической ишемией головного мозга. – №2. – С. 93-97.

Копьёва В.М., Вишневская К.А., Ермакова Н.И. Возрастные изменения морфометрических показателей миелиновых нервных волокон бедренно-полового нерва. – №2. – С. 61-67.

Марков А.А., Вторушин Н.С., Сергеев К.С., Комаров В.И. Лечение пациентов с повреждениями ахиллова сухожилия (обзор). – №2. – С. 159-167.

Михалик Д.С., Жуков Г.В., Николаенкова Л.И., Герасимов С.А., Макаров Ю.А., Ильин С.В. Редкий случай диафрагмальной грыжи. – №2. – С. 143-147.

Молитва врача. Профессия и служение. – №2. – С. 174-178.

Осипова Н.Н., Барденштейн Л.М., Беглянкин Н.И., Зайцева В.М., Новикова В.А., Гапонова В.Н. Факторы риска развития биполярного аффективного расстройства. – №2. – С. 152-158.

Переверзев В.А., Сикорский А.В., Вэлком М.О., Шенол Дане, Разводовский Ю.Е., Масторакис Н.Е., Блажко А.С., Никитина О.С., Переверзева Е.В. Классификация нормогликемии натошак на основе регуляторного, психофизиологического и клинико-биохимического подходов. – №2. – С. 74-84.

Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю. Морфо-функциональные особенности сперматозоидов семенников крыс в ранние сроки после воздействия липополисахарида *Escherichia Coli*. – №2. – С.



16-22.

Рябинина Е.И., Зотова Е.Е., Никитина Т.Н., Андреева Н.А. Влияние каолина на свойства таблетированной формы на основе яблочных выжимок. – №2. – С. 168-173.

Сафоненкова Е.В. Закономерности роста жировой массы у здоровых людей 4-20 лет. – №2. – С. 29-34.

Сафоненкова Е.В. Характер выраженности мышечной массы у здоровых людей 4-20 лет. – №2. – С. 35-40.

Тейкина О.Ю., Меренков В.Г., Прудников И.М. Статистический анализ углов скрученности бедренных костей человека из некрополя Пятницкого Конца древнего Смоленска. – №2. – С. 47-54.

Терехова Т.Н., Бутвиловский А.В., Качанович И.В., Пашкович В.В. Экспериментальное обоснование сокращения экспозиции аппликации 38% раствора фторида диамминсеребра на пораженные кариесом участки зуба. – №2. – С. 68-73.

Фролова К.И., Михалик Д.С. Психологический компонент здоровья военнослужащих: сущность и структура. – №2. – С. 109-113.

Царева В.М., Новицкий Н.И. Значение показателей электрической нестабильности миокарда в генезе желудочковых аритмий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе. – №2. – С. 131-136.

Царева В.М., Новицкий Н.И. Взаимосвязь желудочковых нарушений ритма со степенью поражения коронарных артерий у женщин с ишемической болезнью сердца в постменопаузе. – №2. – С. 125-130.

Цукарева Е.А., Авчинников А.В., Алимова И.Л., Нестеров Е.Г., Стунжас О.С., Демина Е.Г. Гигиеническая оценка распространенности избыточной массы тела и ожирения у младших школьников г. Смоленска. – №2. – С. 41-46.

Шабанов П.Д., Егерев Е.А., Лебедев А.А. Моделирование расстройств аутистического спектра ранней социальной изоляцией у крыс. – №2. – С. 5-15.

### №3

Алиев С.П., Кадамов Д.С., Турсунов Р.А., Каюмова М.У. Предупреждение восстановления местной передачи малярии в приграничных с Афганистаном районах Республики Таджикистан. – №3. – С. 64-69.

Бекезин В.В., Шаробаро В.Е., Васильева И.А., Пересецкая О.В., Дружинина Т.В. Кафедра детских болезней лечебного и стоматологического факультетов (к 95-летию со дня основания). – №3. – С. 234-239.

Виноградова А.В., Колесникова Л.Р., Винокурова Т.С. Оценка эффективности психологической подготовки детей к стоматологическому вмешательству. – №3. – С. 103-107.

Ворожцова Е.С., Гурьянова М.Н., Тарасевич В.Н., Новикова Н.В. Конфликт в фармацевтической деятельности. – №3. – С. 89-96.

Вороник Ю.Н., Мацюк Я.Р. Холестаз беременных: этиопатогенез, лечение и прогноз (обзор). – №3. – С. 75-82.

Гинали Н.В., Василевский С.А., Бойкова Е.И. Сравнительный анализ применения различных брекетов, при использовании техники прямой дуги, у пациентов находящихся на ортодонтическом лечении. – №3. – С. 215-217.

Горячева А.А., Шлягер Е.В. Оценка факторов кардиоваскулярного риска у ветеранов локальных вооруженных конфликтов. – №3. – С. 42-47.

Данилов А.И., Петроченкова Н.А., Ковалева Л.А., Осипенкова Т.А., Дробот Н.В., Евсеев А.В. Современные аспекты хламидийной инфекции (обзор). – №3. – С. 83-88.

Доценко А.В. Оценка эффективности применения алгоритма менеджмента поведения при коррекции стоматологической тревожности у детей 6-8 лет. – №3. – С. 218-221.

Евневич К.А. Оценка микроциркуляции крови в десне при ортодонтическом лечении пациентов с заболеваниями пародонта. – №3. – С. 222-225.

Евсеев А.В., Сурменев Д.В., Евсеева М.А., Беленький А.Э., Тихонов В.Г. Новые фармакологические подходы в профилактике острой гипоксической гипоксии. – №3. – С. 11-17.

Забелин А.С., Милягин В.А. Гепато-ренальный синдром у больных с флегмонами челюстно-лицевой области. – №3. – С. 179-186.

Калыбеков Т.А., Алиев М.Ж. Послеоперационные осложнения при эхинококкэктомии печени и их профилактика. – №3. – С. 70-74.

Кипарисова Д.Г., Нуриева Н.С., Кипарисов Ю.С. Оптимизация индивидуальной гигиены полости рта у пациентов со съёмными ортопедическими конструкциями на дентальных мини-имплантатах. – №3. – С. 118-124.

Коньшко Н.А., Иванишкина Е.В., Евсеев А.В., Диденко В.Н., Крикова А.В., Зайцева В.М., Дмитриева Е.В. Вирусный гепатит: нормативно-правовое регулирования оказания медицинской помощи. – №3. – С. 56-63.

Костромин Б.А., Лазарев С.А., Масагутов Р.Р., Аверьянов С.В. Ранние рентгенологические изменения при дисфункциональных состояниях височно-нижнечелюстных суставов. – №3. – С. 175-178.

Кошелев К.А., Белоусов Н.Н., Иванова С.Б. Анализ причин повторных обращений пациентов за стоматологической помощью. – №3. – С. 125-130.

Крикова А.В., Коньшко Н.А., Беспалова Л.И., Зайцева В.М., Иванишкина Е.В., Евсеев А.В., Осипова Н.Н., Диденко В.Н., Михеева А.В., Коротченко А.А., Дмитриева Е.В., Шкитин В.А. ВИЧ-инфекция: нормативно-правовое регулирование и эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации. – №3. – С. 48-55.

Лелевич В.В., Виницкая А.Г., Лелевич С.В. Региональность в распространении наркоманий в Республике Беларусь. – №3. – С. 18-25.

Милехин С.М., Дербенев Д.П., Орлов Д.А. Наличие базовой профессиональной компетентности у молодых врачей и стремление к ее развитию по материалам Тверской области. – №3. – С. 97-102.

Передерий Е.А., Юнусова И.А. Экспериментальное изучение противовоспалительных свойств модельных смесей густого экстракта *шалфея лекарственного*. – №3. – С. 26-30.

Прыгунов К.А., Аболмасов Н.Н., Евстигнеев А.Р. Биспектральная фотодинамическая терапия при удалении третьих моляров. – №3. – С. 108-113.

Романов А.С., Гелетин П.Н., Морозов В.Г. Сочетанное применение стабилметрического и электромиографического исследования для диагностики функциональных нарушений у пациентов с повышенным стиранием зубов. – №3. – С. 131-135.

Рубникович С.П., Денисова Ю.Л., Андреева В.А., Панасенкова Г.Ю., Хомич И.С. Применения клеточных технологий в лечении рецессии десны в эксперименте. – №3. – С. 169-174.

Сикорский А.В., Саванович И.И., Переверзев В.А. Особенности вегетативной регуляции и эндотелиальной функции у детей с хронической гастродуоденальной патологией. – №3. – С. 31-41.

Соловьев А.А., Аболмасов Н.Н., Массарский И.Г., Ковалева И.А., Казарян К.С., Вандич И.С. Анализ артикуляционно-окклюзионных взаимоотношений зубных рядов у студентов стоматологического факультета. – №3. – С. 114-117.

Сотникова М.В., Кузьмина Е.В., Андриюшенкова Н.А., Коротченкова Н.С. Применение аппарата АМО-АТОС-Э в комплексном лечении больных с переломами костей лица. – №3. – С. 136-140.

Сотникова М.В., Кузьмина Е.В., Андриюшенкова Н.А., Коротченкова Н.С., Кругликова Е.О. Сравнительная оценка состояния височно-нижнечелюстных суставов студентов Смоленского государственного медицинского университета. – №3. – С. 230-233.

Степанова Т.С., Кузьминская О.Ю. Клиническое обоснование использования отсроченной сэндвич-техники при лечении кариеса постоянных зубов с незавершенной минерализацией твердых тканей у детей. – №3. – С. 226-229.

Терехова Т.Н., Бутвиловский А.В. Научное обоснование применения модифицированного стеклоиономерного цемента «Clinpro XT Varnish» для приостановления кариеса временных зубов. – №3. – С. 141-146.

Трезубов В.Н., Волковой О.А., Алпатьева Ю.В., Карпова А.О. Авторская методика экспертной компьютерной программы оценки качества имплантационных протезов. – №3. – С. 156-161.

Трезубов В.Н., Волковой О.А., Булычева Е.А., Розов Р.А., Паршин Ю.В., Карпова А.О. Социологическая оценка имплантационных протезов различных конструкций. – №3. – С. 147-155.

Трезубов В.Н., Волковой О.А., Розов Р.А., Булычева Е.А., Карпова А.О. Сравнительная клинко-рентгенологическая характеристика различных конструкций непосредственных несъемных имплантационных протезов. – №3. – С. 162-168.

Цепов Л.М., Николаев А.И., Нестерова М.М., Петрова Е.В. Хронический генерализованный катаральный гингивит и хронический генерализованный пародонтит: общие истоки, последовательный переход? (дискуссия) . – №3. – С. 198-205.

Цепов Л.М., Николаев А.И., Нестерова М.М., Цепова Е.Л. Патогенетические особенности формирования хронической воспалительной патологии пародонта (обзор) . – №3. – С. 206-214.

Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Якушина Н.Д., Грамота К.Е., Тиссен И.Ю., Бычков Е.Р. Новый метод изучения игровой зависимости у крыс в лабиринте с вероятностным разной силы пищевым подкреплением. – №3. – С. 5-10.

Шашмурина В.Р., Кузьмина Л.В., Мишутина О.Л., Шашмурина А.Б. Значение патологии зубочелюстной системы в медицинском освидетельствовании граждан при постановке на воинский учет и призыве на военную службу. – №3. – С. 187-192.

Шашмурина В.Р., Купреева И.В., Девликанова Л.И., Гусенов Р.К., Гайдуков Г.А. Клинический опыт применения универсального реставрационного композита светового отверждения «Реставрин» (ООО «Технодент», Россия) для восстановления жевательной группы депульпированных зубов. – №3. – С. 193-197.

#### №4

Авдеева Т.Г., Евсеев А.В., Усачев Р.К. Профилактические мероприятия у детей дошкольного возраста с соматическими заболеваниями в раннем послеоперационном периоде. – №4. – С. 191-198.

Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Зиматкин С.М. Гистологические изменения нейронов теменной коры мозга крыс в динамике ступенчатой субтотальной церебральной ишемии. – №4. – С. 11-16.

Бонь Е.И., Федина Е.М., Заерко Н.В., Зиматкин С.М., Кот В.Н., Рабченя А.В. Отдаленные последствия антенатальной алкоголизации для нейронов коры мозга. – №4. – С. 17-22.

Боровкова В.Н., Свобода П.Н., Шестакова В.Н., Мусетова Д.А. Сравнительная характеристика физической работоспособности, жизненной емкости легких и жизненного индекса девочек подросткового возраста, воспитывающихся в замещающих семьях. – №4. – С. 181-185.

Брынза Н.С., Княжева Н.Н., Решетникова Ю.С., Дедюкина Е.С., Курмангулов А.А., Гердт Р.С. Применение аудита для оценки качества стационарной медицинской помощи детям. – №4. – С. 238-244.

Вишневецкий О.А., Михалик Д.С., Жуков Г.В., Николаенкова Л.И., Вакал Т.Н., Симоненко В.В. Клинический случай эмпиемы плевры у больной при лечении рассеянного склероза. – №4. – С. 163-168.

Ганзюк А.В., Овод А.И. Лекарственный ресурс, как основа фармакотерапии больных псориазом. – №4. – С. 213-219.

Головина О.С., Елисеева Е.В., Калинин П.П., Переломова О.В. Динамика когнитивных нарушений у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. – №4. – С. 39-43.

Голубев Г.Ш., Хади Р.А., Бахаа Айяд И.А., Евсеев О.А. Программная обработка и визуализация результатов самоанкетирования пациентов с патологией стоп. – №4. – С. 121-128.

Данилов А.И., Бекезин В.В., Пересецкая О.В., Плескачевская Т.А., Старкова А.Э. Случай инфекционного эндокардита у пациента подросткового возраста. – №4. – С. 137-141.

Данилов А.И., Данилова Е.М. Острый средний отит в педиатрической практике. – №4. – С. 186-190.

Егорова С.Н., Кондаков С.Э., Гордеев В.В., Белецкий С.О., Хаятов А.Р., Ихалайнен Е.С. Современные проблемы дозирования лекарственных средств для детей в Российской Федерации. – №4. – С. 220-228.

Иванишкина Е.В., Диденко В.Н., Крикова А.В., Евсеев А.В., Зайцева В.М., Дмитриева Е.В., Андреева О.В., Волк С.В., Нанкевич И.Н., Удовикова О.И. Проблема алкоголизации населения как угроза национальной безопасности Российской Федерации. – №4. – С. 101-110.

Иванов Д.О., Деревцов В.В. Оценка состояния вегетативной нервной системы у младенцев, рожденных с разными типами легкой степени тяжести замедления внутриутробного роста. – №4. – С. 60-66.

Каплунов К.О. Случай серонегативности по TORCH-инфекциям у взрослого больного с длительным субфебрилитетом. – №4. – С. 151-154.

Каплунов К.О. Случай хронического вирусного микст-гепатита В+D+C с исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярный рак. – №4. – С. 142-146.

Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Карапетян Г.С., Арсеньев И.Г., Кесян О.Г., Шуйский А.А. Реверсивное эндопротезирование плечевого сустава в сложных клинических случаях. – №4. – С. 111-120.

Клыков А.И., Фролова Н.А., Дехнич С.Н., Косарева Е.А. Паспорт медицинских организаций как основа модернизации первичного звена здравоохранения. – №4. – С. 245-249.

Ковалева О.А., Милягин В.А. Особенности центральной гемодинамики у молодых мужчин с изолированной систолической артериальной гипертензией. – №4. – С. 80-88.

Колдман С.Д., Мицюк Н.А. Медицинская экспертиза в развитии акушерство-гинекологических знаний. – №4. – С. 250-258.

Лебеденко А.А., Семерник О.Е., Аппоева А.А., Иванова Д.Н., Инкина Е.В. Морфометрические особенности сердца и сосудов у детей в различные возрастные периоды по данным СКТ- и МРТ-исследований. – №4. – С. 199-204.

Лосенкова С.О., Морозов В.Г., Лосенков П.В., Евсеев А.В., Гладкая Ю.В. Ассортимент лекарственных форм, применяемых в стоматологической практике. – №4. – С. 229-237.

Лямец Л.Л., Евсеев А.В., Козлова Е.К., Колпакова М.А. Способ вычисления мощности t-критерия в фармакологических исследованиях. – №4. – С. 28-38.

Миронова Т.А., Шестакова В.Н., Мусетова Д.А., Боровкова В.Н. Особенности поражений гастродуоденальной зоны с учетом секреторобразующей функции у детей в сочетании с лямблиозом без инфицирования *Helicobacter Pylori*. – №4. – С. 169-173.

Музалева Ю.А., Матвиенко Е.В., Телегина И.А., Разинькова Н.С., Жизневская И.И., Горбань Г.Э. Характеристика клинической картины заболеваний органов пищеварения у детей Курской области. – №4. – С. 52-59.

Олейникова Т.А., Пожидаева Д.Н., Ульянов В.О. Сравнительный анализ конкурентных преимуществ нестероидных противовоспалительных препаратов. – №4. – С. 205-212.

Оморев Р.А., Айткеев А.У., Алиев М.Ж., Токтосунов А.С. Миниинвазивные методы в лечении желчнокаменной болезни у больных старшего возраста. – №4. – С. 147-150.

Осипова Н.Н., Крикова А.В., Беспалова Л.И., Евстафьев В.В., Евсеев А.В., Дмитриева Е.В., Михеева А.В., Зайцева В.М. Социально-психологические аспекты склонности к аффективной патологии ВИЧ-инфицированных. – №4. – С. 129-136.

Папичев Е.В., Королик О.Д., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Ахвердян Ю.Р., Полякова Ю.В. Влияние уровня фетуина-А на костный обмен у больных ревматоидным артритом. – №4. – С. 89-93.

Переверзев В.А., Сикорский А.В., Блажко А.С., Евсеев А.В., Никитина О.С., Разводовский Ю.Е., Вэлком М.О., Переверзева Е.В. К вопросу о новых источниках поступления эндогенной глюкозы в кровь при голодании. – №4. – С. 44-51.

Пунина А.А., Пунина М.А., Шкитин В.А., Шувалов А.Д. Значение эссенциальной артериальной гипертензии как фактора риска развития острого нарушения мозгового кровообращения. – №4. – С. 74-79.

Раджабзода М.Э., Одинаев Ф.И., Файзуллоев Х.Т., Турсунов Р.А. Основные показатели липидного спектра у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих на различных горных высотах. – №4. – С. 67-73.

Разводовский Ю.Е., Смирнов В.Ю., Переверзев В.А., Максимович Н.Е., Семененя И.Н. Влияние L-аргинина и блокатора синтеза монооксида азота L-NAME на спектр аминокислот плазмы крови крыс при субтотальной ишемии головного мозга. – №4. – С. 5-10.

Свобода П.Н., Шестакова В.Н., Сосин Д.В., Боровкова В.Н. Динамика физического развития детей с общим недоразвитием речи за дошкольный период, воспитывающихся в учреждениях социальной сферы для несовершеннолетних. – №4. – С. 174-180.

Соболев Ю.А., Беляева А.И. Пункционные вмешательства и их значение в диагностике и лечении узловых патологий щитовидной железы различного генеза. – №4. – С. 94-100.

Федина Е.М., Заерко А.В., Зиматкин С.М. Тельца кахала в развивающихся гистаминергических нейронах мозга крысы. – №4. – С. 23-27.

Шестаков Н.В., Крикова А.В., Конышко Н.А., Евсеев А.В., Дмитриева Е.В., Зайцева В.М., Шестакова О.В., Маликова Д.М. Нормативно-правовые аспекты, регулирующие повышение рождаемости Российской Федерации. – №4. – С. 155-162.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» принимаются материалы по медико-биологическим наукам, по клинической медицине, по фармацевтическим наукам. Формы публикаций – оригинальные статьи и обзоры. По согласованию с редколлегией возможно размещение исторических и юбилейных материалов.

### Объем рукописей

Научная статья – до 10 страниц, 4-5 иллюстраций, список литературы 7-10 источников.

Обзоры по проблеме – до 20 страниц, список литературы 30-40 источников.

### Структура рукописей

- УДК

- Заглавие – не более 120 знаков, сокращения в заглавии не допускаются.

- Фамилии и инициалы авторов.

- Сведения об учреждении, в котором была выполнена работа, почтовый адрес учреждения.

- Резюме (150-250 слов), включающее разделы: цель, методика, результаты, заключение. Ключевые слова – от 3 до 7. В резюме и ключевых словах допускается использование лишь общепринятых сокращений.

- Перевод на английский язык названия статьи, почтового адреса учреждения, резюме, ключевых слов. Фамилии и инициалы автора (авторов) даются в транслитерации.

- Текст публикации включает разделы: введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы или заключение. Во **введении** должны отражаться актуальность проблемы и цель исследования. **Методика** должна подробно информировать о содержании технологических приемов, формате статистической обработки. При описании экспериментальных и клинических процедур необходимо подтвердить их соответствие российским или международным этическим нормам проведения научных исследований. При описании **результатов исследования** не допускается дублирование данных в тексте, рисунках и таблицах. В **обсуждении результатов исследования** рекомендуется сделать акцент на сопоставление полученных результатов с результатами других авторов, проводивших исследования по близкой тематике. В **выводах (заключении)** не допускается простое повторение данных, изложенных в результатах исследования.

- Список литературы должен включать только те источники, которые упоминаются в тексте и имеют непосредственное отношение к содержанию статьи или обзора. Название источников следует давать без сокращений. Фамилии авторов приводятся в порядке русского, затем латинского алфавитов. Сокращения в русском варианте: для обозначения тома – Т., номера издания – №, страниц – С. В англоязычном варианте: Том – V., номер – N, страницы – P. Электронные источники указываются в конце списка. Не рекомендуется включать в список неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, справочники, диссертации, авторефераты диссертаций.

- Внутренняя структура научных обзоров, юбилейных, исторических материалов – на усмотрение авторов.

### Требования к графическому оформлению рукописей

Размер страницы – А 4, шрифт – TimesNewRoman (MicrosoftOfficeWord 2003, 2007, 2010), №11 (для таблиц – от №9-10) через 1,5 интервала *без переносов*, стиль Word – обычный, поля – 2 см со всех сторон, *абзац устанавливается системно*. Черно-белые осциллограммы, графики, фотоснимки (файлы в формате \*.bmp, \*.jpeg, \*.jpg, \*.tiff) – должны быть вставлены в электронную копию статьи. Не допускаются представление рисунков, выполненных с помощью ресурсов редактора Word. Цветные иллюстрации принимаются по согласованию с редакцией. В подписях к осциллограммам, графикам, фотоснимкам следует расшифровать значения всех букв, цифр и прочих условных обозначений. Математические формулы – вставляются в текст «рисунками». Таблицы создаются средствами редактора Word. Все табличные графы должны иметь заголовки. Минимальная величина табличного шрифта – №9. *Сокращения слов в таблицах не допускается*. Размер таблицы – не более 1 страницы. Толщина сетки (линий) таблицы – 0,25. Единицы измерения даются в системе СИ.

При компьютерном наборе текста следует адекватно расставлять тире « – » и дефис « - ». Аббревиатуры в тексте, не включенные в реестр ГОСТ 7.12-93, 7.11-78, допускаются в количестве не более 3-х. Ссылки на литературные источники даются в прямых скобках. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

### Пример оформления

УДК 616.127-005.0-08

Фармакологический профиль нового атипичного нейролептика...

Шабанов П.Д., Карпова И.В.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

#### *Резюме*

**Цель.** Изучение роли системы дофамина, ГАМК, опиоидов и входящих натриевых каналов нейронов прилежащего ядра для подкрепляющих эффектов ряда психоактивных веществ (психостимуляторов, опиатов, опиоидов) на условную реакцию предпочтения места у крыс.

**Методика.** Крысам самцам Вистар вживляли микроканиулы в прилежащее ядро (система расширенной миндалины) ...

**Результаты.** Большинство исследованных блокаторов уменьшало...

**Заключение.** Сделан вывод, что в прилежащем ядре сопрягаются...

*Ключевые слова:* артериальное давление, сердечный выброс, ацетилхолин, гистамин

Pharmacological profile of new atypical neuroleptic ...

Shabanov P.D., Karpova I.Yu.

Kirov Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva St., 194044, St. Petersburg, Russia

#### *Abstract*

**Objective.** To clear up the significance of dopamine, GABA, opioids and sodium influx ionic currents of the nucleus accumbens neurons for the reinforcing effects of a number of psychotropic drugs (opiates, opioids, psychostimulants) on conditioned place preference (CPP) in experimental rats.

**Methods.** The microcannules were implanted into the nucleus accumbens (the extended amygdala system) of the Wistar male rats to inject the drugs studied...

**Results.** The majority of the blockers studied decreased...

**Conclusion.** Therefore, the different mechanisms...

*Keywords:* arterial pressure, cardiac output, acetylcholine, histamine

#### Введение

В ранее проведенных исследованиях [6, 7, 10] было показано снижение академической успеваемости студентов, употребляющих ...

Целью работы явилось изучение процессов...

#### Методика

Исследование выполнено с участием 13-ти испытуемых, молодых мужчин в возрасте 21-23 лет, студентов 4 курса ...

#### Результаты исследования

Обсуждение результатов

Выводы (или заключение)

Литература (references)

### Оформление списка литературы научной статьи, обзора

Сначала в алфавитном порядке перечисляются источники на русском языке с транслитерацией, выполненной буквами латинского алфавита, а также с переводом источников на английский язык.

Затем продолжают список источники на иностранных языках (без транслитерации). Названия источников приводятся без сокращений.

*Примечание: на сайте <http://www.translit.ru/> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу (вариант BSI).*

*Пример ссылки на статью в журнале:*

Яснецов В.В. Влияние фракций тимозина на развитие токсического отека-набухания головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1994. – Т.28, №3. – С. 290-291. [Jasnecov V.V. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1994. – Т.28, N3. – P. 290-291. (in Russian)]

Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory // Neuroscience Biobehavioral Review. – 2010. – V.35, N2. – P. 129-150.

*Пример ссылки на статью в сборнике:*

Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е.С. Петрова. – СПб: Питер, 2000. – С. 56-78. [Lebedev A.A. *Jemocional'noe povedenie / Pod red. E.S. Petrova*. Emotional Behavior / Ed. E.S. Petrov. – Saint-Petersburg: Piter, 2000. – P. 56-78. (in Russian)]

*Пример ссылки на монографию:*

Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Фармакология антигипоксантов. – СПб: Элби-СПб, 2004. – 224 с. [Zarubina I.V., Shabanov P.D. *Farmakologija antigipoksantov*. Pharmacology of Antihypoxants. – Saint-Petersburg: Elbi-SPb, 2004. – 224 p. (in Russian)]

Sutton J.R., Coates G., Remmers J. Hypoxia. – Philadelphia: B.C. Decker, 1990. – 198 p.

*Пример ссылки на материалы конференции:*

Никитина Г.М., Иванов В.Б. Влияние бемитила на восстановление биохимического гомеостаза после физических нагрузок // Здоровье в XXI веке: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Тула, 2000. – С. 87-89. [Nikitina G.M., Ivanov V.B. *Zdorov'e v XXI veke: Materialy Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii*. Health in XXI century: Materials of the All-Russian Science-Practical Conference. – Tula, 2000. – P. 87-89. (in Russian)]

*Пример ссылки на патент:*

Брук Т.М., Гелетин П.Н., Евсеев А.В. и др. Способ регистрации моторной работы жевательной мускулатуры у человека // Патент РФ на изобретение №2561332. Опубликовано 27.08.2015. Бюллетень №24. [Bruk T.M., Geletin P.N., Evseev .V. i dr. *Sposob registracii motornoj raboty zhevatel'noj muskulatury u cheloveka*. Method of masticatory registration in human being // Patent of Russian Federation N2561332. Publication 12.08.2015. Bulletin N24. (in Russian)]

*Пример ссылки на интернет-публикацию:*

Сидоров П.И. Особенности обучения детей в младших классах средней школы // Образование: Международный научный интернет-журнал. 21.03.11. URL:<http://www.oim.ru/reader.aspnomer> [Sidorov P.I. *Obrazovanie: Mezhdunarodnyj nauchnyj internet-zhurnal*. International Science Internet Journal. 21.03.11. URL:<http://www.oim.ru/reader.aspnomer> (in Russian)]

*Примеры ссылки на диссертацию и автореферат диссертации:*

Чикунов С.О. Повторная реабилитация пациентов после ранее проведенного ортопедического стоматологического лечения: Дис. ... докт. мед. наук. – СПбГМУ, 2014. – 434 с. [Chikunov S.O. *Povtornaja reabilitacija pacientov posle ranee provedennogo ortopedicheskogo stomatologicheskogo*



*lechenija (doctoral dis.)*. Repeated rehabilitation of patients after previous orthopedic stomatology therapy (Doctoral Thesis). – SPbSMU, 2014. – 434 p. (in Russian)]

Курчанинова М.Г. Сравнительное изучение эффективности различных методов гигиены полости рта при проведении ортодонтического лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 26 с. [Kurchaninova M.G. *Sravnitel'noe izuchenie jeffektivnosti razlichnyh metodov gigienu polosti rta pri provedenii ortodonticheskogo lechenija (kand. dis.)*. Comparative study of efficiency of different methods of oral cavity hygiene in orthodontic treatment (Author's Abstract of Candidate Thesis). – Moscow, 2010. – 26 p. (in Russian)]

Представленная в редакцию рукопись на последней странице должна содержать сведения об авторах: фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность по месту работы, e-mail.

Рукопись *подписывается* всеми авторами. Подписи означают согласие на публикацию по правилам журнала, а также гарантию оригинальности рукописи.

Каждая статья подвергается двустороннему слепому рецензированию (double-blind). По результатам рецензирования принимается решение о целесообразности опубликования статьи. Отклоненные и оформленные не по правилам статьи не возвращаются. Редакция оставляет за собой право сокращать текст статьи, изменять размер рисунков и таблиц. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Пакет документов, направляемых в редакцию, включает текст статьи в 2-х экземплярах, электронную копию, разрешение на публикацию. В случае направления статьи по *электронной почте* в раздел «Информация об авторах» сканированные подписи устанавливаются в режиме «вставить рисунок». Разрешение на публикацию представляется в цветном PDF формате.

### Этические вопросы

*Авторство*. Все лица, обозначенные как «авторы», должны соответствовать критериям этого понятия. Участие каждого автора в работе должно быть достаточным для того, чтобы принять на себя ответственность за ее содержание. Право называться автором основывается на следующих фактах: 1) значительном вкладе в концепцию и дизайн исследования или в анализ и интерпретацию данных; 2) подготовке текста статьи или внесении принципиальных изменений; 3) окончательном утверждении версии, которая сдается в печать.

Участие, заключающееся лишь в обеспечении финансирования или подборе материала для статьи, не оправдывает включения в состав авторской группы. Общее руководство исследовательским коллективом также не признается достаточным для авторства. Редакция вправе уточнять у авторов вклад каждого в написание статьи. Данная информация может быть опубликована.

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, но оказавшие помощь в проведении исследования по сбору, анализу и интерпретации данных, предоставлению материалов и инструментов, должны быть перечислены с их согласия в разделе «*Благодарности*». Порядок перечисления авторов определяется их совместным решением.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов, касающийся конкретной рукописи, возникает в том случае, если один из участников процесса рецензирования или публикации (автор, рецензент или редактор) имеет обязательства, которые могли бы повлиять на его или ее мнение (даже если это и не происходит на самом деле). Наиболее частая причина возникновения конфликта интересов – финансовые отношения (например, связанные с приемом на работу, консультациями, владением акциями, выплатой гонораров и платными заключениями экспертов), прямые или через близких родственников. Возможны и другие причины – личные отношения, научное соперничество и интеллектуальные пристрастия.

Участники процесса рецензирования и публикации должны сообщать о наличии конфликта интересов.

*Авторы* при представлении рукописи несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны

быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку, а также другое финансовое или личное участие. Должна быть описана роль спонсора/спонсоров в структуре исследования, в сборе, анализе и интерпретации данных.

Авторы должны указывать имена тех, кому, по их мнению, не следует направлять рукопись на рецензию в связи с возможным конфликтом интересов. Если авторы не уверены в наличии конфликта интересов, они должны объяснить ситуацию редактору для её оценки.

*Рецензенты* должны сообщать редакции обо всех конфликтах интересов, которые могут повлиять на их мнение о рукописи; они должны отказаться от рецензирования конкретной статьи, если считают это оправданным. В свою очередь редакция должна иметь возможность оценить объективность рецензии и решить, не стоит ли отказаться от услуг данного рецензента.

*Редколлегия* может использовать информацию, представленную в сообщениях о наличии конфликта интересов и о финансовом интересе, как основу для принятия редакционных решений.

Редакторы, которые принимают решения о рукописи, не должны иметь личного, профессионального или финансового интереса/участия в любом вопросе, который они могут решать. Другие члены редакционного коллектива, если они участвуют в принятии решений, должны предоставить редакторам описание их финансовой заинтересованности (так как она может иметь влияние на редакторские решения) и отказаться от участия в принятии решения, если имеет место конфликт интересов.

**Соблюдение прав больных и конфиденциальность.** Больные имеют право на сохранение конфиденциальности, которую нельзя раскрывать без их согласия. Позволяющая установить личность информация, включая имена больных, инициалы, номера больниц и историй болезни, не должна публиковаться в виде письменных описаний, фотографий и родословных, если только эта информация не представляет большую научную ценность или если больной (или родитель, или опекун) не предоставит (предоставят) письменное согласие на публикацию. Авторы должны сообщить больным, существует ли вероятность того, что материал, позволяющий установить личность, после публикации будет доступен через Интернет. Авторы должны предоставить в редакцию письменное *информированное согласие* больного на распространение информации и сообщить об этом в статье.

**Защита человека и животных** при проведении научного исследования. Если в статье имеются описания экспериментов с участием человека/людей, авторы должны указать, проводились ли они в соответствии с этическими стандартами комитета, ответственного за эксперименты с участием человека/людей (входящего в состав учреждения или национального) и Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. В сомнительных случаях авторы должны представить обоснование их подходов и доказательство того, что рецензионный совет учреждения утвердил вызывающие сомнения аспекты исследования. При изложении экспериментов с участием животных авторы должны указать, выполнялись ли требования Европейской конвенции по защите позвоночных животных, требования национального руководства и руководства учреждения по содержанию и использованию лабораторных животных.

**Публикация отрицательных результатов.** Многие исследования, показывающие отрицательные результаты, в действительности являются нерешающими/неокончательными. Возможность публикации неокончательных результатов исследований рассматривается редколлегией в особом порядке, так как часто такие статьи не имеют биомедицинской ценности и расходуют принадлежащие журналу ресурсы.

**Множественные публикации.** Редакция не рассматривает рукописи, одновременно представленные для публикации в другие журналы, а также работы, которые в большей части уже были опубликованы в виде статьи или стали частью другой работы, представленной или принятой для публикации каким-либо другим печатным изданием или электронными средствами массовой информации. Эта политика не исключает рассмотрение статьи, не принятой к публикации другим журналом, или полного описания, представленного после публикации предварительных результатов, т.е. тезисов или постерных сообщений, представленных на профессиональных конференциях.

**Проверка на неправомерные заимствования.** Редакционная коллегия журнала информирует авторов, что статьи, направляемые для опубликования в журнале «Вестник СГМА», проходят проверку на наличие неправомерных заимствований. При наличии неправомерных заимствований редакционная коллегия отклоняет публикацию статьи.

**Переписка.** Читатели в случае необходимости могут направлять свои комментарии, вопросы или критические замечания к опубликованным статьям, которые будут напечатаны в журнале. При желании авторы статей могут ответить на замечания.

**Авторские экземпляры** не предусмотрены. Журнал можно получить только по подписке.

С подробным изложением пунктов «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов, можно ознакомиться на сайте [www.ICMJE.org](http://www.ICMJE.org) на английском языке, 2010 г., а также на русском языке <http://www.scardio.ru/content/images/documents/Trebovania2010.pdf>

Адрес редакции:

Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28, СГМУ, кафедра нормальной физиологии, к. 331.

Контактные телефоны:

(4812) 55-47-22 – редакция журнала «Вестник СГМА»,

(4812) 55-31-96 – научная часть СГМУ.

Электронные адреса редакции:

[hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru),

[normaSGMA@yandex.ru](mailto:normaSGMA@yandex.ru)

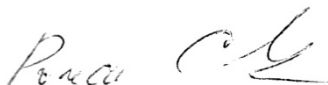
## ПОЛИТИКА ЖУРНАЛА

«Вестник Смоленской государственной медицинской академии»  
в отношении содержания публикуемых статей и размещения информационных материалов

Дата принятия: 1 сентября 2017 года

Срок действия: постоянно

Главный редактор,  
чл.-корр. РАН, профессор



Утверждаю

Р.С. Козлов

Настоящая политика определяет правила формирования портфеля научного журнала, которые должны обеспечивать равноправное отношение ко всем, кого они затрагивают: авторам публикаций, рецензентам, членам редакционной коллегии и редакционного совета, сотрудникам редакции, рекламодателям.

Данная политика принимается в целях обеспечения устойчивого рабочего состояния журнала, строгого соблюдения ценовой политики в отношении материалов рекламного характера.

Материалом рекламного характера признается распространяемая в любой форме с помощью любых средств информация о физическом или юридическом лице, товарах, идеях, начинаниях, предназначенная для широкого круга лиц, формирующая или поддерживающая соответствующий интерес к физическому, юридическому лицу, товарам, идеям, начинаниям и способствующая реализации товаров, идей и начинаний (Федеральный закон «О рекламе от 14.06.1995).

Материалы рекламного характера могут быть размещены на страницах журнала только на платной основе.

Журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» гарантирует равные условия всем организациям-производителям медицинского оборудования, лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения в отношении размещения адекватных информационных материалов на своих страницах.